Editör
Prof. Dr. Ayşe AKTAŞ
Yardımcı Editör
Prof. Dr. Alper ŞENER
Prof. Dr. Aylin TÜREL ERMERTCAN
Prof. Dr. Funda KOSOVA

# ERKEN VE GEÇ DÖNEM COVID-19 ENFEKSİYONUNA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

WOPPHO
World Physicians Publishing House

ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ
2013

# ERKEN VE GEÇ DÖNEM COVID-19 ENFEKSİYONUNA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

**Editör**

Prof. Dr. Ayşe AKTAŞ

**Yardımcı Editörler**

Prof. Dr. Alper ŞENER

Prof. Dr. Aylin TÜREL ERMERTCAN

Prof. Dr. Funda KOSOVA

WOPPHO
World Physicians Publishing House

ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ
2012

© 2023 Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

**ERKEN VE GEÇ DÖNEM COVID-19 ENFEKSİYONUNA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM**

**Birinci Baskı:** 2023

**Editör: Prof. Dr. Ayşe AKTAŞ**

**Yardımcı Editörler: Prof. Dr. Alper ŞENER**
**Prof. Dr. Aylin TÜREL ERMERTCAN**
**Prof. Dr. Funda KOSOVA**

**ISBN: 978-625-6448-41-4**

0533 511 65 31
Online Alışveriş
www.ankaranobel.com

Kitaptaki bölüm içeriklerinin sorumluluğu, yazarlarına aittir.

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yayım hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayınlayıcısının izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.
Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve güncellenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalıdır. Yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında, tedavilerde ve ilaç uygulamalarında değişiklikler yapılması gerekli olabilir. Okuyuculara, ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan son bilgileri mutlaka kontrol etmeleri önerilir. Dozaj, uygulama şekilleri ve kontrendikasyonlar; güncel bilgiler ışığında sürekli olarak takip edilmelidir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini, en doğru ilaçları ve dozları belirlemek; uygulamayı yapan hekim sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

**Yayına Hazırlayan** : Ankara Nobel Tıp Kitabevleri
**Yayın Koordinatörü** : Mehmet Ali KARACA (mehmetalikaraca@ankaranobel.com)
**Grafik Tasarım** : Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Grafik Birimi
**Online Yayın Sitesi** : kurumsal@Ankaranobel.com
**Baskı Tarihi** : 2023 , Ankara

**MERKEZ**
**ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ**
**Adres:** Sağlık 1 Sok. No: 17/D Sıhhiye / ANKARA
**Tel:** 0 532 154 58 43 - 0 312 434 10 87
0 312 434 05 17 - 0 312 434 02 99
**E-mail:** info@ankaranobel.com

**ŞUBE: SIHHİYE**
**ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ**
**Adres:** Süleyman Sırrı Cad.
No: 16/1 Sıhhiye / ANKARA
**Tel:** 0 312 432 05 18
**E-mail:** info@ankaranobel.com

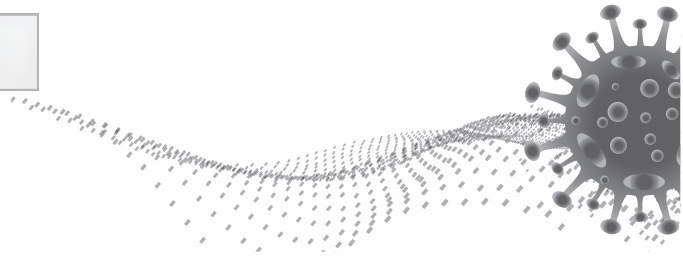
**ŞUBE: ÇAPA**
**ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ**
**Adres:** Şehremini Mah. Köprülü Mehmet Paşa Sk.
No 31/C Çapa/İSTANBUL
**Tel:** 0 535 028 22 62 - 0 212 589 10 50
**E-mail:** info@ankaranobel.com

**ŞUBE: KADIKÖY**
**ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ**
**Adres:** Rasim Paşa Mah. Rıhtım Cad. Derya İş Mrk.
No: 28/18 Kadıköy / İSTANBUL
**Tel:** 0 535 629 23 63 - 0 216 550 09 07
**E-mail:** info@ankaranobel.com

**Online Satış: www.ankaranobel.com**

**Kitabımızın bilime ve bilimsel düşünceye katkı sağlaması dileğiyle...**

# İÇİNDEKİLER



**BÖLÜM 1: COVID-19 AŞILARI SONRASI GELİŞEN KÜTANÖZ REAKSİYONLAR**

Dr. Öğr. Üyesi Sema Koç Yıldırım, Doç. Dr. F. Aslı Hapa ..... 1

**BÖLÜM 2: COVID-19 ve ÜRTİKER**

Arş. Gör. Dr. Ece Gökyayla, Prof. Dr. Aylin Türel Ermertcan ..... 11

**BÖLÜM 3: CORONAVİRÜS KAYNAKLI ÖKSÜRÜKTE OLASI MEKANİZMALAR**

Doç. Dr. Nigar Dirican, Dr. Tolga Öz, Prof. Dr. Ayşe Aktaş ..... 17

**BÖLÜM 4: LONG COVID-19/ POST COVID-19 KAVRAMLARI VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI BAKIŞ AÇISI**

Dr. Öğr. Üyesi Banu Karaca, Prof. Dr. Alper Şener ..... 31

**BÖLÜM 5: COVID-19 ve BÖBREK**

Doç. Dr. Can Hüzmeli, Prof. Dr. Mansur Kayataş,..... 41

**BÖLÜM 6: COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR SENDROM (MİS-C)**

Doç. Dr. Semra Bayturan, Prof. Dr. Pelin Ertan ..... 59

**BÖLÜM 7: POST COVIDDE LABORATUVAR BULGULARI**

Prof.Dr. Funda Kosova ..... 73

**BÖLÜM 8: POST COVID SÜRECİ VE KANSER**

Uzm. Dr. Gülçin Ertaş..... 89

**BÖLÜM 9: COVID-19 ENFEKSİYONUNDA AĞRI TEDAVİSİ**

Prof. Dr. İdil Tekin ..... 103

**BÖLÜM 10: POST COVID MİYOKARDİT**

Prof. Dr. İbrahim Faruk Aktürk, Dr. Güngör İlayda Bostancı Alp ..... 119

**BÖLÜM 11: ÇOCUKLARDA POSTCOVİD NÖROLOJİK TUTULUM**

Arş. Gör. Dr. Havva İpek DEMİR ..... 125

**BÖLÜM 12: POST COVID KARDİYAK ARİTMİLER**

Doç.Dr.Veli Polat, Uzm.Dr.Murat Erdem Alp ..... 135

**BÖLÜM 13: COVID-19'DA ANTİİNFLAMATUAR ve ANTİSİTOKİN TEDAVİLER**

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Tanrıverdi ..... 141

**BÖLÜM 14: Post COVID-19 İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI VE YÖNETİMİ**

Doç. Dr. Nigar Dirican..... 153

**BÖLÜM 15: KORONAVİRÜS HASTALIĞI-19 VE SEREBROVASKÜLER HASTALIK**

Doç. Dr. Neslihan Eşkut, Prof. Dr. Özge Yılmaz Küsbeci ..... 171

**BÖLÜM 16: COVID-19'LU ÇOCUKLARDA AKUT BÖBREK HASARI VE YÖNETİMİ**

Prof. Dr. Pelin Ertan, Arş. Gör. Dr. Esra Ensari..... 179

**BÖLÜM 17: POST COVID-19 GELİŞİMİNDE OLASI MEKANİZMALAR**

Prof. Dr. Neşe Demirtürk..... 193

**BÖLÜM 18: COVID-19 VE TANI YÖNTEMLERİ**

Gör. Dr. Ayşegül Ateş, Prof. Dr. Şafak Ermertcan..... 205

**BÖLÜM 19: COVID-19 DÖNEMİNDE AKIL SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI: ARTAN TOPLUMSAL VE KİŞİSEL RİSK FAKTÖRLERİ**

Doç. Dr. Yılmaz Yıldırım..... 229

**BÖLÜM 20: ÇOCUKLARDA COVID-19 VE ASTIM**

Prof. Dr. Zeynep Tuğba Arıkan..... 251

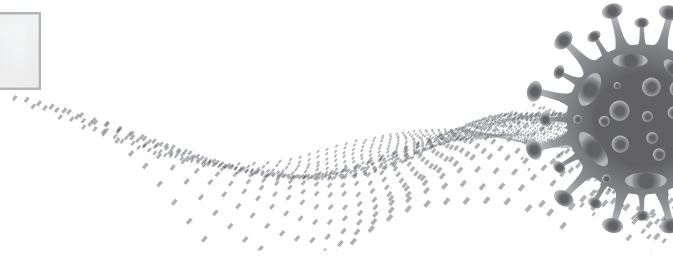
**BÖLÜM 21: COVID 19 PANDEMİSİNİN ÇOCUK YAŞAMI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Doç. Dr. Aslı Aslan ..... 263

**BÖLÜM 22: UZAMIŞ COVIDDE ÇOCUKLUK ÇAĞI AŞILARI NASIL YAPILMALIDIR?**

Dr. Öğr. Üyesi Handan Ayhan Akoğlu, Prof. Dr. İlknur Bostancı ..... 273

1. BÖLÜM



# COVID-19 AŞILARI SONRASI GELİŞEN KÜTANÖZ REAKSİYONLAR

Dr. Öğr. Üyesi Sema Koç Yıldırım[1], Doç. Dr. F. Aslı Hapa[2]

1.Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

2.İzmir Demokrasi Üniversitesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

## 1. GİRİŞ

COVID-19 pandemisi ile beraber hastalık etkeninin morbidite ve mortalitesini önleyebilmek amacı ile çok sayıda aşı geliştirme ve üretim kampanyaları başlatılmış olup, günümüzde değişken derecede etkinlikte ve güvenlikte çeşitli COVID-19 aşıları uygulanmaya devam etmektedir. Tüm dünyada uygulanmakta olan bu aşılar genel olarak etki mekanizmasına göre mRNA aşıları, viral vektör aşıları, inaktive aşılar ve protein alt ünitesi aşıları olarak sınıflandırılmaktadır. mRNA bazlı aşılar SARS-CoV-2 (severe acute respiratory coronavirus-2)'nin immünolojik olarak dominant glikoproteini olan spike proteininin genetik bilgisini içermektedir. Viral vektör aşıları ise genellikle adenovirüslerin vektör olarak kullanıldığı ve vektör virüs içerisinde spike proteininin DNA'sının yer aldığı aşılardır. İnaktive aşılar spike proteininin yanı sıra diğer virüs ilişkili antijenleri de içerirken protein alt ünitesi aşıları ise antiviral immüniteyi uyarmak üzere özel olarak tasarlanmış rekombinant protein yapılarını içermektedir.[1]

Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel acil kullanım listesinde yer alan aşılar şu şekildedir: [2]

1- mRNA aşıları: BNT162B2 (Pfizer/Biontech Comirnaty) ve mRNA-1273 (Moderna)

2- Viral vektör aşıları: ChAdOx1 nCov-19 (Oxford-AstraZeneca) ve Ad26.COV2.S (Janssen)

3- İnaktive aşılar: BBIBP-CorV (Sinopharm), Sinovac/CoronaVac (Sinovac Life Sciences), BBV152 COVAXIN (Bharat Biotech)

4- Protein alt ünitesi aşıları: NVX-CoV2373 (Nuvaxovid/Covovax)

Belirtilen aşılarla ilişkili olarak çeşitli deri bulguları ile karakterize aşı sonrası gelişen reaksiyonlar bildirilmiştir ve bildirilmeye de devam etmektedir. Bu bölümde COVID-19 aşıları sonrası gelişen kütanöz reaksiyonlar, olası patogenetik mekanizmalar eşliğinde klinik olarak sınıflandırılarak detaylandırılmıştır.

## 2. SINIFLANDIRMA

COVID-19 aşıları sonrası gelişen kütanöz reaksiyonlar yeni başlayan reaksiyonlar şeklinde olabileceği gibi daha önce var olan bir dermatozun alevlenmesi şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir.

COVID-19 aşıları sonrası gelişen kütanöz reaksiyonlar, reaksiyonun gelişim zamanına, klinik özelliklere ve altta yatan olası patogenetik mekanizmalara göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.1). Aşı sonrası dakikalar ile birkaç gün içerisinde ortaya çıkan reaksiyonlar erken dönem reaksiyonlar olarak değerlendirilirken aşıdan günler-haftalar sonra ortaya çıkan reaksiyonlar gecikmiş reaksiyonlar olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 2.1. COVID-19 aşıları sonrası gelişen kütanöz reaksiyonlar

| **Kütanöz reaksiyon** | **Alt tipi** |
|---|---|
| Enjeksiyon yeri reaksiyonları | Erken lokal reaksiyonlar<br>Gecikmiş lokal reaksiyonlar |
| Ekzantemler | Morbiliform/ makulopapüler<br>Papüloveziküler<br>Pitriazis rozea benzeri |
| Vasküler lezyonlar | Lökositoklastik vaskülit<br>Peteşi/purpura<br>Pernio benzeri reaksiyon<br>Eritromelalji |
| Ürtiker/anjioödem | - |
| Dolgu reaksiyonları | - |
| Otoimmün büllöz reaksiyonlar | Büllöz pemfigoid<br>Lineer IgA büllöz dermatozu<br>Pemfigus vulgaris<br>Pemfigus foliaseus |
| Yaygın adverse kütanöz reaksiyonlar | AGEP<br>DRESS<br>SJS/TEN<br>Yaygın fiks ilaç erüpsiyonu |
| Diğer dermatozlar | Psoriasis<br>Liken planus<br>Pitriazis rubra pilaris<br>PLEVA<br>Vitiligo<br>Sweet sendromu<br>Eritema nodozum<br>Eritema multiforme<br>Rowell sendromu<br>Eritema anulare sentrifigum<br>Rozasea benzeri erüpsiyon<br>SDRIFE benzeri erüpsiyon |

AGEP: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis;

DRESS: İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar;

SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/Toksik epidermal nekrolizis;

PLEVA: Pitriazis likenoides et varioliformis akuta; SDRIFE: Simetrik ilaç ilişkili intertrijinöz ve fleksural ekzantem.

## 3. KLİNİK ÖZELLİKLER

Bu zamana kadar yapılmış bildirilere göre COVID-19 aşıları sonrası gelişen en sık kütanöz reaksiyonlar enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir.[3–5] Genel olarak tüm dünyada aşılamaların ilk dozları sağlık çalışanlarına uygulandığından ve sağlık çalışanlarının önemli bir bölümünü kadınlar oluşturduğundan kütanöz yan etkilerin kadınlarda daha sık bildirilmiş olabileceği belirtilmektedir. Genel olarak kütanöz reaksiyonların ilk doz aşılamadan sonra hatırlatma dozlarına göre biraz daha sık görüldüğü belirtilmekle beraber ilk doz sonrası reaksiyon gelişen bireylerde hatırlatma dozları sonrası rekürrens ise %8 ile %46 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.[6–8]

### 3.1. Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları

Enjeksiyon yeri reaksiyonları COVID-19 aşıları sonrası en sık bildirilen kütanöz reaksiyonlar olup erken lokal reaksiyonlar ve gecikmiş lokal reaksiyonlar olarak iki gruba ayrılmaktadır.

#### 3.1.1. Erken lokal reaksiyonlar

Erken lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları aşı sonrası ilk 4 gün içerisinde ortaya çıkan ağrı, kızarıklık ve ödem ile karakterize reaksiyonlar olup ortalama 2-3 gün süre ile devam etmektedirler.[9] Ağrı en sık bulgu olup kızarıklık ve ödem ağrıyı takip eden diğer sık bulgulardır. Bu reaksiyonların önemli bir kısmı ilk doz sonrası ortaya çıkmaktadır. Genç bireylerde yaşlı bireylere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir.[10,11]

#### 3.1.2 Gecikmiş lokal reaksiyonlar

Gecikmiş lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları enjeksiyondan sonraki 4 gün ve daha fazla bir süre sonra enjeksiyon yerinin komşuluğunda ortaya çıkan eritem, kaşıntı, endurasyon ve hassasiyetin eşlik ettiği ve klinik olarak selülit benzeri bir görünüm ile karakterize reaksiyonlar olarak tanımlanmaktadırlar.[12] Bu reaksiyonların klinik morfolojik görünümleri eritemli hedef benzeri yamalardan 10cm'den büyük plaklara kadar değişkenlik gösterebilmektedir.[7,13,14] Literatürde "COVID arm" olarak da tanımlanmış olan gecikmiş lokal enjeksiyon yeri reaksiyonlarının büyük çoğunluğu mRNA aşıları sonrası bildirilmiş olup genellikle aşının ilk dozu sonrası ortaya çıkmaktadır ve aşılamayı takip eden ortalama 7 gün içerisinde gerilediği bildirilmiştir.[9] Hatırlatma dozu sonrası tekrarlayan gecikmiş lokal enjeksiyon yeri reaksiyonlarının ilk doz sonrası gelişenlere göre daha kısa sürede ortaya çıktığı ve daha hafif seyirli olduğu belirtilmektedir. [4,7,15]

Gecikmiş lokal reaksiyonların klinikopatolojik olarak değerlendirildiği çalışmalarda histopatolojik incelemelerdeki ana bulguların fokal epidermal değişikliklikler, epidermal spongiyoz ve lenfosit ekzositozu olduğu bildirilmiştir. Ek olarak dermiste değişken sayıda eozinofilik granülositlerin yanı sıra perivasküler alanda ağırlıklı olarak küçük lenfositlerden oluşan infiltrat ve intraluminal nötrofiller olduğu ve bu bulguların gecikmiş tip T hücre aracılı hipersensitivite reaksiyonu bulguları ile uyumlu olduğu da belirtilmiştir.[4,16,17]

Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonlarının aşı içerisinde bulunan spike proteini veya aşının diğer komponentlerine karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonu sonucu ortaya çıkıp çıkmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Aşı içerisinde çok sayıda bileşenin (lipid nanopartiküller, polietilen glikoller, polisorbatlar, timerosal, trometamin, dimistrol gliserol) potansiyel hapten olarak rol oynaması sonucu daha önce duyarlanmış olan bireylerde spesifik hafıza T hücrelerinin reaktivasyonunun ardından Th2 hücrelerin yanı sıra çeşitli inflamatuvar hücrelerin dahil olması sonucunda akut spongiotik dermatit ile karakterize enjeksiyon yeri reaksiyonu gelişimi olabileceği düşünülmektedir.[1,14,18,19]

## 1.1. Ekzantemler

COVID-19 aşıları sonrası bildirilen ekzantemler genellikle tipik olarak kraniokaudal yayılım gösteren, simetrik ve bilateral yerleşimli, kaşıntılı, eritemli morbiliform/makulopapüler döküntü ile karakterizedir. Bunun yanı sıra herpetiform dağılım göstermeyen, eritem ile çevrili, küçük papül ve veziküller ile karakterize papülovezikül ekzantemler de bildirilmiştir.[4,20] Dörtyüzondört kütanöz reaksiyonun değerlendirildiği büyük bir kesitsel çalışmada morbiliform ve papülovezikül döküntü prevalansı sırası ile %8,9 ve %6,4 olarak bildirilirken bir başka çalışmada da bu oranlar benzer şekilde %6,1 ve %8,3 olarak belirlenmiştir.[7,20] Bu döküntülerin büyük çoğunluğu aşının ilk dozu sonrası gelişirken ortalama başlangıç zamanları da iki gün ile iki hafta arasında değişkenlik göstermektedir ve genellikle bir hafta içerisinde gerilemektedir.[9,14,20] Bu döküntülerin histopatolojik incelemelerinde eozinofillerin eşlik ettiği mikst tipte inflamatuvar infiltrat, epidermal spongiyoz, keratinosit apoptozisi ve vakuoler interfaz değişiklikleri izlenmiştir.[16,21,22] Bu reaksiyonlar ile ilgili altta yatan patogenetik mekanizmalar tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte klasik antiviral/antitümoral yanıt olarak da bilinen hücresel immün yanıtın ağırlıklı rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu yanıtta aşı içerisinde bulunan protein alt üniteleri ve inaktive virüsün potansiyel tetikleyiciler olmaları sonucunda anahtar sitokinler olan IFN-γ (interferon gama), TNF-α (tümör nekroz faktörü alfa), IL-2 (interlökin 2), IL-6 gibi sitokinlerin rol oynadığı Th1 aracılı immün reaksiyonlar izlenmektedir.[1]

COVID-19 aşıları sonrası bildirilen diğer bir ekzantem tablosu ise pitriazis rozea benzeri döküntülerdir.[7,9,20,23-25] Bu reaksiyonlar genellikle mRNA aşılarını takiben 4-7 gün arasında bildirilmiş olup klasik pitriazis rozeadan farklı olarak daha kaşıntılı ve diffüz lezyonlarla seyretmekte, öncü madalyon lezyonu izlenmemekte ve mukozal lezyonlar daha sık eşlik etmektedir. Pitriazis rozea benzeri ekzantemlerin aşı sonrası HHV-6/7 (human herpes virüs 6/7) reaktivasyonu sonrası gelişip gelişmediği henüz net değildir. Aşıya spesifik enfeksiyöz partiküller tarafından indüklenen immündisregülasyon sonucu human herpes virüs reaktivasyonu ve ilaçlarla indüklenen pitriazis rozea benzeri döküntülerde olduğu gibi gecikmiş hipersensitivite yanıtı COVID-19 aşıları sonrası gelişen pitriazis rozea benzeri döküntülerin patogenezinde yer alabilecek olası mekanizmalar olarak öngörülmektedir.[15,26]

## 1.2. Vasküler Lezyonlar

COVID-19 aşıları sonrası lökositoklastik vaskülit, peteşi/purpura, pernio benzeri reaksiyon ve eritromelalji gibi farklı tipte vasküler lezyonlar tanımlanmıştır.

Ürtikeryal vaskülitin de dahil olduğu lökositoklastik vaskülit olguları hem mRNA hem de adenoviral vektör aşılarından sonra bildirilmiştir. [7,15,20,27-30] Klinik özellikleri klasik kütanöz küçük damar vasküliti ile uyumlu olacak şekilde alt ekstremitelerde ağırlıklı yerleşim gösteren konflue, palpe edilebilir purpurik lezyonlar şeklindedir. Ortaya çıkış zamanı aşı sonrası 2-7 gün arasında değişmekte olup

genellikle deriye sınırlı vaskülit olarak bildirilmiştir. Histopatolojik incelemelerde lökositoklazi ve damar duvarlarında fibrin birikimi ile karakterize perivasküler ve intertisyel nötrofilik infiltratlar izlenmiştir. Altta yatan patogenez tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte COVID-19 aşısı sonrası otoreaktif B ve T lenfositlerin aktivasyonu sonucu gelişen antikorların ve küçük damarlardaki immünkompleks birikimlerinin kompleman aktivasyonu ve nötrofil kemotaksisine yol açabileceği belirtilmektedir.[29]

Vaskülit olmaksızın peteşiyel erüpsiyon mRNA aşısı sonrası gelişen immün trombositopenik purpura tablosu ile ilişkili olarak bildirilmiştir.[31,32]

Pernio benzeri lezyonlar COVID-19 ile enfekte bireylerde "COVID toes" olarak da bilinen ilk tanımlanan deri bulgularındandır. Hem mRNA hem de inaktive COVID-19 aşıları sonrası bildirilen pernio benzeri lezyonlar, ellerde ve ayaklarda yerleşim gösteren, genellikle ağrısız ve bazen kaşıntılı olabilen, viyolose renkli makül ve papüller şeklinde tanımlanmıştır. Lezyonların aşılamadan 4-12 gün sonra geliştiği belirtilmiş olup bazı olgularda soğuk maruziyeti ile alevlenme olabilmektedir. Histopatolojik incelemelerde papiller ödemle birlikte süperfisyel ve derin dermiste damarların ve ekrin glandların çevresinde yoğun lenfositik infiltratların izlendiği belirtilmektedir. Oluşum mekanizması aydınlatılamamış olmakla birlikte aşı maruziyeti sonrası ortaya çıkan güçlü tip I interferon yanıtının kütanöz ekspresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[7,9,20,22,25,33-36]

Eritromelalji mRNA aşıları sonrası bildirilen nadir vasküler reaksiyonlardan biridir. COVID-19 aşısı sonrası kütanöz reaksiyonların değerlendirildiği kayıt tabanlı bir çalışmada 414 kütanöz reaksiyonun 14'ünün eritromelalji olduğu bildirilmiştir.[7] Eritromelalji tablosu aşıdan ortalama 7 gün sonra gelişmiş olup hatırlatma dozu sonrası gelişenlerde daha kısa sürede ortaya çıkmıştır. En sık bildirilen lokalizasyonlar ise sırası ile kollar, yüz, eller ve ayaklar olmuştur.

## 1.3. Ürtiker/Anjioödem

Akut ürtiker aşı sonrası saatler içerisinde veya günler içerisinde ortaya çıkabilen anjioödemin de eşlik edebildiği kaşıntılı plaklarla karakterize bir tablodur. İlk doz BNT162b2 aşılamasını takiben 5574 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada aşı sonrası ilk 4 saat içerisinde ürtiker/anjioödem gelişimi %0,1 olarak bildirilmiştir.[37] Bir başka çalışmada ise mRNA aşısı sonrası ilk dozda ürtiker ve anjioödem gelişimi sırasıyla %0,3 ve %0,2 iken hatırlatma dozu sonrası bu oranlar %0,6 ve %0,4 olarak bildirilmiştir. İlk dozda ürtiker ve anjioödem gelişen bireylerde ikinci dozda aynı reaksiyonların tekrarlama oranları ise sırasıyla %3,3 ve %2,6 olarak belirtilmiştir.[38] McCahon ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilen ürtiker olgularının %92'sinde erüpsiyon, aşıdan sonraki 24 saatten daha sonra ortaya çıkarken Català ve arkadaşlarının çalışmalarında benzer şekilde olguların %93'ünde reaksiyonun 24 saatten daha sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir.[7,20] Başka bir çalışmada ise ürtikeryal reaksiyonlar tüm kütanöz reaksiyonların %0,9'u olarak bildirilirken reaksiyonun ortalama başlangıç süresi 22 saat olarak belirtilmiştir.[9] Aynı çalışmada anjioödem sıklığı %0,5 olarak hesaplanmış ve ortalama başlangıç zamanı 12 saat olarak belirtilmiştir.

## 1.4. Dolgu Reaksiyonları

Hyaluronik asit dolgular biyodegredasyona dirençli olduğundan ve uzun süreli kalmalarına bağlı olarak genellikle bu yapılara karşı gecikmiş tipte inflamatuvar reaksiyonlar gelişebilmektedir.[19] COVID-19 mRNA aşıları sonrası bildirilen dolgu reaksiyonları genellikle aşılamadan 1-2 yıl önce enjekte edilmiş dolgulara karşı gelişmiş olup, aşı yapıldıktan 24-48 saat sonra dolgu yapılmış alan ve çevresinde lokalize ödem, ağrılı endürasyon ve inflamasyon ile karakterize tablolar olarak tanımlanmışlardır.[3,9,14,39]

Daha önceki çalışmalarda dolguların da enjekte edildiği alanlar olan dokularda ACE2 (anjiotensin dönüştürücü enzim 2) ekspresyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir.[40] ACE2 reseptörleri SARS-CoV-2 spike proteini tarafından hedeflenmekte olup bu da deride başlayan pro-inflamatuvar kaskad ile ilişkili olabilmektedir. COVID-19 aşıları sonrası gelişen dolgu reaksiyonlarının patogenezinde bu reaksiyonların yol oynayabileceği düşünülmekte olup olası bu patogenetik mekanizmalara yönelik olarak tedavide hyalüronidaz enjeksiyonu ve sistemik glukokortikosteroidler yanı sıra anjiotensinin proinflamatuvar etkisini azaltmak amacı ile düşük doz ACE inhibitörü tedavisi (lisinopril) verilebileceği belirtilmektedir.[41]

## 1.5. Otoimmün Büllöz Reaksiyonlar

Otoimmün büllöz reaksiyonlar mRNA aşıları başta olmak üzere adenoviral vektör aşılar ve inaktive aşılar sonrası da bildirilmiş olan nadir reaksiyonlardan olup literatürde genellikle yeni başlayan büllöz pemfigoid olguları şeklinde yer almaktadır. Büllöz pemfigoid olgularının klinik özellikleri klasik büllöz pemfigoidde olduğu gibi kaşıntılı, ürtikeryal, eritemli plaklar ve gergin büllerle karakterizedir. Aşı sonrası büllöz pemfigoid gelişimi için geçen ortalama süre 3-27 gün arasında değişmektedir. Genellikle ilk doz aşı sonrası gelişmekle beraber hatırlatma dozu sonrası gelişen veya tekrarlayan olgular da mevcuttur. Histopatolojik incelemelerde klasik büllöz pemfigoidde olduğu gibi subepidermal ayrışma ve eozinofillerin eşlik ettiği mikst tipte inflamatuvar infiltrat ve direk immünfloresan incelemelerde de bazal membranda lineer IgG ve C3 birikimleri tespit edilmiştir. [9,16,22,42-46]

Daha nadir bildirilen diğer otoimmün büllöz hastalıkları ise pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus ve lineer IgA büllöz dermatozu olarak sıralanabilir. [47-52]

## 1.6. Yaygın Adverse Kütanöz Reaksiyonlar

COVID-19 aşıları sonrası yaygın adverse kütanöz reaksiyonlar nadir bildirilen durumlar arasındadır. Literatürde yer alan SJS/TEN olgularının hem mRNA, hem de adenoviral vektör ve inaktive virüs aşılarının ilk doz veya ikinci dozları ortaya çıktığı görülmektedir. Klinik tabloların ortaya çıkış süresi aşılamadan sonraki 1-14 gün arasında değişmektedir. Bildirilen tüm vakalar iyileşme ile sonuçlanmıştır.[53–59]

Daha nadir bildirilen yaygın advers kütanöz reaksiyonlar AGEP, DRESS, jeneralize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu ve eritema multiforme major olarak sıralanabilir.[60–63]

## 1.7. Diğer Dermatozlar

Literatürde çeşitli COVID-19 aşılarını takiben yeni tanı olarak çeşitli dermatozlar, vaka bildirileri şeklinde yer almaktadır.

Bu zamana kadar bildirilen bu olgular arasında kronik plak psoriasis ve guttat psoriasis, palmoplantar psoriasis, püstüler psoriasis gibi diğer psoriasis formları, pitriazis rubra pilaris, liken planus, PLEVA, vitiligo, eritema nodozum, Sweet sendromu, eritema multiforme, Rowell sendromu, eritema anulare sentrifigum, rozasea benzeri erüpsiyon ve SDRIFE benzeri erüpsiyon yer almaktadır.[64-74] Ancak bu olguların COVID-19 aşıları ile ilişkili olup olmadıkları henüz netleşmemiştir.

### Kaynaklar

1. Niebel D, Novak N, Wilhelmi J, et al. Cutaneous Adverse Reactions to COVID-19 Vaccines: Insights from an Immuno-Dermatological Perspective. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(9). doi:10.3390/VACCINES9090944

2. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. Accessed April 6, 2022. https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(COVID-19)-vaccines

3. Avallone G, Quaglino P, Cavallo F, et al. SARS-CoV-2 vaccine-related cutaneous manifestations: a systematic review. *Int J Dermatol*. Published online 2022. doi:10.1111/IJD.16063

4. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G. Cutaneous Adverse Reactions Associated with SARS-CoV-2 Vaccines. *J Clin Med*. 2021;10(22). doi:10.3390/JCM10225344

5. Grieco T, Maddalena P, Sernicola A, et al. Cutaneous adverse reactions after COVID-19 vaccines in a cohort of 2740 Italian subjects: An observational study. *Dermatol Ther*. 2021;34(6). doi:10.1111/DTH.15153

6. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, et al. Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol*. 2022;186(1):142-152. doi:10.1111/BJD.20639

7. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):46-55. doi:10.1016/J.JAAD.2021.03.092

8. Qaderi K, Golezar MH, Mardani A, et al. Cutaneous adverse reactions of COVID-19 vaccines: A systematic review. *Dermatol Ther*. Published online March 8, 2022. doi:10.1111/DTH.15391

9. Wei TS. Cutaneous Reactions to COVID-19 Vaccines: A Review. *JAAD Int*. Published online February 2022. doi:10.1016/J.JDIN.2022.01.011

10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMOA2034577

11. Baden LR, el Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. doi:10.1056/NEJMOA2035389

12. Lindgren AL, Austin AH, Welsh KM. COVID Arm: Delayed Hypersensitivity Reactions to SARS-CoV-2 Vaccines Misdiagnosed as Cellulitis. *J Prim Care Community Health*. 2021;12. doi:10.1177/21501327211024431

13. Fernandez-Nieto D, Hammerle J, Fernandez-Escribano M, et al. Skin manifestations of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers. "COVID-arm": a clinical and histological characterization. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):e425-e427. doi:10.1111/JDV.17250

14. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. COVID-19 Vaccines and the Skin: The Landscape of Cutaneous Vaccine Reactions Worldwide. *Dermatol Clin*. 2021;39(4):653-673. doi:10.1016/J.DET.2021.05.016

15. Gambichler T, Boms S, Susok L, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(2):172-180. doi:10.1111/JDV.17744

16. Larson V, Seidenberg R, Caplan A, Brinster NK, Meehan SA, Kim RH. Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J Cutan Pathol*. 2022;49(1):34-41. doi:10.1111/CUP.14104

17. Kempf W, Kettelhack N, Kind F, Courvoisier S, Galambos J, Pfaltz K. "COVID arm" - histological features of a delayed-type hypersensitivity reaction to Moderna mRNA-1273 SARS-CoV2 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):e730-e732. doi:10.1111/JDV.17506

18. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, et al. Allergic Reactions to Current Available COVID-19 Vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):1-19. doi:10.3390/VACCINES9030221

19. Bogdanov G, Bogdanov I, Kazandjieva J, Tsankov N. Cutaneous adverse effects of the available COVID-19 vaccines. *Clin Dermatol*. 2021;39(3):523-531. doi:10.1016/J.CLINDERMATOL.2021.04.001

20. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, et al. Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol*. 2022;186(1):142-152. doi:10.1111/BJD.20639

21. Tihy M, Menzinger S, André R, Laffitte E, Toutous-Trellu L, Kaya G. Clinicopathological features of cutaneous reactions after mRNA-based COVID-19 vaccines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(12):2456-2461. doi:10.1111/JDV.17633

22. McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, et al. Clinical and pathologic correlation of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: A registry-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):113-121. doi:10.1016/J.JAAD.2021.09.002

23. Temiz SA, Abdelmaksoud A, Wollina U, et al. Cutaneous and Allergic reactions due to COVID-19 vaccinations: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(1):4-12. doi:10.1111/JOCD.14613

24. Cyrenne BM, Al-Mohammedi F, DeKoven JG, Alhusayen R. Pityriasis rosea-like eruptions following vaccination with BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):e546-e548. doi:10.1111/JDV.17342

25. Farinazzo E, Ponis G, Zelin E, et al. Cutaneous adverse reactions after m-RNA COVID-19 vaccine: early reports from Northeast Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):e548-e551. doi:10.1111/JDV.17343

26. Abdullah L, Hasbani D, Kurban M, Abbas O. Pityriasis rosea after mRNA COVID-19 vaccination. *Int J Dermatol*. 2021;60(9):1150-1151. doi:10.1111/IJD.15700

27. Berry CT, Eliliwi M, Gallagher S, et al. Cutaneous small vessel vasculitis following single-dose Janssen Ad26.COV2.S vaccination. *JAAD Case Rep*. 2021;15:11-14. doi:10.1016/J.JDCR.2021.07.002

28. Guzmán-Pérez L, Puerta-Peña M, Falkenhain-López D, et al. Small-vessel vasculitis following Oxford-AstraZeneca vaccination against SARS-CoV-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):e741-e743. doi:10.1111/JDV.17547

29. Fiorillo G, Pancetti S, Cortese A, et al. Leukocytoclastic vasculitis (cutaneous small-vessel vasculitis) after COVID-19 vaccination. *J Autoimmun*. 2022;127. doi:10.1016/J.JAUT.2021.102783

30. Uh JA, Lee SK, Kim JH, Lee JH, Kim MS, Lee UH. Cutaneous Small-vessel Vasculitis after ChAdOx1 COVID-19 Vaccination: A Report of Five Cases. *Int J Low Extrem Wounds*. Published online 2022. doi:10.1177/15347346221078734

31. King ER, Towner E. A Case of Immune Thrombocytopenia After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination. *Am J Case Rep*. 2021;22(1). doi:10.12659/AJCR.931478

32. Guetl K, Gary T, Raggam RB, Schmid J, Wölfler A, Brodmann M. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia treated with immunoglobulin and argatroban. *Lancet*. 2021;397(10293):e19. doi:10.1016/S0140-6736(21)01238-1

33. Pileri A, Guglielmo A, Raone B, Patrizi A. Chilblain lesions after COVID-19 mRNA vaccine. *Br J Dermatol*. 2021;185(1):e3. doi:10.1111/BJD.20060

34. Davido B, Mascitti H, Fortier-Beaulieu M, Jaffal K, de Truchis P. "Blue toes" following vaccination with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Travel Med*. 2021;28(4). doi:10.1093/JTM/TAAB024

35. Temiz SA, Abdelmaksoud A, Dursun R, Vestita M. Acral chilblain-like lesions following inactivated SARS-CoV-2 vaccination. *Int J Dermatol*. 2021;60(9):1152-1153. doi:10.1111/IJD.15619

36. Burlando M, Herzum A, Micalizzi C, Cozzani E, Parodi A. Cutaneous reactions to COVID-19 vaccine at the dermatology primary care. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(2):265-271. doi:10.1002/IID3.568

37. Bianchi L, Biondi F, Hansel K, Murgia N, Tramontana M, Stingeni L. Skin tests in urticaria/angioedema and flushing to Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 vaccine: Limits of intradermal testing. *Allergy*. 2021;76(8):2605-2607. doi:10.1111/ALL.14839

38. Robinson LB, Fu X, Hashimoto D, et al. Incidence of Cutaneous Reactions After Messenger RNA COVID-19 Vaccines. *JAMA Dermatol*. 2021;157(8):1000-1002. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2021.2114

39. Rowland-Warmann MJ. Hypersensitivity reaction to Hyaluronic Acid Dermal filler following novel Coronavirus infection - a case report. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(5):1557-1562. doi:10.1111/JOCD.14074

40. Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S, Brodsky A, Matthew E, Landau M. "COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment." *Arch Dermatol Res*. 2022;314(1). doi:10.1007/S00403-021-02190-6

41. Munavalli GG, Knutsen-Larson S, Lupo MP, Geronemus RG. Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination-a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation. *JAAD Case Rep*. 2021;10:63-68. doi:10.1016/J.JDCR.2021.02.018

42. Schmidt V, Blum R, Möhrenschlager M. Biphasic bullous pemphigoid starting after first dose and boosted by second dose of mRNA-1273 vaccine in an 84-year-old female with polymorbidity and polypharmacy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(2):e88-e90. doi:10.1111/JDV.17722

43. Young J, Mercieca L, Ceci M, Pisani D, Betts A, Boffa MJ. A case of bullous pemphigoid after the SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(1):e13-e16. doi:10.1111/JDV.17676

44. Agharbi FZ, Eljazouly M, Basri G, et al. Bullous pemphigoid induced by the AstraZeneca COVID-19 vaccine. *Annales De Dermatologie et De Venereologie*. 2022;149(1):56. doi:10.1016/J.ANNDER.2021.07.008

45. Maronese CA, Caproni M, Moltrasio C, et al. Bullous Pemphigoid Associated With COVID-19 Vaccines: An Italian Multicentre Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9. doi:10.3389/FMED.2022.841506

46. Tomayko MM, Damsky W, Fathy R, et al. Subepidermal blistering eruptions, including bullous pemphigoid, following COVID-19 vaccination. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):750-751. doi:10.1016/J.JACI.2021.06.026

47. Solimani F, Mansour Y, Didona D, Dilling A, Ghoreschi K, Meier K. Development of severe pemphigus vulgaris following SARS-CoV-2 vaccination with BNT162b2. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(10):e649. doi:10.1111/JDV.17480

48. Lua ACY, Ong FLL, Choo KJL, Yeo YW, Oh CC. An unusual presentation of pemphigus foliaceus following COVID-19 vaccination. *Australasian Journal of Dermatology*. 2022;63(1):128-130. doi:10.1111/AJD.13755

49. Knechtl G v., Seyed Jafari SM, Berger T, Rammlmair A, Feldmeyer L, Borradori L. Development of pemphigus vulgaris following mRNA SARS-CoV-19 BNT162b2 vaccination in an 89-year-old patient. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(4):e251-e253. doi:10.1111/JDV.17868

50. Akoglu G. Pemphigus vulgaris after SARS-CoV-2 vaccination: A case with new-onset and two cases with severe aggravation. *Dermatologic Therapy*. Published online March 15, 2022:e15396. doi:10.1111/DTH.15396

51. Calabria E, Canfora F, Mascolo M, Varricchio S, Mignogna MD, Adamo D. Autoimmune mucocutaneous blistering diseases after SARS-Cov-2 vaccination: A Case report of Pemphigus Vulgaris and a literature review. *Pathology, Research and Practice*. 2022;232:153834. doi:10.1016/J.PRP.2022.153834

52. Hali F, Kerouach A, Alatawna H, Chiheb S, Lakhdar H. Linear IgA bullous dermatosis following Oxford AstraZeneca COVID-19 vaccine. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2022;47(3):611-613. doi:10.1111/CED.15007

53. Mansouri P, Farshi S. A case of Steven-Johnson syndrome after COVID-19 vaccination. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(4):1358-1360. doi:10.1111/JOCD.14756

54. Aimo C, Mariotti EB, Corrà A, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by Vaxvetria (AZD1222) COVID-19 vaccine. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Published online 2022. doi:10.1111/JDV.17988

55. Mardani M, Mardani S, Zahra |, Kani A, Hakamifard | Atousa. An extremely rare mucocutaneous adverse reaction following COVID-19 vaccination: Toxic epidermal necrolysis. *Dermatologic Therapy*. Published online March 9, 2022:e15416. doi:10.1111/DTH.15416

56. Bakir M, Almeshal H, Alturki R, Obaid S, Almazroo A. Toxic Epidermal Necrolysis Post COVID-19 Vaccination - First Reported Case. *Cureus*. 2021;13(8). doi:10.7759/CUREUS.17215

57. Elboraey MO, Essa EESF. Stevens-Johnson syndrome post second dose of Pfizer COVID-19 vaccine: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2021;132(4):e139. doi:10.1016/J.OOOO.2021.06.019

58. Dash S, Sirka CS, Mishra S, Viswan P. COVID-19 vaccine induced Steven-Johnson syndrome: a case report. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2021;46(8):1615-1617. doi:10.1111/CED.14784

59. Kherlopian A, Zhao C, Ge L, Forward E, Fischer G. A case of toxic epidermal necrolysis after ChAdOx1 nCov-19 (AZD1222) vaccination. *Australas J Dermatol*. 2022;63(1):e93-e95. doi:10.1111/AJD.13742

60. Wantavornprasert K, Noppakun N, Klaewsongkram J, Rerknimitr P. Generalized bullous fixed drug eruption after Oxford–AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) vaccination. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2022;47(2):428-432. doi:10.1111/CED.14926

61. O'Connor T, O'Callaghan-Maher M, Ryan P, Gibson G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome following vaccination with the AstraZeneca COVID-19 vaccine. *JAAD Case Reports*. 2022;20:14. doi:10.1016/J.JDCR.2021.11.028

62. Agaronov A, Makdesi C, Hall CS. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by Moderna COVID-19 messenger RNA vaccine. *JAAD Case Reports*. 2021;16:96. doi:10.1016/J.JDCR.2021.08.013

63. Saibene AM, Alliata A, Cozzi AT, et al. Erythema Multiforme Major following SARS-CoV-2 vaccine. *Clin Case Rep*. 2021;9(10). doi:10.1002/CCR3.4947

64. Quattrini L, Verardi L, Caldarola G, Peluso G, de Simone C, D'Agostino M. New onset of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema and palmoplantar psoriasis flare-up after Sars-Cov-2 vaccination. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(11):e727-e729. doi:10.1111/jdv.17502

65. Lehmann M, Schorno P, Hunger RE, Heidemeyer K, Feldmeyer L, Yawalkar N. New onset of mainly guttate psoriasis after COVID-19 vaccination: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):e752-e755. doi:10.1111/JDV.17561

66. Frioui R, Chamli A, Zaouak A, et al. A case of new-onset acute generalized pustular psoriasis following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Dermatol Ther*. Published online April 6, 2022. doi:10.1111/DTH.15444

67. Merhy R, Sarkis AS, Kaikati J, el Khoury L, Ghosn S, Stephan F. New-onset cutaneous lichen planus triggered by COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):e729-e730. doi:10.1111/JDV.17504

68. Koç Yıldırım S. A new-onset vitiligo following the inactivated COVID-19 vaccine. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(2):429-430. doi:10.1111/JOCD.14677

69. Gambichler T, Scholl L, Dickel H, Ocker L, Stranzenbach R. Prompt onset of Rowell's syndrome following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):e415-e416. doi:10.1111/JDV.17225

70. Teymour S, Ahram A, Blackwell T, Bhate C, Cohen PJ, Whitworth JM. Erythema nodosum after Moderna mRNA-1273 COVID-19 vaccine. *Dermatol Ther*. 2022;35(4). doi:10.1111/DTH.15302

71. Sechi A, Pierobon E, Pezzolo E, et al. Abrupt onset of Sweet syndrome, pityriasis rubra pilaris, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and erythema multiforme: unravelling a possible common trigger, the COVID-19 vaccine. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(2):437-440. doi:10.1111/CED.14970

72. Kim JC, Lee SY, Kang SY, Kim HO, Park CW, Chung BY. Erythema annulare centrifugum induced by COVID-19 vaccination. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(3):591-592. doi:10.1111/CED.15002

73. Hai J, Shawa H, Kim-Lim P, et al. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema induced by the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: A report of 2 cases. *JAAD Case Rep*. 2021;18:57-60. doi:10.1016/J.JDCR.2021.10.016

74. Ciccarese G, Drago F, Rebora A, Parodi A. Two cases of papulo-pustular rosacea-like eruptions following COVID-19 vaccinations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(12):e868-e870. doi:10.1111/JDV.17615

## 2. BÖLÜM

# COVID-19 ve ÜRTİKER

Arş. Gör. Dr. Ece Gökyayla[1], Prof. Dr. Aylin Türel Ermertcan[2]

1. Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

2. Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

## 1. Giriş

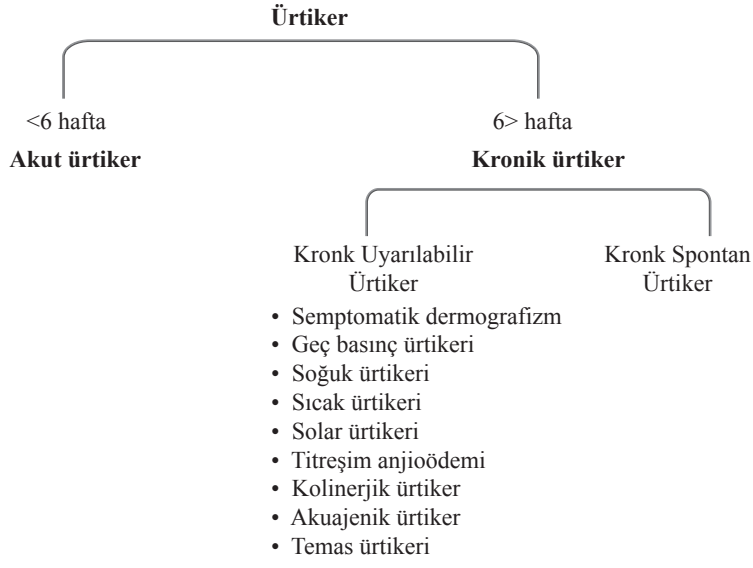
Ürtiker; 24 saat içinde iz bırakmadan kaybolan eritemli, ödemli papül/plaklarla karakterize bir deri hastalığıdır (Resim 1a). Olguların yaklaşık yarısında anjioödem ile birlikte görülür (Resim 1b).

Resim 1a: Önkolda eritemli ödemli plak.

Resim 1b: Göz çevresinde anjioödem.

6 haftadan kısa süreli olması halinde akut ürtiker, 6 haftadan uzun süreli olması halinde kronik ürtiker olarak tanımlanır. Kronik ürtiker de kendi içinde kronik uyarılabilir ürtiker ve kronik spontan ürtiker olarak iki alt gruba ayrılır (Şekil 1). [1]

Şekil 1: Ürtiker sınıflaması.




Epidemiyolojik veriler kaynaklar arasında farklılık gösterebilmekle birlikte, kişilerin yaklaşık %20'sinin yaşamının herhangi bir döneminde akut ürtiker atağı yaşadığı düşünülmektedir.[2] Kronik ürtikerin genel popülasyondaki prevelansı ortalama %1'dir. Kronik ürtiker olgularının ortalama 1/3'ü kronik uyarılabilir ürtikerken, ortalama 2/3'ü kronik spontan ürtikerdir.[3] Ürtiker etyolojisinde sorumlu olan çok sayıda etken vardır. Bunlar arasında fiziksel etkenler (sıcak, soğuk, basınç, titreşim gibi), ilaçlar, gıdalar ve gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar, otoimmun/otoinflamatuar hastalıklar, maligniteler, implant/protezler, alerjenler ve psikojen faktörler sayılabilir.[4] Bu tetikleyiciler hastalığı başlatıcı özellik gösterebileceği gibi kronik zeminde hastalık alevlenmesine de neden olabilirler. Ancak özellikle kronik spontan ürtikerli hastaların yaklaşık %50'sinde herhangi bir etyolojik faktör belirlenemediğini de göz önünde bulundurmak gerekir.[5]

Enfeksiyonlar özellikle pediatrik yaş grubunda görülen akut ürtiker ataklarının en sık görülen tetikleyicileridir. En sık viral enfeksiyonlar olmak üzere, beta hemolitik streptokokal ve *mycoplasma pneumonia* enfeksiyonları gibi bakteriyel enfeksiyonlar veya parazitik enfestasyonlar tarafından da tetiklenebilir.[6] Kronik ürtikerde enfeksiyonlar karşımıza daha çok alevlendirici faktör olarak gelse de özellikle kronik enfeksiyonlar (*helicobacter pylorii* gastriti, dental enfeksiyonlar, parazitik enfestasyonlar, kandidiyazis gibi) kronik ürtikerden sorumlu primer etyolojik faktör olabilir.[7] SARS-CoV-2 virüsü de ürtikeri tetikleyen enfeksiyöz ajanlardan biridir. Bu bölümde, 2019 yılında hayatımıza giren ve sistemik bulguların yanı sıra oldukça heterojen deri bulgularıyla da prezente olabilen COVID-19 ile ürtiker ilişkisi irdelenecektir.

## 2. Patofizyoloji

Ürtikerin patofizyolojisinin merkezinde mast hücreleri yer alır. Uyarılan mast hücrelerinden salınan mediatörler, vazodilatasyon ve intravasküler sıvı ekstravazasyonuna neden olurlar. Bu olay superfisyal dermiste olursa klinikte karşımıza eritemli ödemli plaklar gelirken, derin dermis ve subkutiste olması halinde anjioödem tablosu ile karşılaşırız. Ürtiker patofizyolojisindeki ana mediatör histamindir. Ancak bunun yanında bradikinin, kallikrein, prostaglandinler, lökotrienler, sitokinler ve kemokinler de rol alır ve semptomların klinik polimorfizmine katkıda bulunur.[8] Mast hücre aktivasyonu immünolojik ya

da non-immunolojik yolla olabilmektedir. İmmunolojik ürtiker, antikorlar ya da T hücreleri aracılığıyla mast hücre aktivasyonu olması sonucu oluşur. Major yolak tetikleyici ile mast hücre yüzeyindeki immunglobulin (Ig) E yapısındaki reseptörlerin etkileşimi sonrası mast hücre aktivasyonu olsa da (tip 1 hipersensitivite reaksiyonu); mast hücrelerinin IgG yapısındaki otoantikorlar (tip 2 hipersensitivite), dolaşımdaki immun-kompleksler (tip 3 hipersensitivite) ve T hücreleri ile (tip 4 hipersensitivite) aktive olabileceği bildirilmiştir.[8-10] Non-immunolojik ürtiker ise mast hücrelerinin doğal immunitede yer alan komplemanlar, sitokin ya da kemokinler gibi yapıların ya da ksenobiyotiklerin membran reseptörlerine direkt bağlanması yoluyla aktive olması sonucu oluşur. Ürtikere aynı zamanda bir sistemik inflamatuar yanıt eşlik eder ancak mevcut bilgilerimiz bunun bir neden mi sonuç mu olduğu konusunu aydınlatmada maalesef henüz yeterli değildir. Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki interlökin (IL)-6, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının düzeyinin şiddetli kronik ürtiker hastalarında hafif-orta şiddetteki kronik ürtiker hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[11] Yine akut ürtikerde dolaşımdaki IL-6, CRP ve D-Dimer düzeylerinde artış izlenir.

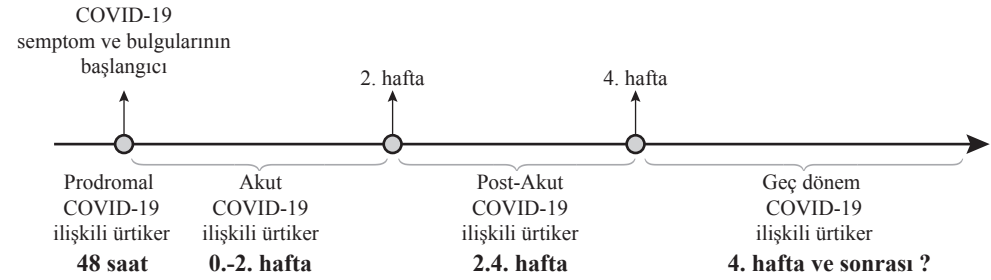
COVID-19 enfeksiyonunun seyrinde de hastalığa spesifik olmamakla birlikte görülen sitokin fırtınası benzer bir sistemik inflamatuar yanıt oluşturmaktadır. Sitokin fırtınası, proinflamatuar sitokinlerin aşırı ve kontrolsüz salınımı olarak tanımlanır ve karşımıza klinik olarak yüksek ateş, genel durum bozukluğu, multi-organ yetmezliği ile çıkar.[12] Enfeksiyöz hastalıkların zemininde gelişen sitokin fırtınası, fokal enfeksiyon alanından başlasa da sistemik dolaşım ile tüm vücuda yayılır. COVID-19 enfeksiyonunda, daha önce de SARS (severe acute respiratory syndrome) ve MERS (middle east respiratory syndrome) gibi *coronaviridea* ailesinden virüslerin neden olduğu enfeksiyonlarda gördüğümüz gibi hızlı viral replikasyonu takip eden çok sayıda inflamatuar hücre infiltrasyonunun neden olduğu sitokin fırtınası, akut akciğer hasarı, akut respratuar distres sendromu ve ölüme yol açabilir.[13,14]

COVID-19 ile ürtiker birlikteliğinde rol oynayabilecek diğer mekanizmalar SARS-CoV-2'nin endotelyal anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) 2 reseptörüne olan yüksek afinitesinin neden olduğu immun kompleks birikimi ve bradikinin salınımı, viral IgM ve IgG'lerin mast hücre yüzeyindeki IgE'ye bağlanmasıdır.[15] Ürtiker ile COVID enfeksiyonu arasındaki olası ilişki IL-6 ve ACE2 reseptör aktivasyonu üzerindendir.[16]

## 3. COVID-19 İlişkili Ürtiker

COVID-19 ilişkili ürtiker, herhangi başka bir tetikleyici ile ilişkilendirilmeksizin COVID-19 ile tetiklenen ürtikerdir. Yapılan çalışmalara göre, erişkin COVID-19 hastalarının %12-26'sında ürtiker görülmektedir.[17-19] COVID-19 ilişkili ürtiker, COVID-19 semptom ve bulguları ile ürtiker arasındaki süre baz alınarak prodromal, akut-post akut ve geç dönem; ürtikerin süresi baz alınarak akut ve kronik olarak sınıflanabilir (Şekil 2).

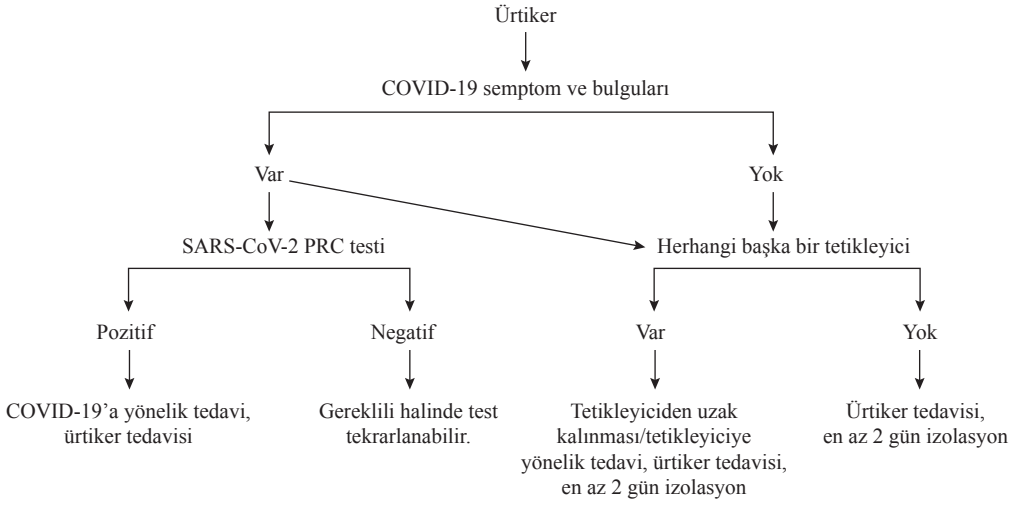
Şekil 2: COVID-19 ilişkili ürtikerin sınıflaması



*Prodromal COVID-19 ilişkili ürtiker*; ateş, öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon ve anosmi gibi COVID-19 belirti ve bulguları ortaya çıkmadan önceki 48 saatte ortaya çıkan ve herhangi başka bir neden ile ilişkilendirilemeyen ürtiker olarak tanımlanır.[20,21] COVID-19 belirti ve bulgularına eşlik eden ürtikere oranla oldukça nadirdir. Ancak COVID-19'un ilk bulgusu olabileceğinden gözden kaçırılmamalıdır.
Ürtiker post-enfeksiyöz ilk 2 hafta içinde ortaya çıkarsa *akut COVID-19 ilişkili ürtiker*; post-enfeksiyöz 2.-4. haftalar arasında ortaya çıkarsa *post-akut COVID-19 ilişkili ürtiker*; post-enfeksiyöz 4. hafta ve sonrasında ortaya çıkarsa *geç dönem COVID-19 ilişkili ürtiker* olarak sınıflandırılabilir. Geç dönem COVID-19 ilişkili ürtiker için literatürde net bir süre sonlanım süresi ifade edilmemiştir.

## 4. Yönetim

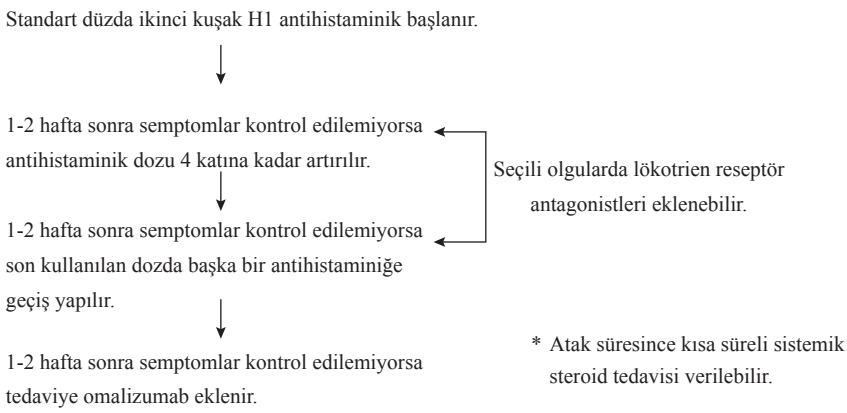
COVID-19 ilişkili ürtiker karşımıza genel olarak akut ürtiker olarak gelse de kronik ürtiker zemininde akut alevlenme ya da çok daha nadir olarak kronik dönemde de gelebileceğinden ürtiker ile başvuran her hastada COVID-19 semptom/bulguları ve potansiyel tüm tetikleyiciler sorgulanmalıdır. COVID-19 semptom veya bulguları olan hastalardan ek olarak PCR testi alınmalı ve hastalar izole edilmelidir. COVID-19 semptom veya bulguları olmayan hastalar diğer olası tetikleyicilerinin olması halinde tetikleyiciden uzak kalmalı ya da tetikleyiciye yönelik tedavi almalı, ek olarak prodrom göz önünde bulundurularak en az 2 gün izolasyon önlemleri altında izlenmelidirler. Pandemi döneminde ürtikere yaklaşım şekil 3'te özetlenmiştir.
Şekil 3: COVID-19 pandemisi döneminde ürtikere yaklaşım.




COVID-19 ilişkili ürtikerin yönetim ve izleminde literatürde ek bir öneri ya da algortima bulunmamaktadır. Bu nedenle hastalık yönetimi Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu önerileri baz alınarak anlatılacaktır.[1]
Ürtiker tedavisinde öncelik eğer bir tetikleyici varsa bunun ortadan kaldırılması ve hızlı semptom kontrolüdür. COVID-19 ilişkili ürtikerde ek olarak hastanın COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti ve tedavi gereksinimi önemlidir. Bu noktada ağır olan klinik tablo hangisiyse, ona öncelik verilerek tedavi yönetimi yapılmalıdır. COVID-19'a yönelik verilecek antiviral tedavilerin ürtiker aktivasyonu yapabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İlk seçenek tedavi ikinci kuşak H1 reseptör antagonistleridir. Tedavi standart

dozda başlanmalı, yanıt durumuna göre her 1-2 haftada doz arttırılmalıdır. Antihistaminik dozu standart dozun 4 katına kadar arttırılabilir. Yanıtsızlık durumunda antihistaminik değişikliğine gidilebilir. Acil ve hızlı etki istenen durumlarda feniramin maleat gibi parenteral formu bulunan birinci kuşak H1 antihistaminikler intravenöz ya da intramusküler yolla uygulanabilir. Bu aşamalarda tedavite lökotrien reseptör antagonisti eklemek seçeneklerimizdendir. Dirençli olgularda atak döneminde 10 günü geçmeyecek şekilde sistemik steroid tedavisi 0,5-1,0 mg/kg prednizolon veya eşdeğerleri şeklinde verilebilir. Antihistaminik dozu standart dozun 4 katına kadar çıkılmış, antihistaminik tedavi değiştirilmiş ve yanıt alınamamış olgularda omalizumab tedavisi eklenmesi açısından dermatoloji görüşü alınmalıdır. Kanıt düzeyi yeterli olmamakla birlikte immunsupresif etkisi yüksek olduğundan siklosporin tedavisi önerilmez. Ürtiker tedavi algoritması şekil 4'te özetlenmiştir.

Şekil 4: Ürtiker tedavi algoritması.




COVID-19 ilişkili ürtiker, kısıtlı bilgi sahibi olduğumuz bir alan olmakla birlikte genellikle 1-2 hafta içinde gerileme eğiliminde ve tedaviye iyi yanıt veren bir tablodur.[22] Özellikle dirençli ve COVID-19 tablosu ağır olan olgular tanı ve tedavinin tekrar gözden geçirilmesi için mutlaka içinde dermatoloğun da bulunduğu bir multidisipliner ekip tarafından yönetilmelidir.

**Kaynakça**

1. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 2016;50:82-98 Kocatürk Göncü ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016.
2. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton's Allergy: Principles and practice, 7th, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (Eds), Mosby, St Louis, MO 2009. Vol 2, p.1063.
3. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S: Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. J Dermatol 2007;34:294-301.
4. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S: Chronic urticaria. Evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. Int J Dermatol 1991;30:381-6.
5. Lang DM: Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/ angioedema. Allergy Asthma Proc 2014;35:10-6.
6. Huang SW: Acute urticaria in children. Pediatr Neonatol 2009;50:85-7.

7. Wedi B, Raap U, Kapp A: Chronic urticaria and infections. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:387-96.7

8. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. Clin Rev Allergy Immunol. 2006 Feb;30(1):3-11. doi: 10.1385/CRIAI:30:1:003. PMID: 16461989.

9. Dobrican CT, Muntean IA, Pintea I, Petricău C, Deleanu DM, Filip GA. Immunological signature of chronic spontaneous urticaria (Review). Exp Ther Med. 2022 Jun;23(6):381. doi: 10.3892/etm.2022.11309. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35495604; PMCID: PMC9019689.

10. Fong M, Crane JS. Histology, Mast Cells. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29763079.

11. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Jun;26(6):665-72. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04366.x. Epub 2011 Nov 25. PMID: 22118494.

12. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, Wang J, Qin Y, Zhang X, Yan X, Zeng X, Zhang S. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020 May;214:108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32222466; PMCID: PMC7102614.

13. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin. Immunopathol. 2017;39:529–539.

14. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Semin. Immunopathol. 2017;39:517–528.

15. Panda M, Agarwal A, Hassanandani T. Dermatological Manifestations of COVID-19 in Children. Indian Pediatr. 2022 May 15;59(5):393-399. doi: 10.1007/s13312-022-2521-6. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35273132; PMCID: PMC9160860.

16. de Medeiros VLS, Silva LFT. Follow-up of skin lesions during the evolution of COVID-19: a case report. Arch Dermatol Res. 2021 Sep;313(7):603-606. doi: 10.1007/s00403-020-02091-0. Epub 2020 May 14. PMID: 32409976; PMCID: PMC7221337.

17. Mohammed GF, Al-Dhubaibi MS, Atef L. Cutaneous Manifestations of Coronavirus Disease 2019: Skin Narratives and Dialogues. J Clin Aesthet Dermatol. 2022 May;15(5):E77-E81. PMID: 35642227; PMCID: PMC9122281.

18. Gisondi P, Di Leo S, Bellinato F, Cazzaniga S, Piaserico S, Naldi L. Time of Onset of Selected Skin Lesions Associated with COVID-19: A Systematic Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2021 Jun;11(3):695-705. doi: 10.1007/s13555-021-00526-8. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33811315; PMCID: PMC8018690.

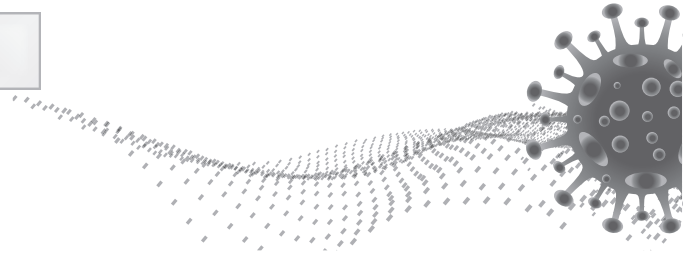
19. Do MH, Stewart CR, Harp J. Cutaneous Manifestations of COVID-19 in the Inpatient Setting. Dermatol Clin. 2021; 39:521-32

20. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. BMJ Case Rep. 2020 Jul 7;13(7):e236981. doi: 10.1136/bcr-2020-236981. PMID: 32641443; PMCID: PMC7342472.

21. Veraldi S, Romagnuolo M, Benzecry V. Urticaria as a first clinical manifestation of COVID-19. Eur J Dermatol. 2020 Dec 1;30(6):737-738. doi: 10.1684/ejd.2020.3907. PMID: 33459263; PMCID: PMC7880635.

22. Algaadi SA. Urticaria and COVID-19: A review. Dermatol Ther. 2020 Nov;33(6):e14290. doi: 10.1111/dth.14290. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32902087.

3. BÖLÜM



# COVID-19 KAYNAKLI ÖKSÜRÜKTE OLASI MEKANİZMALAR

Doç. Dr. Nigar Dirican[1], Dr. Tolga Öz[1], Prof. Dr. Ayşe Aktaş[2]

1.İzmir Ekonomi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Medicalpoint Hastanesi, İzmir

2. Prof. Dr. Ayşe Aktaş Kliniği, İzmir

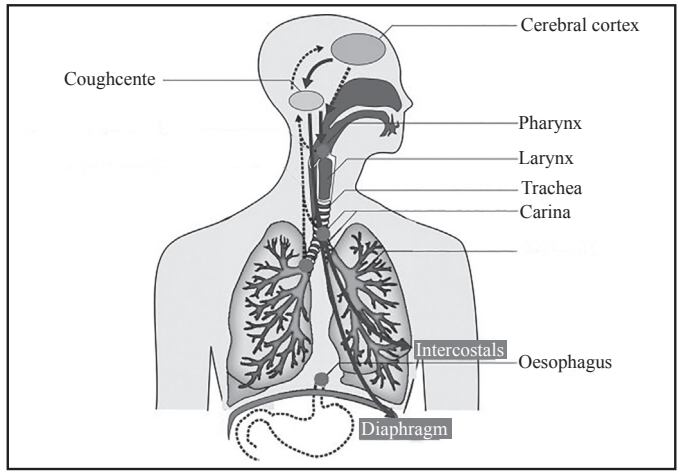
Yeni Coronavirus SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi etkili aşıların bulunmasıyla azalmakla birlikte halen devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Mart 2020 tarihinde pandemi ilk kez açıklandığında hastalığın yıllarca sürebileceği ve bazı hastalar için de kronik olabileceği düşünülmemişti. Nezle ve grip gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarında sık görülen öksürük COVID-19 enfeksiyonunun hem erken fazında, hem de hasta iyileştikten sonra uzunca bir süre daha devam edebilmektedir. COVID-19'un üç aşaması tanımlanmıştır: 1. Bir veya iki hafta süren viral enfeksiyon dönemi. 2. Enfeksiyondan bağımsız olarak gelişen ve iç içe geçmiş bir sitokin ve oksidatif stres fırtınası ile karakterize olan ikinci bir faz. 3. Aylarca sürebilen ve öksürüğün kalıcı olabileceği bir iyileşme evresi.[1-4]

Öksürük hasta olan kişiyi rahatsız etmekle kalmayıp, aynı zamanda enfeksiyonun damlacık yoluyla bulaş riskini de artıran bir semptom olup, geçirilen hastalığın şiddeti ile ilişkili değildir.[5,6] Pandemi döneminde öksürüğün varlığı o kişinin COVID olabileceği düşüncesiyle toplum tarafından damgalanmaya ve bu da kişinin sosyal izolasyonuna neden olmuştur.[5] Bu hastalarda öksürüğün kontrol altına alınması, kişinin psikolojisinin düzelmesinin yanı sıra, hastalığın yayılmasını da önlemeye yardımcı olmaktadır. Pandemi döneminde hastalar bu sebeplerle öksürüklerinin kesilmesi ümidiyle hekime başvurmuşlardır. Ancak birçoğu anti-tussif olan bu tür tedavilerin COVID öksürüğünde etkili olup olmadığı bilinmemektedir.[7]

COVID geçiren hastalarda öksürüğün yanı sıra koku, tat kaybı, yorgunluk ve iştahsızlık sık görülmekte olup prevalansı çeşitli çalışmalarda %60-70 oranında bildirilmiştir.[7,8] Dokuz ülkede yapılan ve COVID-19 ile enfekte 21.682 yetişkinin yer aldığı bir meta-analizde, olguların %57'sinde öksürüğün mevcut olduğu bildirilmiştir.[9] Çin'in Wuhan kentinde yapılan bir araştırmada hastalığın başlangıcından öksürüğe kadar geçen ortalama sürenin bir gün olduğu, yaklaşık 19 gün sürdüğü ve olguların yaklaşık %5'inde şikayetlerin 4 hafta veya daha uzun sürdüğü gösterilmiştir.[8] Öksürüğün koku ve tat kaybıyla birlikte olması nöroinflamatuar mekanizmaların COVID-19 patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.[10] Öksürük refleksine vagus siniri aracılık ettiğinden, virüs ve vagus siniri arasındaki etkileşim ve ardından gelişen nöro-inflamasyon, öksürüğün nedeni olarak düşünülmektedir.[11]

COVID geçiren hastaların COVID testi negatif olmasına rağmen aylarca süren öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, vücut ağrısı ve beyin sisi (bilişsel bozukluk, kafa karışıklığı ve hafıza kaybı) ile seyreden tablo günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya neden olmaktadır.[11-13] Bu durum post-COVID sendromu veya uzamış COVID olarak adlandırılmıştır.[14,15] İtalya'daki bir hastanede yapılan 143 hastanın alındığı bir çalışmada COVID sonrası hastaların 125'inin (%87,4) bu semptomlarla mücadele ettiği bildirilmiştir. Olguların 76'sında (%53,1) yorgunluk, 62'sinde (%43,4) nefes darlığı ve 23'ünde (%16) öksürük semptomlarının taburcu edildikten 2 ay sonra dahi devam ettiği bildirilmiştir.[16] ABD, Michigan'da 1250 COVID geçirmiş hastada yapılan çok merkezli gözlemsel kohort çalışmada telefon anketine yanıt verenlerin 75'inde (%15,4) taburcu olduktan 2 ay sonra dahi yeni ortaya çıkmış veya daha önce var olup da kötüleşen öksürük bildirilmiştir.[17] Norveç ve Faroe Adaları'nda yapılan kohort bir çalışmada hastalığı ayaktan geçiren hastaların yaklaşık %10'unda semptomların başlangıcından 4 ay sonra dahi öksürüğün var olduğu belirtilmiştir.[18,19] Yatarak tedavi gören hastaların ele alındığı 14 çalışmada ise inatçı öksürüğün tahmini prevalansı %18 bulunmuştur (takip süresi 6 hafta ile 4 ay arasında değişmektedir).[11-15] Prevalans sıklığı hasta özelliklerine, uygulanan tedavi, takip süresine bağlı olarak değişmektedir. Genel popülasyonda boylamsal çalışmalar şu ana kadar bildirilmemiş olmakla birlikte Birleşik Krallık Ulusal İstatistik Ofisi COVID-19 enfeksiyon araştırmasında enfeksiyondan 5 hafta sonra semptomatik kalan hastaların oranının %21 olduğu belirtilmiştir. Bu olgularda en yaygın görülen semptom yorgunluk iken, ikinci en yaygın görülen semptom öksürük idi (%11,4).[20] Onikinci haftada semptomatik hastaların tahmini prevalansı %9,9 (%6,7-14,7) olup öksürük için spesifik bir oran belirtilmemiştir.[20] Telefon görüşmesi yöntemi ile yapılan anketlerde COVID-19 semptomlarının başlamasından 2-3 ay sonra dahi hastaların %20-30'unda öksürük varlığı bildirilmiştir.[14,21] Diğer bazı araştırmalardaki epidemiyolojik veriler kronik öksürük prevalansının COVID-19 iyileşmesinden 2 ay sonra %7-34 arasında olduğunu göstermektedir.[22-24] Kronik öksürüğün genel popülasyonda sıklığı %2,5-4 iken COVID-19 geçiren hastalardaki sıklığı %7-34 olmak üzere oldukça yüksek olduğu görülmüştür.[15,16] COVID-19 pnömonisi geçiren hastaların %7-10'unun taburcu olduktan 2 ay sonra dahi ağır öksürükten muzdarip olabileceği gösterilmiştir.[15] COVID-19 öksürüğündeki bu prevalans verileri ön bilgi olup pandemi kontrol altına alındıktan sonra güncellenmesi ve bu semptomun yaygınlığı, şiddeti, etkileri ve uzun süreli seyri hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

## 1. Öksürük Mekanizması

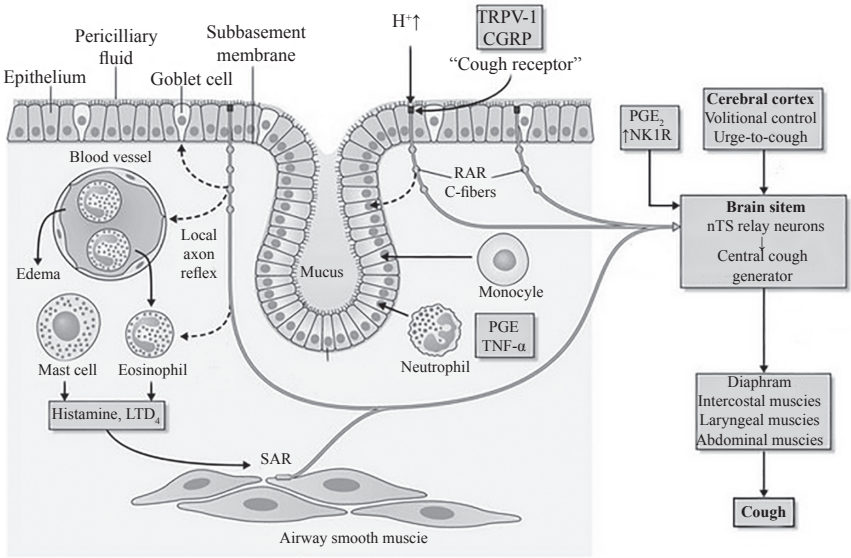



Şekil.1: Öksürük refleksini regüle eden santral ve periferik mekanizmalar (Kaynak 24'den alınmıştır).

Öksürük istemli veya refleks olarak başlatılabilen kapalı glottise karşı gerçekleşen kuvvetli bir itici manevra sonucu oluşan hızlı bir ekspiratuvar akımdır. Uyarılmış reseptörlerden başlayan afferent yol, vagal lifler ile medulladaki öksürük merkezine ulaşır. Nervus vagus larenks başta olmak üzere, proksimal trakeo-bronşiyal ağacı, orofarenksin alt kısmını, küçük bronşiyolleri, timpanik membranı, dış kulak yolunu, özofagusu, mideyi ve plevrayı innerve eder. Bunların dışında paranazal sinüslerden trigeminal sinir, farenksten glossofarengeal sinir, diyafram ve perikarttan frenik sinir aracılığıyla öksürük refleksi iletilir.[23] Vagal lifler özellikle nucleus tractus solitarius (NTS)'da birleşir. NTS'deki ilk sinaps ile duyusal ileti merkezi sinir sistemindeki kompleks nöral ağa ulaşır. Burada değerlendirilen uyarılar efferent sinirler (n. frenikus, n. interkostalis, n. lumbalis, n. fasialis) ile effektör organlara iletilir.[24] Öksürük uyku sırasında büyük oranda baskılanabilen bir reflekstir. Şekil-1'de öksürük refleksini regüle eden santral ve periferik mekanizmalar görülmektedir.[24]

Öksürük enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerle biriken sekresyonların atılması yoluyla akciğeri koruyan bir reflekstir. Bu refleksin başlangıcını kimyasal ve mekanik reseptörlerin uyarılması oluşturur. Solunum yollarında üç tip reseptör bulunur; 1. Larinks ve trakeobronşiyal sistemde yaygın olarak bulunan miyelinli hızlı adapte olan gerilim reseptörleri (rapidly adapting stretch receptors-RAR). 2. İnspirasyonu sonlandırarak ekspirasyonun başlamasını sağlayan miyelinli yavaş adapte olan gerilme reseptörleri (slowly adapting receptors-SAR). 3. Miyelinsiz C lif reseptörleridir.

Öksürük reseptörleri; ısı, osmolarite değişiklikleri, kokular, asit gibi uyaranlar tarafından aktive edilir. Hızlı uyum sağlayan reseptörler nazofarenksten bronşlara kadar bölümde hava yollarının gerilmesi, kollapsı, kimyasal irritan ve gazlar ile uyarılırlar. Sigara dumanı, amonyum, asit ve alkali solüsyonlar, hipotonik ve hipertonik tuz solüsyonları, mukus, tozlar gibi uyaranlardan etkilenirler. Yavaş uyum sağlayanlar öksürüğü başlatmada direkt olarak etkin olmayıp, ekspiratuvar kasları uyararak öksürük refleksini etkilerler.




Şekil-2. Öksürüğü düzenleyen afferent ve efferent yolların ve gelişmiş öksürük refleksinin patofizyolojisinin temsili şeması (25 No' lu kaynaktan alınmıştır).

Myelinsiz C tipi sinir lifleri tüm solunum sisteminde bulunur ve bronşiyal ve pulmoner olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. C lifleri yapılarında geçici reseptör potansiyel (TRP) kanalları bulundururlar (Şekil-2).[25] TRP kanalları duyusal sinir sonlanmalarında konumlanan ve rahatsız edici potansiyeli olan termal, mekanik veya kimyasal uyaranlarla aktive olan seçici olmayan özel bir katyon kanalı ailesidir. TRP kanalları katyonlara karşı seçici olmamakla birlikte kalsiyum ($Ca^{2+}$)'a karşı duyarlılığı oldukça yüksektir. TRP kanalları ya direkt olarak plazma zarlarındaki $Ca^{2+}$ giriş kanalları gibi davranmakta, ya da $Ca^{2+}$ giriş kanallarının modülasyonunu sağlayacak olan zar potansiyelini değiştiren sitozolik serbest $Ca^{2+}$ kanalları üzerinde etkili olmaktadır. TRP kanalları amino asit dizilerine göre alt gruplara ayrılır; TRPM (melastatin), TRPML (mucolipin), TRPA (ankyrin), TRPV (vanilloid), TRPP (polycystin) ve TRPC (kanonik veya klasik) kanalları.[26] Bu kanallar bradikinin, kapsaisin ve düşük pH gibi uyaranlara oldukça hassastırlar. Substance-P (SP) gibi taşikininlerin salınımı yoluyla nörojenik inflamasyona aracılık ederler. Salınan bu taşikininlerin RARs'ı uyararak öksürüğü artırdıkları öne sürülmektedir.[27] $Ca^{2+}$ geçirgen bir kanal olan TRPA1, TRPV1 kanalı ile birlikte yer alırlar. Kapsaisine duyarlı bu sinir lifleri SP yanı sıra, kalsitonin geni-ilişkili peptid (CGRP) içerirler ve bu lifler üzerindeki TRPV1 kanallarının uyarılması bu nöropeptidlerin salınımına neden olur.[28] Nöropeptidlerin salınımı damar düz kas hücreleri, endotel ve inflamatuar hücrelerin aktive olmasına neden olur. Bu da çok sayıda medyatör salgılanmasına neden olur. Bu şekilde hava yollarındaki duysal nöronlardan salınan TRPV1 kanalları öksürük oluşumunda rol oynar. Günümüzde bu kanal antagonistleri öksürük kesici olarak denenmektedir. Astım ve diğer kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının patogenezinde TRPV1 kanallarının rolu tanımlanmış olup, TRPV1'nin hem havayolu epitel hücrelerinde, hem de duysal sinir sonlanmalarında eksprese edildiği bulunmuştur.[28] SP ve CGRP sinir sonlanmalarında salınarak bronkospazm, inflamatuvar hücre birikimi ve mukus salgısının artışına neden olmaktadır. Hem inflamatuar medyatörlerin TRPV1 aktivasyonunu tetiklemesi, hem de hücre zarlarındaki kanal sayısının artması $Ca^{2+}$ hücre içi akışını arttırır, bunun sonucu membran depolarizasyonu ve efferent kolinerjik refleksin aktivasyonu meydana gelir. TRPV1'in solunum yollarındaki varlığı ve etkisi yapılan kapsaisin provokasyon testiyle artan öksürük refleksiyle de gösterilmiştir.[29] Bu reseptörler aynı zamanda birçok nöronal olmayan vasküler düz kas hücreleri, monositler, lenfositler, keratinositler, epitel hücreleri ve endotelyumdan da salınırlar. TRPA1 aynı zamanda inflamasyonu indükler ve hemen hemen tüm organların fizyolojisinde anahtar rol oynar.[29] TRPA1 soğuk, sıcak, keskin kokulu bileşiklerle, mekanik uyaranlar, endojen inflamasyon sinyalleri ve oksidatif stres ile uyarılabilir.[30-32]Hem TRPA1 ve hem de TRPV1 oksidatif stres, inflamasyon ve mitokondriyal hasarın düzenlenmesi yoluyla sigaranın da neden olduğu bronşiyal ve alveolar epitel hücrelerindeki hasara aracılık eder.[33,34] Bütün bunlar TRPA1 ve TRPV1'in akut ve kronik hava yolu inflamasyonunda karmaşık bir düzenleyici rolü olduğunu düşündürmektedir.[35] Günümüzde öksürük ve öksürük aşırı duyarlılığının altında yatan mekanizmaları anlamamızda büyük ilerlemeler olmuştur. Öksürük soliter nükleus ve spinal trigeminal nükleusta gerçekleşen beyin sapına girdi sağlayan periferik duyu sinirlerinin vagus sinirinde aktivasyonu yoluyla meydana gelen minimum bilinçli kontrol gerektiren bir reflekstir. Öksürük aşırı duyarlılığı kavramı bu yolakların beyin sapına gönderilen afferent sinyallerin amplifikasyonu ile duyarlı hale geldiği fikriyle geliştirilmiştir.[36] Bu görüşte COVID-19 öksürüğünün merkezinde nöronal hipersensitivite mekanizmalarının yer aldığı varsayılabilir. COVID-19 öksürüğe aracılık eden duyu sinirlerini enfekte ederek neden olduğu nöroinflamasyon ve nöroimmün etkileşimlerin öksürük aşırı duyarlılığına neden olduğu düşünülmektedir. COVID-19 S proteini aracılığıyla konak hücre reseptörlerine bağlanır ve viral enfeksiyonu başlatır. Virüsün hücreye girişi için iki temel proteinin gerekli olduğu kabul edilmiştir: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve Trans-Membran Proteaz Serin 2 (TMPRSS2).[37] COVID-19

virüsü de dahil olmak üzere zarflı virüsler endositoz yoluyla konak hücrelere girer. Bu adımın gerçekleşmesi için endolizozomal membran ile viral zarfın birleşmesi için farklı reseptörlere ihtiyaç duyulur.[38,39] Bununla birlikte insan solunum yolu vagal duyu nöronlarının ACE2 veya TMPRSS2 salıp salmadığı veya COVID-19 ile enfekte olup olmadığı bilinmemektedir. Farelerde bronko-pulmoner vagal duyu nöronlarının tek hücre diziliminde murin ACE2 ekspresyonu gösterilememiştir.[40] COVID-19' un nöronlarla etkileşiminde vagal ve diğer duyusal nöronlar tarafından salınan nöropilin-1 de önemli role sahip olabilir.[41] İnsan olfaktör mukozal hücrelerinin bir dizileme çalışmasında olfaktör epitel nöronlarında ACE2 ve TMPRSS2 bulunmaz iken, olfaktör epitel destek hücreleri ve kök hücrelerde bol miktarda salındığı gösterilmiştir.[42] ACE2 kokuya duyarlı silyalar içeren nöro-epitelyumda ve nöronal dendritik hücreler etrafındaki destek hücrelerinin nöroepitelyumunda gösterilmiştir.[43] Anosmi, enfekte epitelin COVID-19 enfeksiyonunun nöronal aktivite üzerindeki etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Öksürükle ilgili olarak bazı vagal duyu nöronlarının, dorsal kök gangliyon nöronlarına çok benzeyen bir gelişimsel soy ve moleküler fenotipe sahip olması gerçeği insan vagal duyu nöronlarında ACE2 ekspresyonunun beklenebileceği anlamına gelir.[44,45] Nosiseptörleri içeren dorsal kök gangliyon nöronlarının enfeksiyonu COVID-19 sonrası eklem ve göğüs ağrısı, baş ağrısı ve dispne semptomları için bir açıklama sağlasa da, COVID-19 enfeksiyonundan sonra devam eden öksürüğün temeli belirsizliğini koruyor. COVID-19 nedeniyle ölen bireyler üzerinde yapılan post mortem bir çalışmada olfaktör mukozada COVID-19 proteini gösterilmiş, virüsün nöral-mukozal bir yüzeyden santral sinir sistemine (SSS) girdiği doğrulanmıştır.[46] Aynı çalışmada kornea, nazal ve oral epiteli innerve eden trigeminal duyu gangliyonlarının da virüs içerdiği, bunun da duyusal nöronların SSS'ye COVID-19 için bir giriş noktası sunabileceğini düşündürmektedir.[46] COVID-19 ayrıca in vitro olarak beyin organoidlerini ve in-vivo intranazal inokülasyondan sonra insan ACE2 eksprese eden transgenik farelerin beyinlerini enfekte ettiği gösterilmiştir.[47] Hayvanlarda yapılan çalışmalarda bazı solunum virüslerinin beyin sapına ve beyine solunum yolundan duyusal vagal liflerin retrograd enfeksiyonu yoluyla ulaşabildiği gösterilmiştir.[48] Farelerde viral partiküllerden bağımsız olarak COVID-19'un beyine dökülmüş spike proteinin absorbsiyonu yoluyla kan-beyin bariyerini geçebildiği gösterilmiştir.[49] Viral zarfın açılmasının inflamasyonun başlamasında çok önemli bir adım olduğu bildirilmiştir. Bu süreçte kilit rol oynamakta olan bir TRP kanalı olan TRPML2'dir. TRPML2 viral girişi etkileyerek endozomal sistemde viral trafiğin etkisini arttırır.[42,43] $Ca^{2+}$ kanal blokerlerinin virüsün konak hücreye girişi için gerekli olan $Ca^{2+}$ iyonlarının akciğer epitel hücrelerine girişini engelleyerek COVID-19 enfektivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir.[50] Aslında, çoğu TRP kanalı yaygın olarak COVID-19 virüsü ile enfekte olmuş dokulardan salınır ve birçok COVID-19 semptomu farklı TRP kanallarının aktivasyonundan kaynaklanır. TRPV1 duyarsızlaştırması (örn. afferent nöronlarda resiniferatoksin (RTX) ile risk altında olan COVID-19 hastalarında komplikasyonlar azaltabilir; böylece bağışıklık ve inflamatuar yanıt iyileştirebilir.[51] COVID-19 enfeksiyonundaki son veriler TRP kanallarının yukarıda tanımlanan hastalığın 3 evresinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. TRPA1 ve TRPV1 kanallarının aktive olması duyusal veya vagal sinir deşarjını artırarak öksürük, burun tıkanıklığı, ağrı, kusma, ishal ve ani ve şiddetli koku ve tat kaybı dahil çeşitli semptomları uyandırmaktır.[33] TRPV1 aktivasyonu ile duyu sinirlerinden salınan P maddesi, nörokinin A ve kalsitonin geni ile ilgili peptit gibi nöropeptitler, bağışıklık hücrelerini (örn., lenfosit ve dendritik hücreler), enflamatuar hücreleri (örn. mast hücreleri ve makrofajlar) ve vasküler geçirgenliği artırarak akciğer inflamasyonunu arttırır.[52] Ayrıca dorsal kök gangliyonu düzeyindeki çeşitli ligand-reseptör etkileşimlerinin nörojenik inflamasyonu indüklediği öne sürülmüştür.[53] Destek periferik duyu nöronlarının hücreleri (miyelinizan ve miyelin olmayan glia) ek olarak viral tanıma ve inflamasyona katkıda bulunabilir ve duyusal nöron tepkisini değiştirebi-

lir.[54,55] İnflamasyon aktivasyonunun bir ürünü öksürük reseptörlerini doğrudan aktive edebilen veya hassaslaştırabilen adenozin trifosfat (ATP)'tır.[52] TRP kanal inhibitörleri, ATP kapılı P2X3 reseptörleri, nörokinin-1 reseptörleri (NK1R) veya sodyum kanalları gibi nöroinflamatuar yolaklara müdahale etmek tedavide düşünülebilir. Bir P2X3 reseptör antagonisti olan gefapixant, kronik refrakter öksürüğü olan hastalarda öksürüğü önemli ölçüde azaltmıştır.[56] Bu tedavinin COVID-19 ile ilişkili öksürükte kullanımı, ACE2'nin dorsal kök gangliyon duyu nöronlarından P2X3 ile birlikte eksprese edildiği raporuyla desteklenmektedir.[44] P maddesi ve NK1R de bu amaçla kullanılabilir. NK1R antagonistleri, akciğer kanseri ile ilişkili öksürüğü veya kronik refrakter öksürüğü olan hastalarda muhtemelen santral NK1R'lerin bloke edilmesi yoluyla antitussif potansiyel göstermiştir.[57,58] TRPV1 antagonistlerin refrakter öksürüğü olan hastalarda öksürüğü azalttığı gösterilmemesine rağmen yapılan çalışmalarda insan rinovirüsü enfeksiyonları sonrasında TRPV1 reseptörlerinin artması nedeniyle denenmelidir. Yüklü sodyum kanal blokeri ''Nosiseptör nöronlarını baskılayan'' NTX-1175 yeni bir nöromodülatör olarak denenmelidir.[59,60]

COVID geçiren hastalarda kadın cinsiyetin, solunumsal komorbiditelerin varlığının ve geçirilen hastalığın ağırlığının Post-COVID sendromunun gelişiminde yatkınlığı artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır.[11,12,18] COVID sonrası kronik öksürüğün klinik yönetiminde COVID-19'un neden olduğu akciğer parankimindeki fibrotik hasar veya yapısal değişikliklerin yoğun bakımda uygulanan tedaviye ikinci olarak oluşan hasardan ayırt edilmesi önemlidir.[61] COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda tedavi edilen hastaların bilgisayarlı tomografi taramalarında hastaların %10-20'sinde akciğer fibrotik değişiklikleri meydana geldiği gösterilmiştir.[61] İdiyopatik pulmoner fibrozlu hastalarda fibrozise bağlı olarak göğüs duvarının mekanik stimülasyona yanıt olarak öksürük refleksini arttırdığı gösterilmiştir.[62] Ağır COVID geçirmiş hastalarda da bu parankim değişikliklerinin öksürük refleksini uyardığı düşünülmektedir.

COVID-19'da bradikinin artan ekspresyonu, ilaca (ACE inhibitörleri) bağlı öksürüğü anımsatan öksürüğü indükleyebilir.[63] Hayvan deneylerindeki iki yolak, kemoreseptörlerin proksimal ve distal hava yollarında öksürük üzerinde hem uyarıcı, hem de engelleyici bir role sahip olduğunu göstermiştir.[64,65] COVID-19'un distal öksürük kemoreseptörlerini uyararak öksürüğü azaltabileceği ve eşzamanlı olarak nefes darlığı ile sonuçlanan periferik akciğer hasarını indükleyebileceği öne sürülmüştür.[66] Birincil duyusal nöronların Herpes virüsü enfeksiyonu da dahil olmak üzere viral enfeksiyonu, viral enfeksiyonlara karşı hücresel savunmada geleneksel olarak rol oynayan interferon ve diğer sitokinlerin üretimi nöronal antiviral sinyalin aktivasyonuna neden olur.[67] Ek olarak, nöronal destek hücreleri (ör; glial hücreler) nöronal enfeksiyona lokal bir inflamatuar ortam oluşturarak yanıt verir. Tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin (IL)-6 dahil olmak üzere sitokinlerin salınımı ile karakterize –sözde sitokin fırtınasının– artan inflamatuar sitokin seviyeleri ile karakterize edilen şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda meydana gelebileceği artık açıktır ve artmış mortalite ile ilişkili olabilir.[68] Periferik sinir sisteminde, makrofajlar ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere doğal bağışıklık hücreleri, inflamatuar reaksiyonlara yardımcı olmak için sinirleri ve nöronal dokuları infiltre eder.[69] Bu nöroinflamatuar süreçlerin varlığı, duyusal nöron aktivitesini önemli ölçüde değiştirmesi ile öksürüğün artışı ve dirençli olmasında rol oynadığı düşünülmektedir.[70]

Alternatif olarak, nöronal enfeksiyon yokluğunda duyu nöronları Toll-like reseptörleri (TLR'ler) başta olmak üzere patojenik organizmaların tanınması için diğer reseptörleri uyararak viral partiküller ve si-

nirler arasında doğrudan fonksiyonel etkileşimler meydana gelebilir. Gerçektende dorsal kök gangliyon nöronlarında TLR aktivasyonu, TRP kanallarının geçit vermesine yol açarak, patojenlerin viral girişten bağımsız olarak nöronal aktiviteyi doğrudan değiştirebileceği bir mekanizma sunar.[71] COVID-19 enfeksiyonundan sonra çok hızlı öksürük başlangıcı doğrudan sinir-virüs etkileşiminden bağımsız bir mekanizmanın da var olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, epitelden kaynaklı bir mekanizma ile TLR'lere ek olarak, doğuştan var olan bağışıklık reaksiyonunu COVID-19' un aktive etmesiyle salınan sitokinler nörommün etkileşimler yoluyla akut öksürüğe neden olmaktadır. Bu sitokinler IL-1β, TNF ve interferonlardır. Bu reseptörleri genellikle immün hücrelerde ve periferik nöronlarda bulunur.[59] İnterferon-γ gibi tip I ve tip II interferonlar, vagal duyusal nöronların depolarizasyonu yoluyla öksürük aşırı duyarlılığına neden olabilir.[72] Öksürük dürtüsü soğuk algınlığı ve muhtemelen aynı zamanda akut COVID-19 ile ilişkili öksürüğü olanlarda, duyusal girdinin ve öksürük refleksinin (merkezi duyarlılık olarak adlandırılır) değişmiş merkezi işleyişi ile bağlantılıdır.[40]

Post viral öksükte in vitro enfeksiyöz modeller (insan rinovirüsü) ile yapılan çalışmalarda enfekte olmuş hücrelerde IL-6 ve IL-8'in artışı yoluyla TRP kanallarının artmış ekspresyonu gösterilmiştir.[73] COVID-19'dan ölen bireylerde yapılan post mortem yapılan çalışmalarda beyin omurilik sıvısında pro-inflamatuar sitokinler olan IL-6, IL-18 ve CC motifli kemokin-2 (CCL-2) düzeyinde artış ve beyin sapındaki medullada COVID-19 virüsü bulunmuştur.[46] Özellikle, solunum kontrolü ile ilgili beyin sapı bölgelerinde COVID-19 tespit edilmiştir.

Öksürük aşırı duyarlılığı sendromuna sahip bireylerde, TRPV1 agonisti olan kapsaisin kullanılarak hava yollarının stimüle edildiği ve öksürük geliştirilen hastalarda orta beyin bölgesindeki yüksek nöronal aktivitenin varlığı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) yöntemiyle gösterilmiştir.[74] fMRI çalışmaları insular ve singulat kortekslerin ağrı, öksürük ve nefes darlığının nosiseptif işlenmesindeki kilit alanlar olduğunu göstermiştir.[75] Uzamış COVID-19'lu nörolojik komplikasyonları olan hastaların beyin MRG ile kortikal sinyal anormallikleri ve nöro-inflamatuar değişiklikler ve beyin PET görüntüleme ile olfaktör girusta ve beyin sapına ve beyinciğe uzanan limbik ve paralimbik bölgelerde metabolizma düşüklüğünün var olduğu gösterilmiştir.[76,77]

Diğer solunum yolu virüsleri bağlamında geliştirilen öksürük mekanizmaları COVID-19'un neden olduğu öksürüğün mekanizmaları hakkında bize dolaylı da olsa bir miktar bilgi verebilir. Soğuk algınlığı etkeni olan aynı zamanda astım alevlenmeleri nedeni olan insan rinovirüsü (Human Rhinovirus (HRV)-16), duyu nöronlarını enfekte eder ve TRP kanallarını arttırabilir.[78] Bu da soğuk algınlığı olan hastalarda artan öksürük refleksini ve öksürme dürtüsünü açıklayabilir.[79] Hava yolu epitel hücrelerinin HRV-16 enfeksiyonunun ATP salınımını artırarak aşırı duyarlılığa neden olduğunu gösterilmiştir. HRV-16 enfeksiyonu sadece hücre içi ATP konsantrasyonlarını değil, aynı zamanda kronik refrakter öksürük için oldukça önemli bir aracı olan ATP' nin hücre dışı salınımını da önemli ölçüde arttırır.[80] Gine piglerde yapılan çalışmalarda, parainfluenza tip 3 virüsü ile enfeksiyonun P maddesi ve TRPV1'nin salınımını arttırarak trakeal inferior nöronlardaki duyusal nöronal aşırı duyarlılığın fenotipik değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir. Bu duyusal hipersensitivite virüs ile ilişkili tüm viral enfeksiyonlarda geçerli olabilir.[79,80]

## 2. COVID-19 ile ilişkili öksürüğün yönetimi

COVID-19 ile ilişkili akut ve kronik öksürüğün tedavisinde akut viral enfeksiyon veya pnömoni ile ilişkili öksürüğün tedavisinde kullanılan ilaçların faydalarına dair iyi bir kanıt yoktur.[81,82] UK National Institute for Health and Care Excellence COVID-19'un akut semptomlarını yönetme kılavuzlarında, öksürük için yalnızca bal veya opioid türevi antitussiflerin kullanılması önerilmektedir.[83] Opiatlar (kodein veya düşük doz morfin gibi) beyin sapındaki öksürük refleks ağına etki eder ve özellikle erken evrelerde öksürüğü baskılamada bazı etkileri olabilir.[83] Bununla birlikte kodein tüm hastalar için etkili olmayıp beraberinde bağımlılık, kötüye kullanım gibi merkezi yan etki risklerine sahiptir.[83]

Oral kortikosteroidler genellikle akut alt solunum yolu enfeksiyonunda önerilmekte olup, birçok merkez tarafından COVID-19 sonrası interstisyel akciğer değişiklikleri olan hastaları tedavi etmek için de kullanılmaktadır. Oral kortikosteroidlerin akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan astımlı olmayan yetişkinlerde öksürük süresini azaltmada plasebodan üstün olmadığı gösterilmiştir.[84] Ancak COVID-19 enfeksiyonundaki akut öksürüğün mekanizması altta yatan nöroimmün etkileşim ve erken bir inflamatuar yanıtın olası varlığı nedeniyle durum farklı olabilir. Deksametazonun hastanede tedavi edilen COVID-19 hastalarında ölüm oranını azalttığı raporu kortikosteroid kullanımı için bir miktar destek sağlamaktadır. Ancak öksürük bu çalışmalarda değerlendirilmemiştir.[85]

Antiviral replikasyon ajanı Remdesivir COVID-19 tedavisinin yanı sıra öksürüğün derecesini azaltıp azaltmadığına dair ölçümler gelecekteki çalışmalara dahil edilmelidir.[86]

## 3. Sonuçlar

COVID-19 ile ilişkili öksürüğün sıklığı ve kronikleşmesi hakkında çok az şey bilinmektedir. Vagal duyu nöronlarının virüs tarafından aktive edildiği ve nöro-inflamasyon süreci boyunca duyarlı hale getirildiği mekanizmalar hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç bulunmaktadır. COVID-19 ile ilişkili öksürüğün özelliklerini daha iyi anlamak için hem periferik, hem de merkezi duyarlılığa ilişkin daha fazla kanıtlar elde edilmelidir. Kronik öksürük COVID-19 sonrası gelişen sendrom diğer semptomlarıyla birlikte düşünülmeli ve merkezi duyarlılaşma süreci hakkında kanıtlar aranmalıdır. COVID-19 sonrası ortaya çıkan sendromun bir bütün olarak tedavisine ek olarak, akut ve kronik COVID-19 ile ilişkili öksürüğün tedavisi için antiviral veya antiinflamatuar ilaçlar ve nöromodülatörlerin birlikte değerlendirilmesine gerek bulunmaktadır.

Post-COVID sendromunda kronik öksürüğün yönetimi için tanı protokolleri uygulanmalıdır; bu tür yaklaşımlar, COVID-19 enfeksiyonundan kaynaklanmış olabileceği gibi gastroözofageal reflü hastalığı, ACE inhibitör tedavisi, akciğer fibrozisi veya hava yolu inflamasyonu gibi kronik öksürüğe neden olan diğer faktörler belirlenmelidir.[87] Post COVID sendromunda gelişen kronik öksürük varlığında nöroinflamasyon düşünülmelidir. Bu durumda nöromodülatör olan gabapentin ve pregabalinin kronik dirençli öksürüğü kontrol etmede etkili olduğu gösterilmiştir.[88,89] Bu yaklaşım post-COVID sendromu için düşünülebilir. Tiotropium gibi antimuskarinik ilaçlar, akut viral üst solunum yolu enfeksiyonunda öksürük duyarlılığını azaltabildikleri için COVID-19 öksürüğünü kontrol etmek için kullanılabilir.[90] Benzer şekilde konuşma ve dil terapisi multimodal bir uygulamanın parçası olarak hastaların iyileşmesine yardımcı olabilir.

## KAYNAKLAR


1. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. J Med Virol. 2021;93(3):1242–1243.
2. Cortinovis M, Perico N, Remuzzi G. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. Lancet. 2021;397(10270): 173–175.
3. Gorna R, MacDermott N, Rayner C, et al. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. Lancet. Published online. 2020.
4. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med. 2021. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X. Published online.
5. Dhand R, Li J. Coughs and sneezes: their role in transmission of respiratory viral infections, including SARS-CoV-2. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202: 651–59
6. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. J Clin Virol. Published online. 2020:104371.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506.
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054–62
9. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. PLoS One 2020; 15: e0234765
10. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. Real-time tracking of selfreported symptoms to predict potential COVID-19. Nat Med 2020; 26: 1037–40
11. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect 2020; 81: e4–6.
12. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A crosssectional evaluation. J Med Virol 2021; 93: 1013–22.
13. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patientreported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. Eur Respir J 2020; 56: 2003276.
14. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post COVID-19 syndrome? ERJ Open Res 2020; 6: 00542–02020.
15. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging.
16. Carfì A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent symptoms in patients after Acute COVID-19. JAMA 2020; 324: 603–05.
17. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixtyday outcomes among patients hospitalized with COVID-19. Ann Intern Med 2020; 11: M20–5661.

18. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Persistent symptoms 1·5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. Thorax 2020; published online December 3. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216377.

19. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. Long COVID in the Faroe Islands-a longitudinal study among non-hospitalized patients. Clin Infect Dis 2020; published online Nov 30.

20. Office for National Statistics COVID-19 Infection Survey. Coronavirus (COVID-19). https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/ conditionsanddiseases (accessed Jan 17, 2021).

21. Assaf G, Davis H, McCorkell L, Wei H, O'Neill B, Akrami A. What does COVID-19 recovery actually look like? An analysis of the prolonged COVID-19 symptoms survey by patient-led research team. London, UK: The COVID-19 Body Politic Slack Group, 2020. https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/ (accessed Sept 24, 2020).

22. D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. ERJ Open Res. 2021;7(1). https://doi.org/10.1183/23120541. 00655-2020, 00655-02020.

23. Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. Eur Respir J 1995;8:1193-1202.

24. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. Lancet 2008;371:1364-74.

25. Surinder S. Birring, Ian D. Pavord. Thoracic Key. Cough in Health and Disease. Chapter18. Cough.

26. D. Julius, TRP channels and pain, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 29 (2013) 355–384.

27. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. Lancet 2008;371:1375-84.

28. Feng NH, Lee HH, Shiang JC, Ma MC. Transient receptor potential vanilloid type 1 channels act as mechanoreceptors and cause substance P release and sensory activation in rat kidneys. American journal of physiology Renal physiology 2008; 294: 316-25.

29. Khairatkar-Joshi N, Szallasi A. TRPV1 antagonists: the challenges for therapeutic targeting. Trends in molecular medicine 2009; 15: 14-22.

30. Kadkova A, Synytsya V, Krusek J, Zimova L, Vlachova V. Molecular basis of TRPA1 regulation in nociceptive neurons. A review. Physiol Res. 2017;66(3):425–39

31. Zheng W, Wen H. Heat activation mechanism of TRPV1: new insights from molecular dynamics simulation. Temperature. 2019; 6(2):120–31.

32. Zhao J, Lin King JV, Paulsen CE, Cheng Y, Julius D. Irritant-evoked activation and calcium modulation of the TRPA1 receptor. Nature. 2020;585(7823):141–5.

33. Millqvist E. TRPV1 and TRPM8 in treatment of chronic cough. Pharmaceuticals. 2016; 9(3):45.

34. Wang M, Zhang Y, Xu M, Zhang H, Chen Y, Chung KF, et al. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model. Free Radic Biol Med. 2019; 134:229–38.

35. Hajna Z, Csekő K, Kemény Á, Kereskai L, Kiss T, Perkecz A, et al. Complex regulatory role of the TRPA1 receptor in acute and chronic airway inflammation mouse models. Int J Mol Sci. 2020;21(11):4109.

36. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. Lancet Respir Med 2013; 1: 414–22

37. Brann, T. Tsukahara, C. Weinreb, D.W. Logan, S.R. Datta, Non-neural Expression of SARS-CoV-2 Entry Genes in the Olfactory Epithelium Suggests Mechanisms Underlying Anosmia in COVID-19 Patients, BioRxiv, 2020.

38. N. Rinkenberger, J.W. Schoggins, Mucolipin-2 cation channel increases trafficking efficiency of endocytosed viruses, mBio 9 (2018) e02314-02317.

39. Z. Zhao, P. Qin, Y.-W. Huang, Lysosomal Ion Channels Involved in Cellular Entry and Uncoating of Enveloped Viruses: Implications for Therapeutic Strategies against SARS-CoV-2, Cell Calcium, 2021, p. 102360.

40. Mazzone SB, Tian L, Moe AAK, Trewella MW, Ritchie ME, McGovern AE. Transcriptional profiling of individual airway projecting vagal sensory neurons. Mol Neurobiol 2020; 57: 949–63.

41. Davies J, Randeva HS, Chatha K, et al. Neuropilin1 as a new potential SARSCoV2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID19. Mol Med Rep 2020; 22: 4221–26.

42. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. Sci Adv 2020; 6: eabc5801.

43. Chen M, Shen W, Rowan NR, et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. Eur Respir J 2020; 56: 2001948.

44. Shiers S, Ray PR, Wangzhou A, et al. ACE2 and SCARF expression in human dorsal root ganglion nociceptors: implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. Pain 2020; 161: 2494–501.

45. Kupari J, Häring M, Agirre E, Castelo-Branco G, Ernfors P. An atlas of vagal sensory neurons and their molecular specialization. Cell Rep 2019; 27: 2508–2523.e4.

46. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. Nat Neurosci 2021; 24: 168–75.

47. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. J Exp Med 2021; 218: e20202135.

48. Driessen AK, Farrell MJ, Mazzone SB, McGovern AE. Multiple neural circuits mediating airway sensations: recent advances in the neurobiology of the urge-to-cough. Respir Physiol Neurobiol 2016; 226: 115–20.

49. Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. Nat Neurosci 2020; 24: 368–78.

50. M.R. Straus, M. Bidon, T. Tang, G. Whittaker, S. Daniel, FDA Approved Calcium Channel Blockers Inhibit SARS-CoV-2 Infectivity in Epithelial Lung Cells, bioRxiv, 2020

51. Nahama A., Ramachandran R., Cisternas A.F., Ji H. The role of afferent pulmonary innervation in ARDS associated with COVID-19 and potential use of resiniferatoxin to improve prognosis: a review. Med. Drug Discov. 2020;5:100033.

52. Chiu IM, von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. Nat Neurosci 2012; 15: 1063–67

53. Ray PR, Wangzhou A, Ghneim N, et al. A pharmacological interactome between COVID-19 patient samples and human sensory neurons reveals potential drivers of neurogenic pulmonary dysfunction. Brain Behav Immun 2020; 89: 559–68.

54. Ydens E, Lornet G, Smits V, Goethals S, Timmerman V, Janssens S. The neuroinflammatory role of Schwann cells in disease. Neurobiol Dis 2013; 55: 95–103.

55. Ntogwa M, Imai S, Hiraiwa R, et al. Schwann cell-derived CXCL1 contributes to human immunodeficiency virus type 1 gp120-induced neuropathic pain by modulating macrophage infiltration in mice. Brain Behav Immun 2020; 88: 325–39.

56. Smith JA, Kitt MM, Morice AH, et al. Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. Lancet Respir Med 2020; 8: 775–85.

57. Smith J, Allman D, Badri H, et al. The neurokinin-1 receptor antagonist orvepitant is a novel antitussive therapy for chronic refractory cough: results from a phase 2 pilot study (VOLCANO-1). Chest 2020; 157: 111–18.

58. Smith JA, Harle A, Dockry R, et al. Aprepitant for cough in lung cancer: a randomised placebo-controlled trial and mechanistic insights. Am J Respir Crit Care Med 2020; published online Sept 23. https://doi.org/ 10.1164/rccm.202006-2359OC.

59. Khalid S, Murdoch R, Newlands A, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 56–62.

60. Belvisi MG, Birrell MA, Wortley MA, et al. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 1255–63

61. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. Eur Radiol 2020; 30: 6129–38.

62. Jones RM, Hilldrup S, Hope-Gill BD, Eccles R, Harrison NK. Mechanical induction of cough in idiopathic pulmonary fibrosis. Cough 2011; 7: 2.

63. Kickbusch I, Leung G. Response to the emerging novel coronavirus outbreak. BMJ. 2020;368(January):1–2.

64. Canning BJ, Mazzone SB, Meeker SN, Mori N, Reynolds SM, Undem BJ. Identification of the tracheal and laryngeal afferent neurons mediating cough in anaesthetized Guineapigs. J Physiol. 2004;557(2):543–558.

65. Chou YL, Mori N, Canning BJ. Opposing effects of bronchopulmonary C-fiber subtypes on cough in Guinea pigs. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2018;314(3): 489–498.

66. Dicpinigaitis PV, Canning BJ. Is there (will there Be) a post COVID-19 chronic cough? Lung. 2020;198(6):863–865.

67. Rosato PC, Leib DA. Neuronal interferon signaling is required for protection against herpes simplex virus replication and pathogenesis. PLoS Pathog 2015; 11: e1005028

68. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest 2020; 130: 2620–29.

69. Verzele NAJ, Chua BY, Law CW, et al. The impact of influenza pulmonary infection and inflammation on vagal bronchopulmonary sensory neurons. FASEB J 2021; 35: e21320.

70. Driessen AK, Devlin AC, Lundy FT, et al. Perspectives on neuroinflammation contributing to chronic cough. Eur Respir J 2020; 56: 2000758.

71. Park CK, Xu ZZ, Berta T, et al. Extracellular microRNAs activate nociceptor neurons to elicit pain via TLR7 and TRPA1. Neuron 2014; 82: 47–54.

72. Deng Z, Zhou W, Sun J, Li C, Zhong B, Lai K. IFN-γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: 868–79.

73. National Institute for Health and Care Excellence in collaboration with NHS England and NHS Improvement. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. BMJ 2020; 369: m1461.

74. Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone SB, Farrell MJ. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. Thorax 2016; 71: 323–29.

75. Peiffer C, Costes N, Hervé P, Garcia-Larrea L. Relief of dyspnea involves a characteristic brain activation and a specific quality of sensation. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 440–49.

76. Katal S, Gholamrezanezhad A. Neuroimaging findings in COVID-19: a narrative review. Neurosci Lett 2021; 742: 135529.

77. Guedj E, Campion J, Dudouet P, et al. 18 F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021; published online Jan 26. https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4.

78. Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL, McGarvey LP. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. Thorax 2014; 69: 46–54.

79. Dicpinigaitis PV, Bhat R, Rhoton WA, Tibb AS, Negassa A. Effect of viral upper respiratory tract infection on the urge-to-cough sensation. Respir Med 2011; 105: 615–18.

80. Atkinson SK, Morice AH, Sadofsky LR. Rhinovirus-16 increases ATP release in A549 cells without concomitant increase in production. ERJ Open Res 2020; 6: 00159–02020.

81. Mazzone SB, McGarvey L. Mechanisms and rationale for targeted therapies in refractory and unexplained chronic cough. Clin Pharmacol Ther 2020; published online Aug 4. https:// doi.org/10.1002/cpt.2003.

82. Schroeder K, Fahey T. Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. BMJ 2002; 324: 329–31.

83. Song WJ, Chung KF. Pharmacotherapeutic options for chronic refractory cough. Expert Opin Pharmacother 2020; 21: 1345–58.

84. Hay AD, Little P, Harnden A, et al. Effect of oral prednisolone on symptom duration and severity in nonasthmatic adults with acute lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial. JAMA 2017; 318: 721–30.

85. Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19— preliminary report. N Engl J Med 2020; published online Feb 25. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436.

86. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—preliminary report. N Engl J Med 2020; 383: 1813–26.

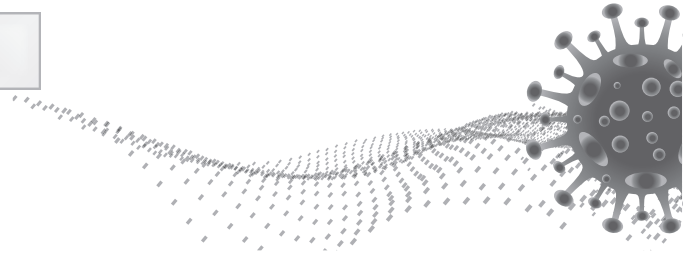
87. Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016; 149: 27–44.

88. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380: 1583–89.

89. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. Chest 2016; 149: 639–48.

90. Dicpinigaitis PV, Spinner L, Santhyadka G, Negassa A. Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough. Lung 2008; 186: 369–74.

4. BÖLÜM



# LONG COVID-19/ POST COVID-19 KAVRAMLARI VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI BAKIŞ AÇISI

Dr. Öğr. Üyesi Banu Karaca[1], Prof. Dr. Alper Şener[1]

1. Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, İzmir

COVID-19 pandemisi tüm dünyada önemli mortaliteye yol açarak bu yüzyıldaki en büyük sağlık ve ekonomik krizinin gelişimine katkıda bulunmuştur. Aşılama çalışmalarının tüm dünyada yaygın olarak uygulanması pandeminin sonlandırılmasında tek çözüm yolu olarak görülmektedir. Bilindiği gibi SARS-CoV-2'nin tutunduğu ACE2 reseptörleri birçok organda bulunması nedeniyle hastalık heterojen bulgular ile kendisini göstermekte olup immünolojik heterojenite nedeniyle farklı bireylerde farklı klinik seyir ve prognoza neden olmaktadır. En sık tutulan organlar akciğer, kalp, böbrek ve beyindir, uzun dönemde farklı klinik bulgular görülebilir. Halen dünyada 300 milyon iyileşmekte olan COVID-19 olgusu olduğu bildirilmektedir ve long COVID-19'un halk sağlığı açısından etkisinin büyük olacağı beklenmektedir[1]. Ancak long COVID-19'un henüz tanı ve yaklaşım algoritmaları net değildir. Farklı rehber ve öneriler literatürde bulunmaktadır[2,3,4]. Dünya Sağlık Örgütü long COVID'e COVID-19 olgularının klinik yönetimi rehberinde akut hastalık sonrası COVID-19 olgularına yaklaşım bölümünde yer vermektedir, bunun yanında ESCMID (Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) long COVID-19 değerlendirilmesi ve yaklaşımı rehberinde de konuya ilişkin pratik bilgiler bulunmaktadır[5,6]. Long COVID-19 sıklığı yapılan çalışmalarda %5-80 olarak bildirilmektedir[7-14]. Konvelesan olgularda %22-44 oranında bir ya da daha fazla sayıda long COVID-19 semptomu beklenmektedir[15,16].

COVID-19 sonrası devam eden klinik patolojilerin tanımlamaları halen devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü post COVID-19 durumları olası veya doğrulanmış akut COVID-19 enfeksiyonu sırasında veya sonrasında gelişen semptom veya bulguların en az 2 ay sürmesi ve akut hastalıktan sonra 12 haftadan uzun süre persistansı ve bu durumun alternatif tanı ile açıklanmaması olarak tanımlamaktadır[17]. CDC (Amerika Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezi) ise benzer tanımlama yapmakta ancak süre olarak akut hastalıktan 4 hafta sonrasını kabul etmektedir[18,19,20].

Post COVID-19 durumu genel olarak COVID-19 sonrasında tamamen sağlıklı duruma dönememe olarak tanımlanmaktadır. COVID-19 sonrası gelişen klinik bulgular için 'long COVID-19', 'post COVID-19 sendromu', 'post akut COVID-19 sendromu', 'SARS CoV-2 enfeksiyonunun post akut sekeli' (PASC) tanımları kullanılmaktadır[20].

NICE (İngiltere Ulusal Sağlık Enstitüsü) rehberinde COVID-19 sırasında veya sonrasında başka alternatif tanı ile açıklanamayan 4 haftadan uzun süre devam eden semptomlar olarak tanımlanmaktadır. Bu rehber enfeksiyondan 12 hafta sonrası için post COVID-19 sendromu tanımını önermekte ancak hastalığın kronikleştiğini gösteren fiziksel bir değişiklik kanıtı bulunmadığından akut hastalıktan 4 hafta sonrasındaki dönem tanımı tercih edilmektedir. Multidisipliner bir ekip ile hastalar değerlendirilmeli ve bu değerlendirmede Yorkshire Rehabilitasyon taraması C19-YRS gibi anketlerin kullanılması önerilmekte ancak anket değerlendirmesi tek başına yeterli olmayacağından hastanın bütün olarak ele alınması gereklidir[21,22]. NICE rehberinde hastalığın klinik olgu tanımlamalarına bakıldığında Akut COVID-19 semptom ve bulguların hastalığın ilk 4 haftasını kapsamaktadır. Sürecin 4-12 haftaya kadar devam etmesi ise Süregen COVID-19 olarak tanımlanmaktadır. Post COVID-19 sendromu ise enfeksiyon sırasında veya sonrasında gelişen 12 haftadan uzun süren ve alternatif tanı ile açıklanamayan semptom ve bulgular olarak açıklanabilir. Genellikle semptomatoloji farklılık gösterir ve zaman içinde fluktuasyonlar görülebilir ve herhangi bir sistem tutulumu ile kendini gösterebilmektedir. Klinik olgu tanımlamalarına ek olarak Long COVID-19 terimi sıklıkla akut COVID-19 sonrasında devam eden veya yeni gelişen semptom ve bulguları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu klinik tanılar için ilk şart PCR negatif olması ve hastanın klinik durumunun başka tanı ile açıklanamamasıdır. Bazı olgularda iyileşmenin uzun sürebileceği akılda tutulmalıdır.

Sendrom ESCMID'e göre akut hastalığın kesinlik derecesine göre kesin, muhtemel ve olası olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlamalar Tablo-1 de verilmiştir.

Tablo-1: Long COVID-19/post akut COVID-19 tanımlamaları[6].

| Akut COVID-19 tanısından sonra geçen süre | Tipik COVID-19 semptomları, pozitif laboratuar bulguları | Tipik semptomlar, negatif laboratuar sonuçları, epidemiyolojik şüphe varlığı | Tipik semptomlar, negatif laboratuar sonuçları ve negatif epidemiyolojik şüphe |
|---|---|---|---|
| 4-12 hafta | Doğrulanmış post akut COVID-19 | Muhtemel (probable) post akut COVID-19 | Olası (possible) post akut COVID-19 |
| >12 hafta | Doğrulanmış persistan long COVID-19 | Muhtemel (probable) persistan long COVID-19 | Olası (possible) persistan long COVID-19 |

Tablo-2: Literatürde farklı kaynaklara göre Long COVID-19 tanımları

| KAYNAK | TANIM |
|---|---|
| Wellcome [23] | Hastalıktan 4 hafta sonrasında persiste eden semptomlar |
| Lancet [24] | COVID-19 sonrasında gelişen multiorgan semptomları<br>Farklı yaş gruplarında görülebilen öksürük, nefes darlığı, halsizlik, başağrısı, çarpıntı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, fiziksel kısıtlılık, depresyon, uykusuzluk semptomlarını içerir. |
| NICE [21] | COVID-19 enfeksiyonu sırasında veya sonrasında gelişen, 12 haftadan uzun süren ve başka tanı ile açıklanamayan durum. |

| | |
|---|---|
| Scientific American [25] | İlk viral enfeksiyon sonrasında gelişen veya persiste eden ancak patogenezi ve süresi net olmayan durum. |
| Royal Society [26] | SARS CoV-2 enfeksiyonunun x. haftasında y kadar ya da daha uzun süren persistan veya rekürren semptomlar: ciddi halsizlik, azalmış eksersiz kapasitesi, göğüs ağrısı, ateş, çarpıntı, kognitif bozukluk, anozmi, aguzi, vertigo, tinnitus, başağrısı, periferik nöropati, metalik tat, cilt döküntüsü, eklem ağrısı, eklem şişliği<br>x-y: Etkenin bulaşı ile semptom gelişmesi arsındaki süre ve semptomların süresi tanımlamaya eklenmelidir. |
| Haute Autorité de santé, France [4] | 3 kriter: semptomatik COVID-19 geçirme, hastalık başlangıcından 4 hafta sonrasında 1 ya da 2 semptom gelişmesi, alternatif tanılarla açıklanamaması |
| CDC [18] | COVID-19 geçiren olgulardan bir kısmı tam iyileşmekte iken bir kısmında iyileşmeyi takiben dahi haftalar hatta aylar süren semptomların bulunması.<br>Hastaneye yatış endikasyonu olmayan hafif olgular da persistan veya gecikmiş semptomlar saptanabilir. |
| Wikipedia [27] | Tipik konvelesan dönemden sonra persiste eden uzun dönem komplikasyonlar ile karakterizedir. |
| Nature [28] | Post akut COVID-19: Semptomların başlangıcından 4 hafta sonrasında persistan semptomlar ve/veya gecikmiş veya uzun dönem komplikasyonlar |

Farklı kaynaklardaki Long COVID-19 tanımları Tablo-2 de verilmiştir. Post COVID-19 olgularında patofizyolojik mekanizmalar net olmamakla birlikte virüse spesifik patofizyolojik değişikliklere sekonder, akut enfeksiyon sonrasında uzamış inflamatuar yanıt, otoimmünite, virusun nörotropizmi ve kritik seyreden olgularda yoğun bakım izleminin sekeli olduğu hipotezleri kabul görmektedir[6,29]. Long COVID-19 hastalık geçiren tüm olgularda görülebilmektedir, risk faktörleri  ciddi hastalık geçirmiş olmak ve kadın cinsiyettir (6). Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülmektedir. Kadın cinsiyetteki baskınlıkta biyolojik risk faktörleri etken olabilir aynı zamanda diğer demografik yatkınlık özellikleri henüz net değildir.  Yaş, obezite, komorbiditelerin varlığı ile ilgili farklı veriler bulunmaktadır. Yapılan yeni bir çalışmada post COVID-19 patolojiler için hastalığın erken dönemindeki SARSCoV-2 RNA düzeyi, bazı otoantikorlar, Ebstein Barr virüs (EBV) reaktivasyonu ve tip 2 diyabet diğer risk faktörleridir [30]. Long/ Post COVID-19 sendromunda patogenezde iki farklı mekanizma vardır. Bunlar:

1. Devam eden doku hasarı
2. Çözülmemiş enflamasyondur.

**Devam eden doku hasarı**: Burada üç ana organ temelli patogenez netleşmiştir. Kardiyak, akciğer ve santral sinir sistemi tutulumu diğer organlara göre daha özgül klinik şikayetlere sebep olmakta ve klinik olarak tanıyı kolaylaştırmaktadır. Aslında kardiyovasküler sistem tutulumu ve solunum sistemi tutulumu iç içe geçmiş gibi seyretmektedir (Şekil-1). Endotelyal hasar her iki sistemde de patogenezde ana kavşaktır. Endotelyal hasar sonrası ortaya çıkan tromboenflamasyon ile mikrotrombüslerin tetiklemesi ile

myokardiyal hasar yanında bu hasar periferik vasküler sistemde olur ise akut arteriyel tıkanmalar yanında eğer hafif enflamasyon şeklinde süreğen halde devam eder ise tansiyon düzensizlikleri şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu vasküler hasar akciğerde oluşacak olur ise ilk önce alveolitis sonrasında ise fibrozis ile devam etmektedir.

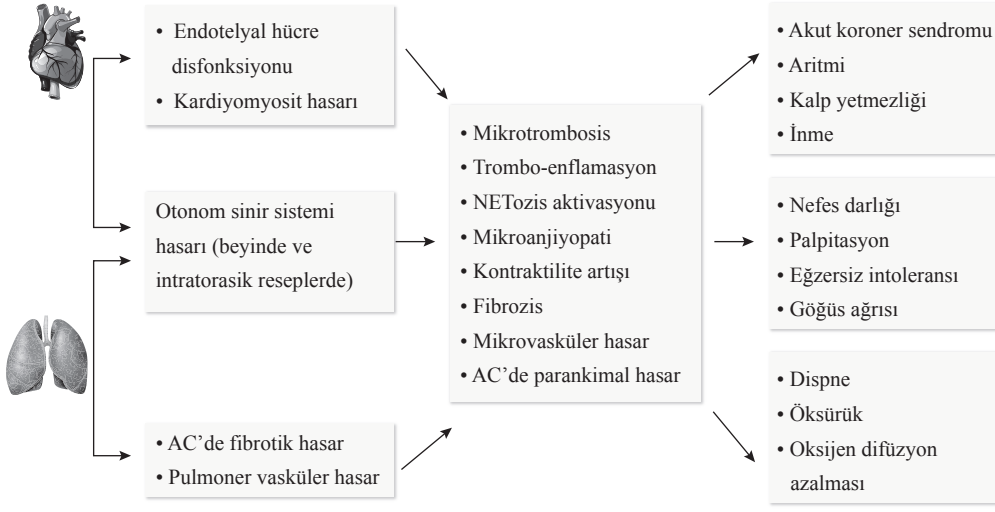
Bu doku hasarları içerisinde hala en yoğun tartışmanın devam ettiği organ hasarı ise, sinir sistemi hasarıdır. Bir hipoteze göre SARS CoV-2 kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemine (SSS) ulaşmakta ve direkt mikrogliyal hasar ise sendromda gördüğümüz sisli beyin gibi tablolara sebep olmaktadır (Şekil-2). Bir diğer hipoteze göre ise, N.vagus aracılığı ile SSS'ne ulaşmaktadır. Bu mekanizmada ara yolakta GİS ve kardiyak yan dalın tutulumu ile gelişen bir nörit tablosu da tartışılan hipotezlerden biridir. Periferik sinir sistemi tutulumunda da daha çok sensoriyel tutulum üzerinde durulmaktadır. Bu sayılan tüm hipotezlerin içinde de diğer mekanizma ise yine nöronal vasküler sistem tutulumudur.

Sonuç olarak hangi mekanizma ile olursa olsun; kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve nörolojik tutulum Long/Post COVID-19 sendromunda ana organ tutulumlarıdır.

**Çözülmemiş enflamasyon**: Burada devam eden enflamasyonda ya kişisel faktörler (genetik), düşük doz viremi veya disbiyozis suçlanmaktadır. Aslında bu üç olası mekanizmada iç içedir. ACE-2 reseptörü insan vücudunda en fazla GİS'de (kolon) mevcuttur. SARS CoV-2 aynı zamanda en uzun süre GİS'de kalır (yaklaşık 210 gün), bu durum GİS kaynaklı devam eden enflamasyon yanında sitokin salınımına da sebep olur (ince barsak-peyer plakları). Devam eden sitokin yanıtı yanında kemokin salınımı da devam ettiği için kas ağrısından uykusuzluğa kadar geniş yelpazede enflamasyon devam eder. Sonuç olarak çözünmemiş enflamasyonun kaynağının da gastrointestinal sistem olduğu artık daha net deliller ile gösterilmeye başlanmıştır [31,32].

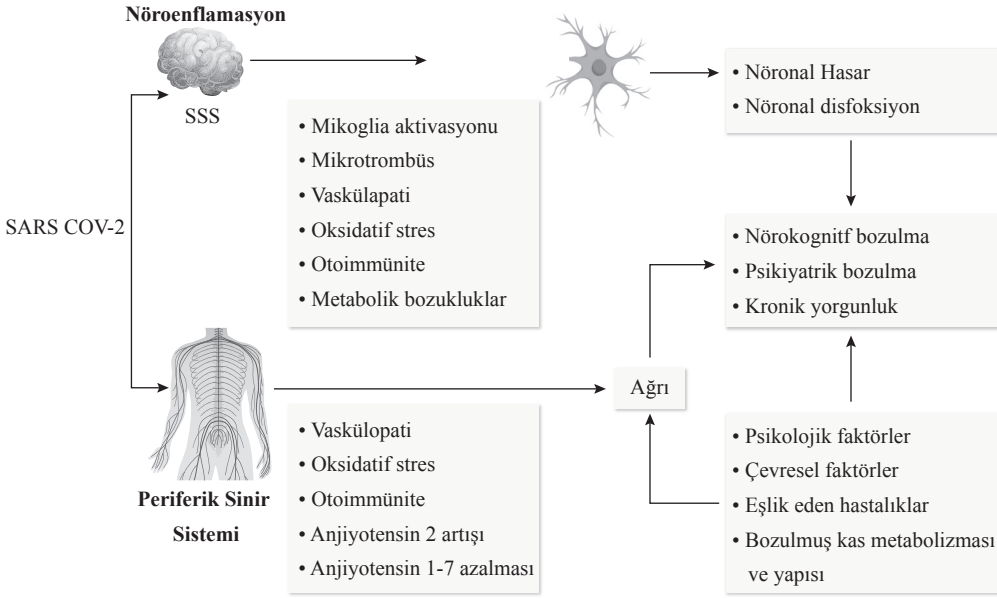
Şekil 1:Kardiyovasküler ve Solunum Sistemi Patogenez

**Kardiyovasküler ve Solunum Sistemi Patogenez**




Şekil 2: Nörolojik Sistem Patogenez

**Nörolojik Sistem Patogenez**




Ağır akut hastalık geçirenlerde en sık görülen semptom halsizliktir. Yaygın semptomları halsizliğin yanında, nefes darlığı kognitif disfonksiyon ve diğer günlük yaşam aktivitelerine negatif etkili farklı semptomları içerir. Semptomlar başlangıç evresinde görülebileceği gibi akut hastalığın iyileşmesini takiben ya da persistan şekilde görülebilmektedir bunun yanında zaman içinde fluktuasyon veya relaps gösterebilir [17].

Semptomatoloji oldukça çeşitlilik gösterebilir. En yaygın semptomlar arasında halsizlik (%31-58), nefes darlığı (%24-40), kas-iskelet ağrısı (%9-19), kognitif bozukluk/dumanlı beyin (%12-35), uyku bozukluğu (%11-44), öksürük (%7-29), göğüs ağrısı (%6-17), tat koku değişikliği (%10-22) yer almaktadır [33,39]. Sistemlere göre görülebilecek klinik durumlar Tablo-3 de verilmiştir.

Tablo-3: Sistemlere göre klinik tablolar.

| | |
|---|---|
| Kardiyovasküler | Myokardit, kalp yetmezliği, perikardit, ortostatik intolerans (örn:postural ortostatik taşıkardi sendromu (POTS)) |
| Pulmoner | İNTERSTİSYEL akciğer hastalığı<br>Reaktif havayolu hastalığı |
| Renal | Kronik renal hastalık |
| Dermatolojik | Alopesi |
| Romatolojik | Reaktif artrit, fibromyalji, bağ doku hastalığı |
| Endokrin | Diyabet, hipotiroidi |
| Nöroloji | Geçici iskemik atak, stroke, olfaktör-gustatör disfonksiyon, uyku bozukluğu, bilişsel değişiklik, bellek bozukluğu, başağrısı, halsizlik, nöropati |
| Psikiatri | Depresyon, anksiyete, post-travmatik stres bozukluğu, psikoz |

| | |
|---|---|
| Hematolojik | Pulmoner emboli, arteriyel tromboz, venöz Tromboemboli, diğer hiperkoagülopatiler |
| Ürolojik | İnkontinans, seksüel disfonksyon |
| Diğer | Kilo kaybı, disotonomi, D vitamini eksikliği, allerji, makrofaj aktivasyon sendromu, diğer virüslerin aktivasyonu, ağrı sendromları, komorbid durumlarda progresyon |

Bazı klinik semptomlar myaljik ensefalomyelit/kronik yorgunluk sendromu, disotonomi, (örneğin postural ortostotik taşıkardi sendromu), ya da mast hücresi aktivasyon sendromuna benzerlik gösterebilmektedir. Bu klinikler yine coronovirus ailesinden olan SARS ve MERS CoV gibi hayatı tehdit eden viral enfeksiyonlar geçirerek iyileşen olgularda da bildirilmiştir[40,41]. Hastanede yatırılarak izlenen olgular taburculuk sonrasında post COVID-19 durumlar açısından takip edilmelidir. Özellikle ilk vizit taburculuk sonrası 1-2. haftada olmalıdır. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene önem taşır. Özellikle renal fonksyon bozukluğu, kritik hastalık myopatisi-nöropatisi, rezidüel kardiyak veya pulmoner bulgular ve postravmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik komplikasyonlar özellikle yoğun bakım ünitesinde izlenen olgularda dikkatle incelenmelidir. Çalışmalar %9-15 olgunun post COVID-19 sendromu ya da diğer nedenler ile ilk 2 ayda tekrar polikliniklere başvurdukları %30 olgunun ise 6. ayda başvuru yaptıklarını belirtmektedir[42-44]. Bu olgularda başvuru nedenleri solunum sıkıntısı, sepsis, pnömoni, kalp yetmezliği, tromboz, psikiyatrik sorunlar, düşme olarak bildirilmiştir [45,46].

## Kimler Long COVID-19 açısından değerlendirilmelidir?

Semptomatik olgular ciddi hayatı tehdit edici durumlar, maligniteler ve COVID-19 komplikasyonları (tromboemboli, myoperikardit, ensefalit vb) dışlandıktan sonra değerlendirilmelidir. Akut enfeksiyondan 12 hafta sonrasında yeni gelişen veya persiste eden semptomu olan olgular long COVID-19 açısından incelenmelidir. 4-12 hafta süre geçen olgular ise olgu bazında semptomların derecesi ve tipine göre değerlendirilmelidir.

SARS-CoV-2 RT-PCR ve antijen testinin tanıda %100 duyarlı olmadığı bilinmektedir. Özellikle post COVID-19 semptomları yeni başlamış veya progresyon varlığında reinfeksiyon da akılda tutulmalıdır. CDC tam kan sayımı, elektrolitler, idrar bakısı, karaciğer fonksiyon testleri, C reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve ferritin gibi inflamatuar belirteçler, TSH ve serbest T4 gibi tiroid fonksiyon testleri, D ve B12 vitamini görülmesini önermektedir. Daha spesifik olarak da romatolojik testler, D dimer, fibrinojen, myokard hasarı için troponin, BNP görülmesi gereken parametreleri oluşturur. Patolojik parametrelere göre multidisipliner yaklaşım gerekir[20]. ESCMID rehberine göre tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek testleri, CRP görülmeli, kardiyak semptomu olan olgularda troponin, CK-MB, BNP istenmelidir. Klinik olarak tiroidit şüphesinde tiroid fonksiyon testleri görülmelidir. Solunum yolu semptomu olmayan olgularda D dimer bakılmasına gerek yoktur. Diyabet riski olan olgularda açlık kan şekeri ve glikozile Hb araştırılmalıdır[6].

Long COVID-19 ile post COVID-19 ayırıcı tanısında relaps, reaktivasyon, reinfeksiyon ve yeniden pozitiflik kavramları da unutulmamalıdır [47]. Bu kavramlar Tablo-4 de tanımlanmıştır.

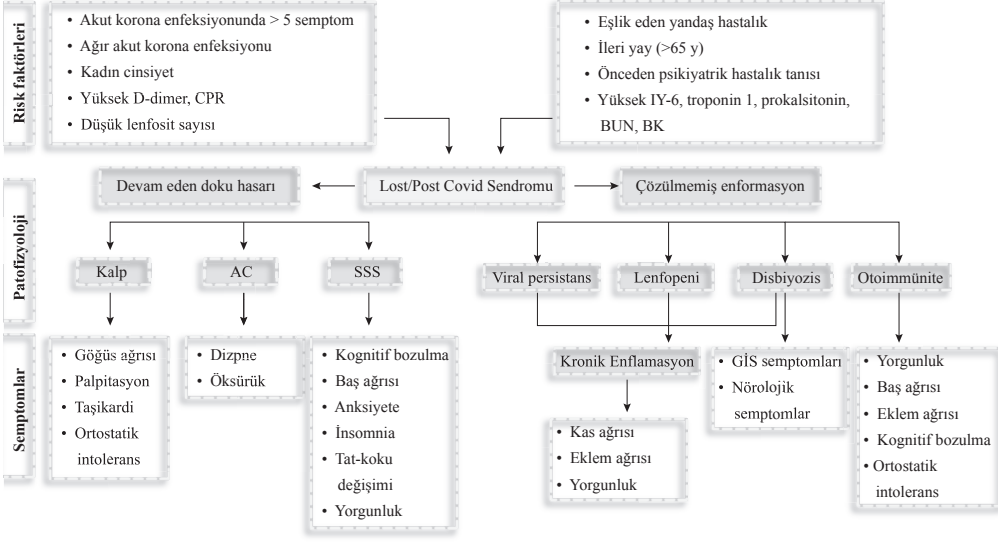
Tablo-4: Long/Post COVID-19 kavramlar

| Değişken | Relaps/Reaktivasyon | Reinfeksiyon | Yeniden pozitiflik | Long COVID-19/Post COVID-19 |
|---|---|---|---|---|
| Klinik | COVID-19 uyumlu | COVID-19 uyumlu | COVID-19 uyumlu değil | COVID-19 uyumlu değil |
| PCR | Pozitif | Pozitif* | Pozitif | Negatif |
| İlk tanıdan sonra geçen süre | <12 hf | >12 hf | <12 hf | -Long COVID-19:4-12 hf<br>-Post COVID-19: >12 hf |
| Özellik | Yeni olası temas yok | Olası yeni temas var | Asemptomatik | Alternatif tanı yok |

*: En az 2 farklı zamanda alınan 2 PCR negatifliği sonrasında pozitif sonuç olmalı.

COVID-19 neredeyse tüm organ ve sistemleri tutabilmektedir (Şekil-3). Akut enfeksiyon sonrası görülebilen Long COVID-19/Post COVID-19 tablosunu elimizdeki bilgi ve veriler ile tek bir faktör ve patogeneze bağlamak mümkün görünmemektedir. Bu tabloların gelişiminde yaş, komorbid durum, virüs yükü, geçirilen hastalığın ağırlığı ve yaygınlığı, konakta gelişen enflamasyonun şiddeti ve konağın sosyokültürel durumu gibi faktörler etkilidir. Bu klinik tablonun kalıcı sekel olarak değerlendirilmesi ancak ileri çalışmalar ile sağlanacaktır.

Şekil 3: Long/Post COVID-19 Sendromu Organa spesifik genel bakış




## Kaynaklar

1. Worldometers. Coronavirus cases.(Available at:) https://www.worldometers.info/coronavirus/.

2. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long COVID-19. BMJ. 2020; 371: m4938

3. Sisó-Almirall A. Brito-Zerón P.Conangla Ferrín L.Kostov B.Moragas Moreno A.Mestres J.et al. Long COVID-19: proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18: 4350

4. Autorité de Santé Haute. Fiches réponses rapides dans le cadre du COVID-19-19 de la HAS–Symptômes prolongés suite à une COVID-19 de l'adulte–Diagnostic et prise en charge. Available at:https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-COVID-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge

5. WHO.Living guidance for clinical management of COVID-19. WHO, Geneva, Switzerland 2021.

6. Yelin D, D. Moschopoulos C, Margalit I et al, ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID-19, Clinical Microbiology and Infection, 2022. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.018.

7. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, Thålin C. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. JAMA. 2021 Apr 7. doi:10.1001/jama.2021.5612external icon.

8. Office of National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021. Accessed at: https://www.ons.gov.uk/people population and community/health and social care/conditions and diseases/bulletins/prevalence of ongoing symptoms following coronavirus COVID-1919infectioni ntheuk/1april2021external icon.

9. Chevinsky JR, Tao G, Lavery AM, et al. Late conditions diagnosed 1-4 months following an initial COVID-19 encounter: a matched cohort study using inpatient and outpatient administrative data - United States, March 1-June 30, 2020. Clin Infect Dis. 2021 Apr 28. doi: 10.1093/cid/ciab338external icon.

10. Hernandez-Romieu AC, Leung S, Mbanya A, et al. Health Care Utilization and Clinical Characteristics of Nonhospitalized Adults in an Integrated Health Care System 28-180 Days After COVID-19 Diagnosis - Georgia, May 2020-March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Apr 30;70(17):644-650. doi: 10.15585/mmwr.mm7017e3external icon.

11. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, Koch A, Mogensen SH, Brun NC, Christiansen CF, Thomsen RW, Pottegård A. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. Lancet Infect Dis. 2021 May 10. doi:10.1016/S1473-3099(21)00211-5external icon.

12. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8external icon.

13. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID-19 syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. Arch Med Res. 2021 May 4. doi:10.1016/j.arcmed.2021.03.010external icon.

14. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, et al. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: a systematic review. Int J Clin Pract. 2021 May 11:e14357. doi:10.1111/ijcp.14357external icon.

15. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E, Bontempo G, Marrella F, Tommasini A, Fabris M, Curcio F, Isola M, Tascini C. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2021 Oct;27(10):1507-1513. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.033. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34111579; PMCID: PMC8180450.

16. Office for National Statistics. Updated estimates of the prevalence of long COVID-19 symptoms. (Available at:) https://www.ons.gov.uk/people population and community/health and socialcare/health and life expectancies/adhocs/12788update destimates of the prevalence of longCOVID-19 symptoms. Date accessed: February 9, 2022.

17. Soriano J.B, Murthy S, Marshall J.C, Relan P, Diaz J.V.WHO clinical case definition working group on post-COVID-19-19 condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus.Lancet Infect Dis. 2021; S1473–3099 (00703–9).

18. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 and your health.(Available at:https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html.Date accessed: February 4, 2022.

19. Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID-19 Conditions: Interim Guidance. Future Directions and Resources.CDC. Updated June 14, 2021.

20. COVID-19 real time learning network. CDC-IDSA, March 1, 2022.

21. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). 1.14 published on 01.03.2022.

22. Sivan M, Halpin SJ, Gee J. Assessing long-term rehabilitation needs in COVID-19 survivors using a telephone screening tool (C19-YRS tool). Adv Clin Neurosci Rehabil 2020;19:14-7doi: 10.47795/NELE5960.

23. Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Jóhannesson B, Pope R, Alwan NA. Why the patient-made term 'Long COVID-19' is needed. Wellcome Open Research. 2020;5:224.

24. Editorial. Facing up to long COVID-19. Lancet. 2020;396(10266):1861. doi:10.1016/S0140-6736(20)32662-3.

25. Barber C. The problem of 'long haul' COVID-19. Scientific American. 29 December 2020. (https://www.scientificamerican.com/article/the-problem-of-long-haul-COVID-19/?print=true, accessed 31 August 2021).

26. Long COVID-19: what is it, and what is needed? London: Royal Society; 23 October 2020. DES7217.

27. Wikipedia. Long COVID-19. 2021 (https://en.wikipedia.org/wiki/Long_COVID-19, accessed 31 August 2021).

28. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27(4):601–605. doi:10.1038/s41591-021-01283-z. PMID: 33753937.

29. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):60. Published 2020 Jul 15. doi:10.1038/s41572-020-0201-1.

30. Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Burdens of post-acute sequelae of COVID-19 by severity of acute infection, demographics and health status. Nat Commun 2021;12:6571.

31. Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, Vance SE, Dahlen A, Hedlin H, Park RM, Han A, Schmidtke DT, Verma R, Jacobson KB, Parsonnet J, Bonilla HF, Singh U, Pinsky BA, Andrews JR, Jagannathan P, Bhatt AS. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. Med (N Y). 2022 Apr 13. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001. Epub ahead of print. PMID: 35434682; PMCID: PMC9005383.

32. Zollner A, Koch R, Jukic A, Pfister A, Meyer M, Rössler A, Kimpel J, Adolph TE, Tilg H. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2022 May 1:S0016-5085(22)00450-4. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.037. Epub ahead of print. PMID: 35508284; PMCID: PMC9057012.

33. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2021;11:16144.

34. Cares-Marambio K, Montenegro-Jimenez Y, Torres-Castro R, Vera-Uribe R, Torralba Y, Alsina-Restoy X, et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. Chron Respir Dis 2021;18. 14799731211002240.

35. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID-19 syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. Lancet Respir Med 2021;9:533e44.

36. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2021;36:100899.

37. Long Q, Li J, Hu X, Bai Y, Zheng Y, Gao Z. Follow-ups on persistent symptoms and pulmonary function among post-acute COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne) 2021;8:702635.

38. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID-19: a living systematic review. BMJ Glob Health 2021;6:e005427.

39-Sanchez-Ramirez DC, Normand K, Zhaoyun Y, Torres-Castro R. Long-term impact of COVID-19: a systematic review of the literature and meta-analysis. Biomedicines 2021;9:900

40. Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. Arch Intern Med. 2009 Dec 14;169(22):2142-7. doi:10.1001/archinternmed.2009.384external icon.

41. Lee SH, Shin HS, Park HY, et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. Psychiatry Investig. 2019 Jan;16(1):59-64. doi:10.30773/pi.2018.10.22.3.external icon.

42. Lavery AM, Preston LE, Ko JY, et al. Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Discharged and Experiencing Same-Hospital Readmission - United States, March-August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Nov 13;69(45):1695-1699. doi: 10.15585/mmwr.mm6945e2.

43. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. Ann Intern Med. 2020 Nov 11. doi: 10.7326/M20-5661external icon.

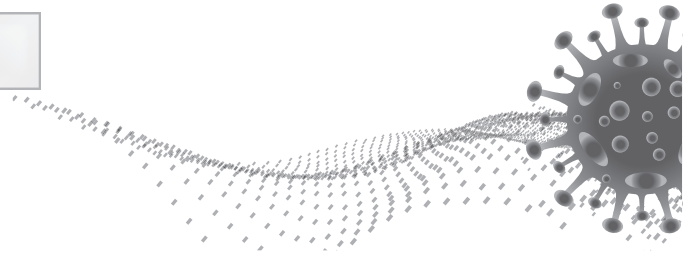
44. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-COVID-19 syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. BMJ. 2021 Mar 31;372:n693. doi:10.1136/bmj.n693external icon.

45. Atalla E, Kalligeros M, Giampaolo G, et al. Readmissions among patients with COVID-19. Int J Clin Pract. 2020 Sep 7:e13700. doi:10.1111/ijcp.13700external icon.

46. Donnelly JP, Wang XQ, Iwashyna TJ, et al. Readmission and Death After Initial Hospital Discharge Among Patients With COVID-19 in a Large Multihospital System. JAMA. 2021 Jan 19;325(3):304-306. doi:10.1001/jama.2020.21465external icon.

47. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt CS, Wang J, Cao B, Kaiser L. Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity. Clin Microbiol Infect. 2021 Mar;27(3):315-318. doi: 10.1016/j.cmi.2020.11.028. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33285276; PMCID: PMC7718119.

5. BÖLÜM



# COVID-19 ve BÖBREK

*Doç. Dr. Can Hüzmeli[1], Prof. Dr. Mansur Kayataş[2]*
*1.S.B. Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği*
*2.İzmir Ekonomi Üniversitesi Medicalpoint Hastanesi, Nefroloji Kliniği*

## 1. GİRİŞ

İlk defa 2019'un sonunda Çin' in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan' da bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs (yani SARS-CoV-2) tanımlandı. Hızla yayılarak 2020 yılına kadar dünyanın çoğu ülkesinde görülen bir pandemiye yol açtı. SARS-CoV-2 hastalığı (COVID-19), öncelikle hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan şiddetli pnömoniye, akut respiratuvar distres sendromuna ve ölüme kadar değişen semptomları olan bir akciğer enfeksiyonu olarak kendini gösterir; ancak, beraberinde böbrekleri de içeren birçok organ ve sistemi de sıklıkla etkilemektedir. COVID-19 daha önceden herhangi bir böbrek hastalığı olmayanlarda yeni gelişen çeşitli böbrek hastalığı türlerine neden olabilir veya önceden nefrolojik komorbiditeleri olan hastalarda değişik oranlarda mevcut nefrolojik problemin ve eşlik eden komplikasyonların kötüleşmesine neden olabilme potansiyeli taşır. Bu nedenle COVID-19 olgularında tedavinin erken ve geç dönemlerinde nefroloji klinisyenleri tedavi bakımlarına bir şekilde aktif olarak dahil olurlar; ayrıca akut ve kronik glomerüler hastalığı, kronik böbrek hastalığı (KBH), hipertansiyonu olan hastaların yanı sıra periton diyaliz ve hemodiyaliz ve böbrek nakli ile tedavi olan hastaların da COVID-19 ile ilişkili nefrolojik bakımlarının sağlanması ile yoğun bir şekilde ilgilenirler. Halen böbrek nakilli olan veya böbrek nakline hazırlama sürecindeki hastaların yanısıra, halen immünsüpresif tedavi alan veya biyopsi yapılması gereken ve olası immünsüpresif tedavi alma adayı olan glomerülonefritli ve nefrotik sendromlu olguların yönetimini (biyopsi yapılması, tamamen vazgeçilmesi veya ötelenmesi, immün süpresif tedavilerinin başlanıp başlanmaması veya halen almakta olduğu tedavinin yeniden düzenlenmesi, aşılama gerekliliği vb. gibi) nefrologlar güncel kılavuzlar eşliğinde gerçekleştirirler. Bu bölümde olası akut böbrek hasarı (ABH) patofizyolojisi ve yukarda bahsedilen böbrekle ilgili diğer konular başlıklar halinde güncel bilgiler eşliğinde ele alınacaktır.[1]

## 2. EPİDEMİYOLOJİ

### Tanım

ABH; ani bir böbrek fonksiyon kaybı ve azalan idrar çıkışı (oligüri) olarak tanımlanır. ABH' de fonksiyonel bozukluk, ilk 7 gün içinde serum kreatin değerinde ≥%50 artış veya serum kreatin değerinde ≥0,3 mg / dl' ik bir artış veya ≥ 6 saat oligüri olarak tanımlanmıştır. ABH 7 gün ile sınırlıdır. Akut böbrek hastalığı 7 günden

uzun ve 3 aydan kısa ABH fonksiyonel kriteleri veya GFR<60 ml/dk veya GFR'de başlangıca göre ≥%35 azalma veya serum kreatin değerinde başlangıca göre >%50 artış, böbrek hasarının yapısal kriterleri olarak albüminüri, hematüri veya piyüri değerlendirmeye alınır. KBH tanımı ise; 3 aydan uzun süren fonksiyonel bozukluk (GFR<60 ml/dk) veya radyolojik, patolojik ve laboratuvar yapısal böbrek hasarı bulgularının (en yaygın olarak albuminüri) bulunup bulunmadığı göz önünde tutulur.[2]

Dünya da 223 ülke ve bölgede 200 milyondan fazla onaylanmış COVID-19 vakası bildirilmiştir.[3] COVID-19 hastalarında (ayaktan, yatan ve yoğun bakımda yatanların hepsinde bildirilen) ABH görülme oranları ise %7 ile %41 olarak bildirilmiştir.[4-9] Bu hastalarda ki KDIGO (Kidney disease: Improving Global Outcomes) sınıflamasına göre ABH evrelerinin sıklığı ise ağırlıklı olarak Evre 1'den oluştuğu dikkat çekmektedir: Evre 1: %46-62, Evre 2: %9-22, Evre 3: %16-38 oranlarında raporlanmıştır.[6,8,10-11] Diğer yandan yoğun bakımda yapılan çalışmalarda ise hastaların %31 ile %77' sinde ABH geliştiği saptanmıştır. Beklendiği gibi yoğun bakım hastalarında ABH gelişme riski ve oranları daha yüksek ve daha ciddi evrelerde olan olguları kapsamaktadır: Bu çalışmalardaki KDIGO ABH evreleri ise %27 Evre 1, %32 Evre 2 ve %41 Evre 3 olarak raporlanmıştır.[7,12-13]

KBH olan bireylerde bağışıklık sisteminin baskılanması nedeniyle daha yüksek COVID-19 enfeksiyonu riski bulunmaktadır. Bir çalışmada KBH olanlarda COVID-19 insidansı normal popülasyona göre yaklaşık 9 kat daha fazla yüksek bulunmuştur; bu oran KBH olanlarda %4 iken, genel popülasyonda %0,46 olarak raporlanmıştır.[14] Diğer bir çalmada ise COVID-19'lu hastalar arasında KBH prevalansı, hasta seçimine bağlı olarak %0,7'den %48'e kadar değiştiği bildirilmiştir.[15] Ayrıca KBH olan bireylerde ABH gelişme oranı daha yüksek (%42) iken, KBH olmayanlarda ise ABH gelişme oranı daha düşük oranlarda (%14) saptanmıştır.[16]

Halı hazırda böbrek hastalığı olan hastalarda herhangi bir şekilde COVID-19 gelişme ve ABH gelişme oranları farklılık göstermektedir. Böbrek nakli olan hastalarda COVID-19 pozitif oranı %1,4 ile %5 arasında saptanmıştır.[17-18] COVID-19 geçiren nakilli hastaların %24-56'sında ise ABH gelişmiştir.[19-20] Diyaliz hastalarında ise %5,5 ile %30 arasında COVID-19 gelişmiştir (hemodiyaliz hastalarında %5,7-30 ve periton diyalizi hastalarında %9,6). Asya ülkelerinde %5,5 iken Asya dışı ülkelerde %10,5 saptanmıştır. Ev hemodiyaliz yapılan hastalarda COVID-19 sıklığı %0,5 ile %6,4 arasında saptanmıştır. [21-26]

## 3. Klinik Bulgular ve Özellikleri

COVID-19'un klinik özellikleri, kitabın ilgili bölümlerinde ayrıntılarıyla ele alınmıştır; asemptomatik veya hafif solunum semptomlarından hayatı tehdit eden ciddi bilateral pnömoni ve solunum yetmezliğinden, ABH' na kadar dalgalanabilir. COVID-19 sürecinde, hastalığın başlangıcından iyileşme veya ölüme kadar geçen süreyi kapsayan, değişen şiddette 3 evre vardır. Bu evreler hastalığın başlangıcında ve daha sonraki aşılama süreci sonrasında, ayrıca değişik suşlarla olan pandemi sürecinde gözlemsel olarak bazı önemli farklılık göstermektedir: bu konuda ayrıca karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak pandeminin başlangıcındaki verilerle evreleme kıstas alındığında Evre 1, 1 ile 7 gün süren viral replikasyon fazıdır. Bu evrede asemptomatik veya hafif semptomlar gözlenir. Evre 2 viral replikasyon ve inflamasyon evresidir. COVID-19 infeksiyonunun 7 ile 14 gün arasında gelişir ve nefes darlığı ile pnömoni başlar. Evre 3 inflamasyon evresidir (yaygın ve şiddetli inflamasyon gelişir); COVID-19 gelişen hastalarda 14 günden sonra gelişir (pnömoni, solunum yetmezliği, sepsis ve sitokin fırtınası görülür). COVID-19 olgularının yaklaşık %14'ü hastaneye yatmayı gerektirecek kadar şiddetli ve %2'si ise yoğun bakım yatışı gerektirecek kadar çok şiddetli seyrettiği anlaşılmıştır.[27-28]

COVID-19 enfeksiyonu sonrası pulmoner ve ekstrapulmoner komplikasyonlar görülmektedir. COVID-19 en sık olarak pulmoner sistemi tutar. Pulmoner tutulumda, primer olarak atipik pnömoni gelişir ve ardından akut respiratuvar distres sendromuna yol açar. Ekstrapulmoner komplikasyonlar arasında ise başlıca kardiyovasküler, hematolojik, nörolojik, dermatolojik, gastrointestinal ve böbrek tutulumu görülmektedir.[29]

Böbrek hastalarında COVID-19 gelişmesi veya COVID-19 nedeniyle böbreği etkilenen hastaların klinik özelliklerine bakıldığında, aslında genel hastalarda karşılaştığımız sık genel semptomlar böbrek etkilenimi olanlarda da benzerdir. Böbrekle ilgili belirgin bir klinik bulgu farklılığına rastlanmayabilir. Bazen de böbrekle ilgili farklı, çok önemli belirleyici bazı özelliklerden böbreğin etkilendiği anlaşılabilir. Bunları; yeni gelişen veya şiddetlenen hipertansiyon, idrar renk (hematüri gibi) ve görünümündeki değişiklikler, idrar miktarında oligüri veya anüri gelişmesi, protein kaçağına ait köpüklü idrar, üremik komplikasyonlara ait semptomlar ve metabolik asidoz bulguları şeklinde sıralayabiliriz; böbrek etkilenimi açısından bunların varlığı post-covid enfeksiyonun seyri sırasında sorgulanabilir ve araştırılabilir.

COVID-19 geçiren hastalarda yaşanan genel şikayetler arasında: ateş, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, miyalji veya yorgunluk, balgam, baş ağrısı, baş dönmesi, hemoptizi, ishal, tat ve koku bozuklukları, anosmi, çarpıntı ve göz bulguları (konjuntivalar da eritem, kemozis ve sekresyon) görülmektedir.[30-34] Böbrek nakli olan hastalarda en yaygın başlangıç semptomları; ateş, öksürük, nefes darlığı, diyare, miyalji, boğaz ağrısı, bulantı, kusma, baş ağrısıdır. Radyolojik olarak en sık %75'i bilateral tutulum, %15 tek taraflı tutulum ve %10 normal olarak raporlanmıştır. COVID-19 pozitif hastalarda ABH, sepsis, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişebilmektedir.[35-36] Hemodiyaliz hastalarında en sık görülen semptomlar arasında ise nefes darlığı, ateş, halsizlik ve yorgunluk, öksürük, balgam, bulantı, kusma, boğaz ağrısı ve ishal bulunmaktadır. Radyolojik olarak en sık buzlu cam saptanmıştır, bilateral infiltrasyon, bazı olgularda pulmoner ödem ile başvurmuştur.[37-41]

COVID-19 enfeksiyonu şiddetine göre dört evreye ayrılır. Hafif evre: hafif klinik semptomlar (öksürük, yorgunluk, dispne) varlığında radyolojik bulgunun olmaması olarak tanımlanır. Orta şiddetli evrede: ateş (başvuru sıcaklığı ≥39°C ve görüntüleme pnömoni bulgularıyla birlikte solunum semptomlarının olmasıdır. Şiddetli evre: solunum frekansı ≥30/dk veya dinlenme esnasında oksijen satürasyonu oda havasında ≤%93 veya PaO2/FiO2 ≤300 mmHg bu üç kriterden herhangi birinin olması olarak değerlendirilir. Kritik evre: mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan bir solunum yetmezliği veya şok veya diğer önemli organ disfonksiyonu belirtilerinden birine sahip olması olarak tanımlanır.[42]

## 4. COVID-19 Böbrek Tutulumunun Patofizyolojisi

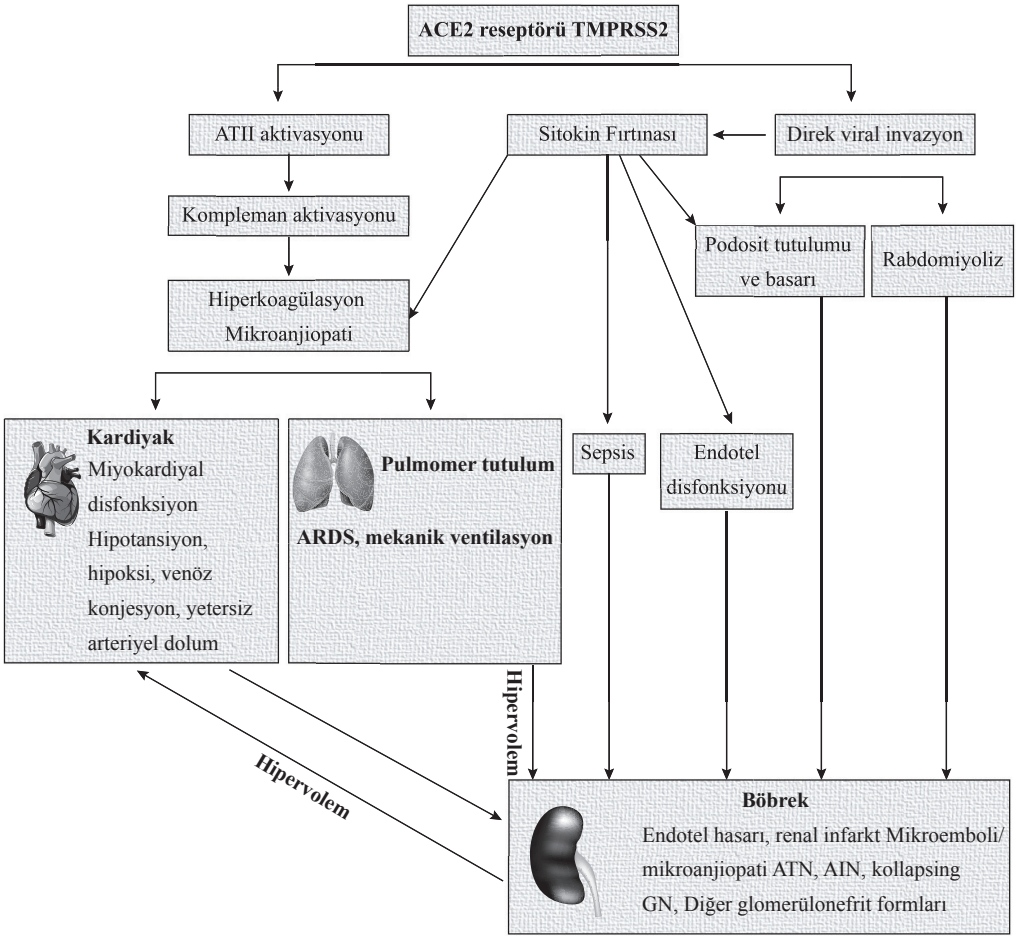
SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda böbrek belirtileri arasında en sık ABH, proteinüri ve hematüri yer alır. COVID-19 ABH'nin patofizyolojisinde, lokal ve sistemik inflamatuvar yanıt, immün yanıt, endotel hasarı, pıhtılaşma yollarının aktivasyonu ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu rol oynamaktadır. Mekanik ventilasyon, sepsis, septik şok, rabdomiyoliz, hipoksi, hipotansiyon, düşük kalp debisi ve nefrotoksik ajanlar gibi etkenler de yoğun bakım hastalarında spesifik olmayan faktörler olarak böbrek hasarına veya fonksiyonel düşüşe yol açabilir. Viral enfeksiyonlar, sitokin fırtınası için en yaygın tetikleyicilerden biri olarak rapor edilmiştir. Sitokin fırtınası çok sayıda inflamatuvar kemokin ve sitokinin üretimi ve

salınımına yol açar. Bunların salınımı yaşamı tehdit eden bir durum olarak görülen akut respiratuvar distres sendromuna yol açar. ACE-2 (ağırlıklı olarak proksimal tübüllerde eksprese edilir) ve transmembran proteaz, serin 2 (TMPRSS-2) akciğer, ince bağırsak ve yemek borusu ve böbrek hücrelerinde eksprese edilir. ACE-2 tek başına SARS-CoV-2 girişine izin veremez. Koronavirüsün hücre girişi, viral spike (S) proteinlerinin hücresel reseptörlere bağlanmasına ve konakçı hücre proteazları tarafından S proteini hazırlamasına bağlıdır. TMPSS-2 enzimi, ACE-2' yi proteolitik olarak parçalayan ve viral giriş için kofaktör olarak görev alır. ACE-2 ve TMPRSS-2' nin podositlerde ve proksimal tübüllerde önemli ölçüde birlikte eksprese edildiğini ve böbreklerin doğrudan viral tutulumu için daha fazla yatkınlık sağladığı bulunmuştur. ACE-2, renin-anjiyotensin sistemi içinde, bir terminal peptidi anjiyotensin (1-7) (Ang1-7) oluşturmak üzere anjiyotensin II' yi metabolize eden bir enzim görevi görür (ACE-2, Ang II' yi doğrudan Ang 1-7' ye dönüştürebilir). Ang (1–7) genellikle anjiyotensin II' nin eylemlerine karşı koyar, endotel ve trombosit aktivasyonunu, vazokonstriksiyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır. SARS-CoV-2' nin insan ACE-2' sine bağlanmasının ardından, ACE-2'nin aşağı regüle edildiği ve bunun da anjiyotensin II düzeylerinin artmasına ve Ang (1-7) azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Bu durum, AT-1' in aktivasyonu ve anjiyotensin üretiminin (1-7) azalmasına, ardından ABH' nın tetiklenmesi ile sonuçlanabilir. T hücreleri, NF-κB sinyal yolunu aktive ederek proinflamatuvar sitokin üretimini tetikler. IL-21, IL-8, TNF-α, IL-6, IL-1β, CCL-2, -3, -5 gibi kemokin ve sitokinlerin salgılanmasını takiben, sitokin fırtınası multi organ hasarından sorumlu olur. COVID-19 enfeksiyonu sırasında, CD4+ ve CD8+ hücre sayısının azalması ve sitokin seviyelerindeki artış inflamasyona neden olur. Akut tübüler nekroz (ATN) ve tübülointerstisyel nefrit (TIN) büyük olasılıkla sepsis ile ilişkili hemodinamik değişiklikler, koagülopati (yaygın intravasküler koagülopati) ve belki de artmış sitokinlerin (IL-6 ve TNF) böbrek epitel hücreleri üzerindeki doğrudan toksik etkisinden kaynaklanabilmektedir. COVID-19'da görüldüğü gibi hiperinflamasyon, böbrek kapiller damarlarında fibrin ve trombüs tıkanıklıklarına neden olabilen hiperkoagülasyona yol açabilir (trombotik mikroanjiopatinin böbrek hasarı paterni). Akut respiratuvar distres sendromu gelişimi, dolaşımdaki yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımına yol açarak sitokin fırtınası ile çoklu organ fonksiyon bozukluğuna (bu şekilde böbrek hasarı gelişir) neden olur. Sitokin fırtınası renal tübüllerin hipoperfüzyonla ilişkili hasarına neden olur. SARS-CoV-2 reseptörü böbrek parankiminde doğrudan infiltrasyon yapabilir. Böbrek biyopsi örneklerinin immünoflöresan boyamasında, glomerüler epitelyal, endotelyal ve tübüler hücre alanlarında SARS-CoV-2 proteini gösterilmiştir. Akciğer, kalp ve böbrek arasındaki organ etkileşimleri, COVID-19 kaynaklı böbrek hasarının diğer olası nedenleri arasında sayılabilir (Şekil 4.1). Ayrıca dehidratasyon, kontrast madde kullanımı, kullanılan antiinflamatuvar ajanlar, antibiyotik ve antiviral ilaçlara bağlı da ABH gelişebilmektedir. Koronavirüse bağlı olası böbrek tutulumu nedenleri Tablo 4.1' de verilmiştir.[14,43-50]

Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında hematüri ve proteinüri sık olarak görülmektedir. Pei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaklaşık %66'sında değişik oranlarda proteinüri ve %42' inde ise hematüri saptanmıştır.[51] Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kritik hastaların yaklaşık %67' sinde proteinüri ve %77' inde hematüri tespit edilmiştir.[52] Proteinüri veya hematüri gelişen COVID-19 hastalarında ABH riski artmaktadır. Ayrıca hematüri ve proteinüri ile böbrek tutulumu, hastane içi mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak bulunmuştur.[52-54] COVID-19 hastalarında renal biyopsi endikasyonları arasında artmış serum kreatinin, yeni başlangıçlı proteinüri ve hematüri yer almaktadır. Renal biyopsi raporlarında; fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), kollapsing glomerülopati, akut tubuler nekroz, trombotik mikroanjiopati, post-enfeksiyon glomerülonefrit, podositopati (minimal değişiklik ha-

stalığı, primer non-kollapsing FSGS), pauci-immune kresentik glomerülonefrit, membranoz glomerülonefrit, miyoglobin cast nefropati, infeksiyon ilişkili glomerülonefrit, sekonder IgA nefropati, lupus nefriti, amiloidozis, akut interstisyel nefrit, ateronefrosklerozis, akut vasküler nefropati ve diyabetik nefropati saptanmıştır. En sık görülen tip olan kollapsing glomerülonefrit ile APOL1 genotipleri arasında bir ilişki bulunmuştur. ABH' nın KBH' ğına yol açabileceği iyi bilinmesine rağmen, COVID-19' un böbrek üzerindeki uzun vadeli etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. SARS-CoV-2 virüsünün doğrudan ve dolaylı etkilerinin çoğu, hastaneden taburcu olduktan sonra iyileşme sırasında devam eder. Tekrarlayan sepsis atakları, tekrarlayan ABH' ye ve oda KBH riskinde artışa neden olabilir. Hafif KBH, COVID-19 ve ilişkili ABH riskini arttırabilirken, artan ABH şiddeti kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu, gecikmiş iyileşme veya uzun süreli diyaliz ihtiyacı ile ilişkili gibi durmaktadır. Hastaneye yatırılması gereken hastalar arasında, idrar yolu enfeksiyonları, ABH ve KBH gibi olumsuz böbrek etkilenimlerinin COVID-19 teşhisini takip eden ilk 30 günden sonraki bir dönemde dahi gelişebileceğini akılda tutmak gerekir.[49,54-56]

Şekil 4.1: Akut böbrek hasarı gelişim mekanizmaları.



**Tablo 4.1:** Koronavirüs sırasında olası böbrek tutulumu nedenleri

| | |
|---|---|
| Akut tübüler hasar | ✓ Lokal inflamasyon<br>✓ Doğrudan viral enfeksiyon<br>✓ Renal kompartman sendromu<br>✓ Hipoksemiye yol açan doku hipoksisi ve hipoperfüzyonu, hipotansiyon, hipovolemi ve kalp yetmezliği<br>✓ Nefrotoksik kaynaklı hasar (potansiyel olarak antibiyotik kullanımı ile ilişkili (vankomisin, aminoglikozitler, kolistin) veya anti-viraller (remdesivir, ritonavir)<br>✓ Rabdomiyoliz |
| Vasküler hasar | ✓ Endotelit<br>✓ Mikrotrombüs<br>✓ Trombotik mikroanjiyopati |
| Glomerülar hasar | ✓ Kollapsing glomerülopati (podosit hasarı)<br>✓ Glomerülonefrit<br>✓ Akut interstisyel nefrit<br>✓ İNTERSTİSYEL ödem |

## 5. Klinik Seyir ve Prognoz

### 5.1. COVID-19 ve Akut Böbrek Hasarı

COVID-19 geçiren hastalarda normal hastalara göre daha şiddetli ABH tablosu gelişir, daha yüksek oranda diyalize gereksinim duyulur, daha az böbrek fonksiyon düzelmesi görülür ve sonrasında KBH gelişimi için daha riskli bir durum oluşur. Rahimzadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, toplam 516 hasta alınmış, hastaların yaklaşık %38' inde ABH gelişmiştir. ABH geçiren ve hayatta kalan hastaların %28' inin renal fonsksiyonları düzelmiştir ve yaklaşık %72 hastanın da renal fonksiyonlarının geri dönmediği saptanmıştır[11]. Hittesdorf ve arkadaşlarının 116 yoğun bakım hastasının alındığı bir çalışmasında, hayatta kalan hastaların %2' sinde taburculuk esnasında ve taburcu edildikten 90 gün sonra renal replasman tedavisi devam etmiştir. Hastaların %87' sinde renal fonksiyonlar düzelmiş, %10'unda KBH olarak devam ettiği saptanmıştır.[57] Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya, hastaneye yatırılan toplam 3993 COVID-19 hastası alınmış, ABH gelişen hastaların %19' unda diyaliz gerekli olmuştur. Taburcu edilen hastaların %35' inde renal fonksiyonları düzelmemiştir.[58] Lumlertgul ve arkadaşlarının toplam 313 hastanın alındığı çalışmasında ise hastaların %32'si renal replasman tedavisi almış, hastaların %5' i taburcu olurken diyalize devam etmiştir. Hayatta kalanların %82'sinda taburculuk esnasında renal fonksiyonları düzelmiştir. Üçüncü ayın sonunda hastaların yaklaşık %91'inde böbrek fonksiyonlarının düzeldiği görülürken; %16' sında KBH geliştiği saptanmıştır.[13] Moledina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COVID-19 testi pozitif

çıkan hastalarda ABH %30,6 iken test sonucu negatif olan hastalarda %18,2 olarak saptanmıştır. COVID-19 testi pozitif hastalarda renal replasman ihtiyacının daha fazla olduğu, mortalite oranının da daha yüksek olduğu saptanmıştır. Taburculuk esnasında renal fonksiyonların düzelmesi COVID-19 negatif hastalarda daha iyi olduğu gösterilmiştir (COVID-19 negatif %69,8 iken COVID-19 pozitif hastalarda %58 iyileşme saptanmıştır).[59] ABH ve KBH' nin yakından bağlantılı olduğu ve muhtemelen birbirini desteklediği konusunda artan bir anlayış bulunmaktadır. Altta yatan KBH artık ABH için açık bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir; çünkü hem azalmış glomerüler filtrasyon hızı hem de artan proteinürinin ABH ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. ABH, böbrek iyileşmesi olsa bile gelecekte KBH ve SDBY gelişimi için bir risk faktörüdür. Giderek artan bir literatür de ABH' nin KBH' nın ilerlemesini hızlandırdığına dair kanıtlar sunmaktadır. ABH ve böbrek fonksiyonu düşüşü arasındaki ilişki, önceden var olan KBH, ABH' nın daha ileri evresi ve ABH epizodlarının kümülatif sayısı ile güçlü bir paralellik gösterir. Endotelyel disfonksiyon ve mikrovasküler bozukluklar, tübüler hücrelerin kısmi düzelmesi, inflamasyon, mitokondriyel disfonksiyon, epigenetik modifikasyonlar, ras aktivasyonu, hücre ve doku yaşlanması KBH progresyonu için diğer mekanizmalardır. Çalışmaların çoğunda gözlendiği gibi; ileri yaş, düşük albümin düzeyleri, komorbiditeler (diabetes mellitus, hipertansiyon, Kalp yetmezliği gibi), önceden KBH olması, ABH süresi, ABH epizod sayısı, ileri evre ABH, diyaliz ihtiyacı olması genel olarak kabul gören KBH' ya evrilme ve kötü prognoz için risk faktörleridir. ABH olanların KBH riski, ABH olmayan hastalara göre neredeyse 3 kat daha yüksek olarak saptanmıştır. ABH sonrasında hastalarda KBH, SDBY ve mortalite artışı olmaktadır. COVID-19 genel mortalite oranı yaklaşık %14 olarak saptanmıştır. ABH gelişen COVID-19 hastalarda mortalite oranı %35-60 iken ABH olmayan COVID-19 hastalarında %7 - 27 oranında saptanmıştır.[11,13,57-63]

### 5.2. COVID-19 ve Rabdomiyoliz

Normalin üst sınırının ( ≥ 1.000 U / L) beş katından fazla kreatin kinaz düzeylerinin artışı rabdomiyoliz için tanısal olduğu yaygın olarak kabul edilmiştir. Rabdomiyolizin birden çok nedeni vardır ve viral enfeksiyonlar rabdomiyolizin yaygın bir nedenidir. Rabdomiyoliz tipik klinik belirtilerinden bazıları; miyalji, koyu renkli idrar, ateş, yorgunluk, kusma, ishal olarak saptanmıştır. COVID-19 hastalarında rabdomiyoliz insidansı yaklaşık %2,2 - 48 arasında saptanmıştır. Rabdomiyoliz gelişen hastalar, yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların %73 - 91'i ve mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %86' sını oluşturmuştur. COVID-19 bağlı rabdomiyoliz hastalarında ABH %59' a karşı, olmayanlarda %43 olarak saptanmıştır. Rabdomiyoliz gelişen hastalarda yeni başlanan renal replasman tedavisinin 3 kat daha fazla olmaktadır. Rabdomiyoliz geçiren hastaların geçirmeyen hastalara göre daha yüksek bir yüzdesi taburcu olduktan sonra fiziksel rehabilitasyona ihtiyaç duymuştur (yaklaşık %41' e karşı %19). Rabdomiyoliz gelişen COVID-19 hastalarında hastane içi mortalite oranı %32 - 47 iken, rabdomiyoliz gelişmeyenlerde %26 olarak saptanmıştır. Yoğun bakımda, rabdomiyoliz gelişen COVID-19 hastalarında mortalite oranı ise %91 iken, rabdomiyoliz gelişmeyen hastalarda mortalite oranı % 3,2 bildirilmiştir. [64-68]

### 5.3. COVID-19 ve Elektrolit Bozuklukları

COVID-19 hastalarında elektrolit anormallikleri yaygın olarak saptanmaktadır. En sık olarak sodyum ve potasyum ile ilgili anormallikleri raporlanmıştır. Fakat bütün elektrolit anormallikleri ile karşılaşılmaktadır. COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda, hastaların yaklaşık %14-36'sında hiponatremi, %8,9-9 hipernatremi, %3,8-13,7 hipokalemi, %6,5-10 hiperkalemi, %10,9 hipokalsemi, %10,8 hiperkalsemi, %7,9 hipomagnezemi, %9,3 hipermagnezemi, %27,9 hiperkloremi, %12,9 hipokloremi saptan-

mıştır. ABH ile komplike olan hastaların yaklaşık %28' inde sodyum anormalliği ve %28'inde potasyum bozukluğu saptanmıştır (hiponatremi hipernatremiden ve hiperkalemi hipokalemiden daha sıktır). Bazı çalışmalarda ABH hastalarında hipokalemi daha sık görülmüştür. Yoğun bakımda yatan hastalarda yaklaşık yaklaşık %83'ünde farklı elektrolit bozuklukları saptanmıştır. Yoğun bakımda yatan hastalarda hiponatremi ve hipokalemi daha sık saptanmıştır. Acile başvuran COVID-19 testi pozitif ve negatif hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, COVID-19 pozitif hastalarda daha sık elektrolit bozukluğu saptandığı görülmüştür. GFR<60ml / dk olan hastalarda sırasıyla en sık olarak hiponatremi, hipernatremi ve hiperkalemi saptanmıştır. Böbrek nakli hastalarında en sık olarak sırasıyla hiponatremi (%42,4), hiperkalemi (%16,7), hipofosfatemi (%16,7) ve hipomagnezemi (%15,2) saptanmıştır. SDBY ve hemodiyaliz hastalarında en sık hiponatremi (%41), hiperkalemi (%23), hiperfosfatemi (%46) ve hipokalsemi (%28) saptanmıştır. COVID-19 şiddeti, daha düşük serum sodyum, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonları ile ilişkilidir. Hiponatremi atipik pnömoni ve yoğun bakıma yatış riski, hastane yatış süresi, maliyeti ve mortalite riskini artırdığı saptanmıştır. Hipernatremi daha uzun süreli hastaneye yatış ve yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. Hipokaleminin, özellikle altta yatan akciğer veya kalp hastalığı olan hastalarda COVID-19' da sık görülen komplikasyonlar olan akut respiratuvar distres sendromunu ve akut kalp hasarını alevlendirdiği görülmektedir. Hipokalemi ayrıca patofizyolojik bir ipucu sağlar. SARS-CoV-2, konak reseptörü olan ACE-2 bağlanır ve muhtemelen ACE-2 ekspresyonunu azaltır, böylece artan anjiyotensin II' ye yol açar, bu da böbrekler tarafından potasyum atılımının artmasına ve sonuçta hipokalemiye neden olabilir. Elektrolit anormallikleri olan hastalarda, normal değerlerle sunulan hastalara kıyasla daha yüksek bir mortalite insidansı (%39'a karşı %20) tespit edilmiştir.[69-77]

#### 5.4. COVID-19 ve Kronik Böbrek Hastalığı

KBH varlığı hem ayaktan hem de yatarak tedavi gören hastalarda pnömoni riskinin artmasıyla ilişkilidir. COVID-19 hastalarında altta KBH olması daha şiddetli ve kötü sonuçlara yol açabilir. Grup I, Evre 1-2 KBH olan COVID-19 pozitif hastaları ve Grup II, Evre 3-5 KBH olan COVID-19 pozitif hastalarının alındığı çalışmada, Grup II'de, hipertansiyon ve diabetes mellitus komorbid hastalıkları, ABH ve mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. KBH Evre 3-5, ABH, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus ve malignitenin varlığı mortaliteyi arttıran önemli bağımsız değişkenler olarak saptanmıştır. Prediyaliz KBH'rında ABH gelişme sıklığının diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek olmaktadır; KBH olan hastaların ABH gelişime oranı %42 iken, KBH olmayanlarda ABH gelişme oranı %14 olarak saptanmıştır. Ayrıca hemodiyaliz ihtiyacı daha yüksek saptanmıştır. KBH olan hastaların, KBH olmayan hastalara göre 3 kat daha yüksek şiddetli COVID-19 geçirdikleri görülmüştür. KBH, yatış yapılmayan COVID-19 hastalarına göre yoğun bakımda 12 kat daha sık görülür ve servise yatış yapılan hastalarında yatmayan hastalara göre 9 kat daha sık saptanmıştır. Glomerüler filtrasyon oran (GFR) azalması ile şiddetli COVID-19 geçirme ve mortalite riski arasında bir ilişkinin olduğu anlaşılmıştır; GFR<30 mL / dk olan hastalarda COVID-19 ile enfeksiyon oranının >3 kat arttığını göstermiştir. SDBY olan hastalarda yoğun bakım yatış riskinde artış olmaktadır. COVID-19 hastalarında hipertansiyon varlığı mortalitede anlamlı artışa neden olurken, anti-hipertansif ilaç olarak ACE inh./ ARB kullananlarda mortalite de anlamlı bir artış görülmemiştir. Kalsitriol kullanımı ilerlemiş KBH olan hastalarda SARS-CoV2 enfeksiyonu riskinde azalma, ciddi COVID-19 riskinde azalma ve mortalite azalması ile ilişkili bulunmuştur. KBH hastalarında pnömoni ile ilişkili mortalite oranı genel popülasyondan 14-16 kat daha yüksek görünmektedir. COVID-19'lu KBH hastaları arasındaki mortalite oranı %19-45 iken olmayanlarda %4,7 olarak saptanmıştır. [14-16,78-83]

### 5.5. COVID-19 ve Böbrek Nakli

Böbrek nakli olan hastalar, immünosupresyon ilaç almaları ve ek komorbiditeler nedeniyle şiddetli COVID-19 enfeksiyonu açısından yüksek risk altında görünmektedir. Yaygın komorbiditeler arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite ve kalp ve akciğer hastalıkları yer almaktadır. COVID-19 geçiren hastaların %24-56'sında ABH gelişmektedir. Yapılan bir çalışmada, hastaların %62'si taburcu olduktan sonraki 1 ay içinde başlangıç GFR değerlerine geri döndüğü; ayrıca, başka bir çalışmada 3. ayda hastaların %40,5' i normal renal fonksiyonlar göstermiştir. Graft fonksiyon bozukluğu %19 hastada devam etmiştir. Çalışmalarda, graft kaybı hastaların %0,77 - 14,3 saptanmıştır. Hastaların ileri yaşta olması, düşük lenfosit sayısı, GFR hızlı düşmesi, yüksek laktat dehidrogenaz, IL-6, C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri, kadavra donör, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık, başvuru esnasında nefes darlığı ve pnömoni olması, ABH gelişmesi gibi durumlar mortalite açısıdan riskli bulunmuştur. Böbrek nakli hastalarında mortalite oranı yaklaşık olarak %11-42 arasında saptanmıştır.[17-20,35,84- 90]

### 5.6. COVID-19 ve Diyaliz

Hemodiyaliz altındaki hastalar, birçok komorbid durumun varlığı nedeniyle COVID-19 hastalığı ve komplikasyonları için yüksek risk altındadır. Ayrıca, toplu yerde olmak 17 kat daha fazla COVID-19 gelişme riski taşıdığı tahmin edilmektedir. Evde diyaliz alan hastalara kıyasla merkezde hemodiyalize alan hastalar yaklaşık 2 kat daha fazla risk altındadır. Fisher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hemodiyaliz hastalarında yoğun bakım gereksinimi %13 ve mekanik ventilasyon gereksinimi yaklaşık %17 olduğu görülmüştür. Yoğun bakıma yatış yapılan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı yaklaşık %100 olmuştur ve mortalite riski daha yüksek tespit edilmiştir. İleri yaş, kalp yetmezliği varlığı, hastalığın klinik şiddeti, artmış prokalsitonin, ferritin, laktat dehidrogenaz, aspartat aminotransferaz ve C-reaktif protein, düşük lenfosit yüzdesi ve trombosit sayısı olan COVID-19 hemodiyaliz hastalarında mortalite riski artmaktadır. Chawki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya toplam 248 hemodiyaliz hastası alınmış. Sağ kalan toplam 203 hastadan 189'u 6 ay takip edilmiş. Hastalarda ilk 78 günde mortalite %6 bulunmuştur; yine hastalarının %16'sında majör yan etkiler (kardiyovasküler, enfeksiyon ve gastrointestinal kanama gibi) geliştiği gösterilmiştir. Diyaliz hastaları arasında kaşeksi sıklığı ise olguların %13'ünde tespit edilmiştir. COVID-19 pozitif diyaliz hastalarında mortalite oranı %16-33 iken COVID-19 negatif hastalarda mortalite oranı %3,7 saptanmıştır. Ev hemodiyalizinde mortalite %12-13 arasında bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda mortalite oranı %16,3-22,5 arasında saptanmıştır.[22-26,37,39,91-93]

### 5.7. Böbrek Hastalıklarında COVID-19 Aşılaması; Etkinlik ve Olası Yan Etkiler

COVID-19 enfeksiyonunu önlemeye yönelik aşılar, COVID-19 pandemisini durdurmak için en umut verici yaklaşım olarak kabul edilmektedir. COVID-19 aşılarının, COVID-19'a karşı koruma sağlayan yeterli bir nötralize edici yanıt ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Mevcut olan tüm aşılar oldukça etkilidir, özellikle ağır/kritik hastalık olmak üzere COVID-19 riskini önemli ölçüde azaltır ve COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışlarda ve mortalite de önemli azalmalarla sağlamaktadır. Böbrek hastalıklarında genellikle immün sistem zayıf olduğundan, canlı aşılardan kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) ve mRNA aşıları BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ve mRNA-1273 (Moderna) gibi replikasyon kusurlu viral vektörlü aşıların kullanımı güvenlidir.[94] Genel popülasyonda hem BNT162b2 hem de mRNA-1273 aşıları, şiddetli COVID-19'a karşı >%94 koruma sağlayan güçlü antispike IgG titrelerini oluşturabilmektedir.[95] COVID-19 aşılarına antikor cevabı değerlendirildiğinde KBH ve diyaliz hastaları genel popülasyona yakın iken, böbrek nakli hastalarında düşük saptanmaktadır. KBH Evre 4/5

hastalarında %100 ve diyalize giren hastalarda %99,4 gibi yüksek serokonversiyon oranı gözlemlenmesine rağmen, KBH Evre 4/5 ve diyaliz hastalarında ortalama antikor konsantrasyonları kontrollerden daha düşük saptanmıştır. Böbrek nakli hastalarında da düşük bir serokonversiyon oranı tespit edilmiştir: Böbrek nakli hastalarında bu oran yaklaşık %57 iken, sağlıklı kontrol grubunda %100 saptanmıştır.[96] Quiroga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COVID-19 aşısı sonrası antikor pozitifliği, böbrek nakli hastalarında %79, hemodiyaliz hastalarında %98 ve periton diyalizi hastalarında %99 ve KBH hastalarında %100 saptanmıştır.[97] Hemodiyaliz hastalarında COVID-19 karşı aşılamadan sonra antikor pozitifliği %82- 86 gibi daha düşük saptanmıştır.[98-99] COVID-19 aşısına yanıt böbrek nakli olan hastalarda %4-48 kadar düşük saptanmaktadır.[95] İmmünsupresif ajan kullanmayan KBH hastalarında, üremik ortam, ileri yaş, vitamin D ve eritropoetin eksikliği gibi nedenler doğuştan gelen bağışıklığı bozduğu ve bu nedenle aşıların etkinliğinin azaldığı vurgulanmıştır. KBH'nın farklı aşamalarında eritropoetin ve D vitamini ile terapötik takviye, COVID-19 aşısının etkinliğini korumak için gerekli olabilir; ancak, buna dair kanıtlar yetersizdir. Kronik prednizolon kullanımı, mRNA aşılamasından sonra nötralize edici antikorların gelişimini azalttığı gösterilmiştir.[100] Böbrek nakli hastalarında ileri yaş, anti-metabolit kullanımı, steroid kullanımı, düşük lenfosit sayısı, düşük GFR, bozuk allogreft fonksiyonu olanlarda ve ≤ 4 yıllık böbrek nakli olanlarda COVID-19 aşısına antikor yanıtının düşük olduğu gösterilmiştir.[101] Aşı yan etkileri arasında, yaygın olarak lokal ağrı, eritem, şişme, cilt aşırı duyarlılığı, ateş, baş ağrısı, asteni, titreme ve genel rahatsızlık ile ilişkilendirilmiştir. Yan etkiler açısından genel popülasyonda hiç yan etki görülmemiştir. COVID-19 geçmişi olan bireylerin lokal ve sistemik yan etkiler görülme olasılığı daha yüksek olabilmektedir. KBH Evre 4/5' de %3,7, diyaliz hastalarında %5,7 ve böbrek nakli hastalarında %4,2 oranında yan etki görülmüştür.[96-97] Caillard ve arkadaşları, böbrek nakli yapılan hastalarda COVID-19 aşısı sonrası COVID-19 hastalığı gelişen toplam 55 hasta tanımlanmıştır (Moderna 9 hasta ve BioNTech 46 hasta). Hastaların %27'sinde oksijen tedavisi için hastaneye yatış yapılmış. Bu hastaların 6'sı yoğun bakıma alınmış ve 3 hasta hayatını kaybetmiştir. [102]

COVID-19 mRNA aşıları güçlü bir şekilde immün yanıta yol açar ve aşı sonrası yeni (de-novo) glomerülonefrit gelişebilmekte veya var olan glomerülonefritin nüksüne veya şiddetlenmesine yol açabilir. Bununla birlikte; inaktif virüs aşısı (Sinovac gibi) ile ilgili nadir glomerülonefrit vakaları da bildirilmiştir. Klomjit ve arkadaşları aşı sonrası glomerülonefrit gelişen toplam 13 olguyu sunmuşlardır. Bunların 8'i yeni tanı glomerülonefrit iken, 5 olguda glomerülonefrit nüksü saptanmıştır. En yaygın olarak IgA nefropatisi gözlenmiştir. Daha sonra membranöz glomerülonefrit, primer podositopati (minimal değişiklik hastalığı, FSGS) tespit edilmiştir.[103] Bomback ve arkadaşlarının literatür taramasında toplam 26 hastayı değerlendirmiş. En yaygın olarak minimal değişiklik hastalığı saptanmıştır, daha sonra IgA nefropatisi, ANCA-ilişkili vaskülit, anti-glomerüler bazal membran hastalığı, membranöz glomerülopati ve IgG4 ile ilişkili hastalık olarak raporlanmıştır. Bildirilen vakaların çoğu, mRNA aşıları (Pfizer BioNTech veya Moderna) ile ilişkilendirilmiştir.[104] Wu ve arkadaşları literatür taramasında, minimal değişiklik hastalığı (19) en sık gözlenen patoloji, bunu IgA nefropatisi (14) ve vaskülit (10) izlemiştir. Diğer vakalar arasında membranöz nefropati nüksü, böbrek naklinin akut reddi, IgG4 nefrit nüksü, yeni başlayan renal trombotik mikroanjiyopati, lupus nefriti ve skleroderma renal krizi yer almıştır. Minimal değişiklik hastalığı nefrotik sendrom ile başvurmuştur. IgA nefropati makroskopik hematüri ile başvurmuştur. ANCA ilişkili vaskülit hematüri ve proteinüri ile başvurmuştur.[105] Fenoglio ve arkadaşları, aşılamanın ilk 3 ayında, proteinüri ≥0.5 g/gün ve/veya dismorfik eritrositler ≥10 veya ABH gelişen toplam 17 hastayı çalışmaya almışlar. Bu çalışmada en sık olarak minimal değişiklik hastalığı, daha sonra sırasıyla akut tübülointerstisyel nefrit,

membranöz glomerülonefrit, rapidly progresif IgA nefropatisi, membranoproliferatif glomerülonefrit, lupus nefriti, ANCA ilişkili vaskülit ve FSGS tespit edilmiştir. Glomerülonefrit gelişimi Moderna aşısında Pfizer aşısına göre biraz daha fazladır. İkinci dozdan sonra birinci doza göre daha fazla görülmüştür.[106] Akut tübülointerstisyel nefrit klinik olarak ABH ve proteinüri ile başvurmuştur.[107]

## 6. TEDAVİ

COVID-19 hastalarına anti-viral ve oksijen tedavileri, solunum desteği, dolaşım kontrolü ve beslenme gibi destek tedavisi sağlamak gereklidir. Bunlarla ilgili tedavi protokolü Sağlık Bakanlığı tarafından güncellenen klavuzlar eşliğinde sağlık merkezleri tarafından yürütülmektedir.

ABH gelişen COVID-19 hastalarda ise genel yönetim ilkeleri, diğer nedenlere bağlı olarak ABH olan hastalardaki yönetim ilkelerinden farklı değildir. COVID-19 böbrek tutulumunda tedavi genel ilkeleri böbrek tutulumu olmayan hastaların tedavi ilkelerine benzer. Sitokin fırtınası oluşumunu engellemek veya hafifletmek için ilaçların klinik kullanımı, böbrek hasarı ile COVID-19 tedavisinde çok yardımcı olabilir. Bazı çalışmalar, IL-6 hedefleyen ilaçların, büyük miktarda sitokin salınımını etkili bir şekilde kontrol edebildiğini göstermiştir. IL-6 reseptör antagonistleri (tosilizumab ve sarilumab) şiddetli veya kritik hastalığı olan ve yüksek inflamasyon belirtileri gösteren, hastanede yatan hastalarda hiperinflamatuvar sendromu sınırlamak amacıyla önerilmektedir. Interlökin 1 (IL-1) reseptör antagonisti olan anakinranın, ağır COVID-19 hastalarında ortaya çıkan patogenezin tedavisinde kullanılması mortalite riskini azaltmaktadır. JAK inhibitörleri baricitinib ve tofacitinib, kritik olmayan ciddi hastalığı olan hastalarda önerilmektedir. Profilaktik antikoagülasyon, diyaliz olmayan popülasyon için önerilere uygun olarak, diyaliz hastaları için temel bir terapötik stratejidir. Glukokortikoid tedavisi, COVID-19'un hiperinflamatuvar fazındaki yararları nedeniyle, ciddi ile kritik hastalığı olan hastalarda artık standart tedavidir. Sitokin salınımı, kapiller kaçış ve intravasküler hacim kaybı nedeniyle hipovolemik şoka da yol açabilir. Şok olan hastalarda kan basıncını desteklemek için vazopressör tedavisine ihtiyaç vardır. Bazı çalışmalarda COVID-19 hastalarında %0,8-31 arasında renal replasman tedavisinin gerekli olduğu saptanmıştır. Sürekli renal replasman tedavisi şeklinde renal replasman tedavisi uygulanan COVID-19'lu kritik hastaların mevcut insidansı %5 ile %52 arasında değişmektedir. Kardiyorenal sendrom da olduğu gibi hemodinamik olarak stabil bir hastada volüm yüklenmesinden şüpheleniliyorsa diüretik tedavisi düşünülmelidir. Diüretiklere dirençli aşırı volüm yüklenmesinde, bir tür böbrek replasman tedavisi olan ultrafiltrasyon gerektirir. Vazopresör tedavisi gören hemodinamik olarak stabil olmayan hastalara sürekli renal replasman tedavisine başlanır ve daha sonra hemodinamik durumları düzeldiğinde aralıklı hemodiyaliz veya periton diyalizine geçilebilir. Sürekli renal replasman tedavisi, inflamatuvar kaskad reaksiyonları bloke eder, sıvı-elektrolit bozukluğunu ve asit-baz dengesini düzenler, vücudun bağışıklık fonksiyonunu iyileştirir, vücuttaki inflamatuvar faktörlerin en yüksek konsantrasyonunu azaltır ve vücut inflamasyonunu azaltır. Sürekli renal replasman tedavisi 20-25 ml/kg/saat'te bir iletilen atık akış hızında (öngörülen doz 25 – 30 ml / kg / saat) kullanılmasını gerektirir. Sürekli renal replasman tedavisinin c-reaktif protein, IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinleri etkili bir şekilde ortadan kaldırdığı kanıtlanmıştır. Plazmaferez ve plazma değişimi bu endikasyon için geniş çapta çalışılmamıştır. Plazma değişiminin sepsisli hastalarda mortaliteyi azaltabileceğini düşündüren küçük çalışmaların sınırlı kanıtı bulunmaktadır.[48,108--111]

Böbrek nakli COVID-19 hastalarında tedavi, asemptomatik hasta ise anti-metabolit dozu azaltılması düşünülmeli, hafif semptomatik hastalar için (oksijen satürasyonu > %95, takipnesi olmayan ve görüntülemede COVID-19 kanıtı olmayan) anti-metabolit kesilmesi, kalsinörin ve mTOR töropatik hedef

sınırını düşürülmesi, steroid almıyorsa düşük doz steroid başlanılması genel bir yaklaşımdır; orta derecede semptomatik hastalar için (görüntülemede COVID-19 kanıtı olan, ancak oksijen satürasyonu > %94 ve solunum hızı < 30 ) tedavi ise hafif semptomatik olguların tedavisinden farklı olarak, yüksek doz steroid verilebilir, şiddetli semptomatik hastalar için tedavi (oksijen satürasyonu <%94 veya solunum hızı >30 olan veya mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği) bütün immünsüpresif tedavinin kesilmesi ve yüksek doz steroid verilmesi önerilmektedir.[112]

### 7. SONUÇ

Sonuç olarak, COVID-19 hastalarında birçok faktör böbrek tutulumuna neden olmaktadır. COVID-19 hastalarında daha çok ABH şeklinde böbrek etkilenimi ile karşılaşılırken, özellikle yatan hastalar arasında yüksek oranda ABH gelişmektedir. ABH fonksiyonel veya yapısal bozukluk ile kendini göstermektedir. ABH gelişen hastalarda mortalite oranı genel popülasyona göre daha yüksektir. Ayrıca ABH gelişmesi, hastanede yatış süresini uzatmakta, maliyeti artırmakta ve sonraki dönemde KBH gelişmesi için de bir risk faktörü oluşturmaktadır. Renal biyopsi yapılan COVID-19 hastalarında en sık olarak kollapsing nefropati tespit edilmiştir. Böbrek nakli, KBH ve hemodiyaliz veya periton diyalizi gibi böbrek yerine koyma yöntemleri ile tedavi olan hastalarda; bunların immünsuprese olmaları ya da altta yatan bir immün sistem bozukluğunun varlığı ve/veya eşlik eden komorbid durumlar nedeniyle COVID-19 enfeksiyonu gelişimi açısından yüksek riskli hastalar olduğu ve daha komplike seyrettiği vurgulanmalıdır. Bu hastalarda COVID-19 enfeksiyonu gelişmesi mortalite ve morbidite oranlarını ciddi şekilde artırmaktadır. Aşılama ve yeni suşlarla pandemi sonrası bu hasta grubundaki hastalık bulgularının, seyrinin ve şiddetinin önemli ölçüde azaldığı klinik pratikte gözlenmekle birlikte; karşılaştırmalı yeni çalışma verilerine ihtiyaç vardır.

**Ek Not:** Yukarıda ele alınan bazı çalışmaların verilerindeki kesirli rakamlar en yakın tam sayıya yuvarlatılarak yaklaşık olarak verilmiştir.

## 5. KAYNAKLAR


1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 May 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32150360.
2. Kellum JA, Paola R, Gloria A, Ronco C, Alexander Z, Anders HJ. Acute kidney injury (Primer). Nature Reviews: Disease Primers, 2021;7(1):52.
3. Pepera G, Tribali MS, Batalik L, Petrov I, Papathanasiou J. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: a systematic. Rev Cardiovasc Med, 2022;23(1): 028.
4. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury. American Journal of Kidney Diseases, 2021;77(2):204-215.
5. Sun S, Annadi RR, Chaudhri I, Munir K, Hajagos J, Saltz J, et al. Short and Long-term Recovery after Moderate/Severe Acute Kidney Injury in patients with and without COVID-19. Kidney360 February 2022, 3 (2) 242-257.
6. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Northwell COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney International, 2020;98(1): 209-218.
7. Xia P, Wen Y, Duan Y, Su H, Cao W, Xiao M, et al. Clinicopathological features and outcomes of acute kidney injury in critically ill COVID-19 with prolonged disease course: a retrospective cohort. Journal of the American Society of Nephrology, 2020;31(9): 2205-2221.

8. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute kidney injury in a national cohort of hospitalized US veterans with COVID-19. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2021;16(1):14-25.

9. Hanumaiah H, Rajiv A, Kumar S, Sampathkumar D, Kumar H. Incidence, Risk Factors and Outcome of COVID-19 Associated AKI-A Study from South India. The Journal of the Association of Physicians of India, 2021;69(6):11-12.

10. Charytan DM, Parnia S, Khatri M, Petrilli CM, Jones S, Benstein J, et al. Decreasing Incidence of acute kidney injury in patients with COVID-19 Critical Illness in New York City. Kidney Int Rep 2021;6:916–927.

11. Rahimzadeh H, Kazemian S, Rahbar M, Farrokhpour H, Montazeri M, Kafan S, et al. The risk factors and clinical outcomes associated with acute kidney injury in patients with COVID-19: data from a large cohort in Iran. Kidney and Blood Pressure Research, 2021;46(5): 620-628.

12. Abdallah E, Al Helal B, Asad R, Hemida M, Nawar E, Kamal M, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in critically Ill patients with coronavirus disease 2019. Saudi J Kidney Dis Transpl 2021;32:84–91.

13. Lumlertgul N, Pirondini L, Cooney E, Kok W, Gregson J, Camporota L, et al. Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. Annals of Intensive Care, 2021;11(1): 1-11.

14. Gibertoni D, Reno C, Rucci P, Fantini MP, Buscaroli A, Mosconi G, et al. COVID-19 incidence and mortality in non-dialysis chronic kidney disease patients. PLoS ONE 2021;16(7): e0254525

15. Carlson N, Nelveg-Kristensen KE, Freese Ballegaard E, Feldt-Rasmussen B, Hornum M, Kamper AL, et al. Increased vulnerability to COVID-19 in chronic kidney disease. Journal of Internal Medicine, 2021;290(1): 166-178.

16. Dirim AB, Demir E, Yadigar S, Garayeva N, Parmaksiz E, Safak S, et al. COVID-19 in chronic kidney disease: a retrospective, propensity score-matched cohort study. International Urology and Nephrology, 2021;53(10): 2117-2125.

17. Thaunat O, Legeai C, Anglicheau D, Couzi L, Blancho G, Hazzan M, et al. IMPact of the COVID-19 epidemic on the moRTAlity of kidney transplant recipients and candidates in a French Nationwide registry sTudy (IMPORTANT). Kidney International, 2020;98(6):1568-1577.

18. Elias M, Pievani D, Randoux C, Louis K, Denis B, Delion A, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients: disease incidence and clinical outcomes. Journal of the American Society of Nephrology, 2020;31(10): 2413-2423.

19. Elec AD, Oltean M, Goldis P, Cismaru C, Lupse M, Muntean A, et al. COVID-19 after kidney transplantation: Early outcomes and renal function following antiviral treatment. International Journal of Infectious Diseases, 2021;104: 426-432.

20. Craig-Schapiro R, Salinas T, Lubetzky M, Abel BT, Sultan S, Lee JR, et al. COVID-19 outcomes in patients waitlisted for kidney transplantation and kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation, 2021;21(4): 1576-1585.

21. Chen CY, Shao SC, Chen YT, Hsu CK, Hsu HJ, Lee CC, et al. Incidence and clinical impacts of COVID-19 infection in patients with hemodialysis: Systematic review and meta-analysis of 396,062 hemodialysis patients. In Healthcare 2021; (9)1:47.

22. Hsu CM, Weiner DE, Aweh G, Miskulin DC, Manley HJ, Stewart C, et al. COVID-19 among US dialysis patients: risk factors and outcomes from a national dialysis provider. American Journal of Kidney Diseases, 2021;77(5): 748-756.

23. Hüzmeli C, Gür M, Borazan A. Hemodiyaliz Hastalarında Koronavirüs Prevalansı ve Klinik Seyri/Prevalence and Progress of Coronavirus in Hemodialysis Patients. Nefroloji Hemşireliği Dergisi, 2021;16(3): 144-149.

24. Hsu CM, Weiner DE, Aweh G, Salenger P, Johnson DS, Lacson E. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in home dialysis patients compared with in-center dialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology, 2021;32(7): 1569-1573.

25. Abdallah E, Al Helal B, Asad R, Nessim G, Al-Bader SH, Elsharkawi Y, et al. Outbreak and impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on dialysis patients; Al Khezam dialysis center experience, Kuwait. J Renal Endocrinol, 2021;7: e14.

26. Ibernon M, Bueno I, Rodríguez-Farré N, Rui P, Sánchez A, Massó E, et al. The impact of COVID-19 in hemodialysis patients: Experience in a hospital dialysis unit. Hemodialysis International, 2021;25(2): 205-213.

27. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Acute kidney injury in patients with COVID-19: Epidemiology, pathogenesis and treatment. Adv Clin Exp Med. 2022;31(3):317–326.

28. Díaz Pollán B, Guedez López GV, García Clemente PM, Jiménez González M, García Bujalance S, Gómez-Gil Mirá MR. Urinary Tract Infections in Hospitalized COVID-19 Patients, What's Up, Doc? J. Clin. Med. 2022;11: 1815.

29. Thakur V, Ratho RK, Kumar P, Bhatia SK, Bora I, Mohi GK, et al. Multi-organ involvement in COVID-19: beyond pulmonary manifestations. Journal of Clinical Medicine, 2021;10(3):446.

30. Karaca B. Erişkin yaş grubunda COVID-19 klinik bulguları. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, 2020;4: 85-90.

31. Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquerioz F. Clinical features of COVID-19. BMJ, 2020;369.

32. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. MedRxiv. 2020.

33. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020;5 (7):819-824.

34. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmology, 2020;138(5): 575-578.

35. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. COVID-19 and kidney transplantation. New England Journal of Medicine, 2020;382(25): 2475-2477.

36. Dheir H, Sipahi S, Yaylaci S, Cetin ES, Genc AB, Firat N, et al. Clinical course of COVID-19 disease in immunosuppressed renal transplant patients. Turkish Journal of Medical Sciences, 2021;51(2): 428-434.

37. Fisher M, Yunes M, Mokrzycki MH, Golestaneh L, Alahiri E, Coco M. Chronic hemodialysis patients hospitalized with COVID-19-short-term outcomes in Bronx, New York. Kidney360. 2020; 1 (8): 755-762.

38. Stefan G, Mehedinti AM, Andreiana I, Zugravu AD, Cinca S, Busuioc R, et al. Clinical features and outcome of maintenance hemodialysis patients with COVID-19 from a tertiary nephrology care center in Romania. Renal Failure. 2021;43(1):49-57.

39. Aydin Bahat K, Parmaksiz E, Sert S. The clinical characteristics and course of COVID-19 in hemodialysis patients. Hemodialysis International. 2020:24(4);534-540.

40. Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liang W, Liu L, et al. 2019 novel Coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. MedRxiv.2020.

41. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT, et al. Clinical characteristics of and medical interventions for COVID-19 in hemodialysis patients in Wuhan, China. Journal of the American Society of Nephrology. 2020;31 (7):1387-1397.

42. Cheng W, Peng Y, Zhou A, Lin L, Liao X, Deng D, et al. Comparative clinical characteristics among different age group of adult COVID-19 Patients: A Multicenter Study. Immun Inflamm Dis. 2022;10:130-142.

43. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. Nature Reviews Nephrology, 2021;17(11): 751-764.

44. Ahmed AR, Ebad CA, Stoneman S, Satti MM, Conlon PJ. Kidney injury in COVID-19. World Journal of Nephrology, 2020;9(2): 18.

45. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. Journal of the American Society of Nephrology, 2020;31(7): 1380-1383.

46. Hardenberg JH, Luft FC. COVID-19, ACE2 and the kidney. Acta physiologica (Oxford, England). 2020.

47. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. COVID-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. Reviews in Medical Virology, 2021;31(3): e2176.

48. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, et al. COVID-19 and the kidney. Cleve Clin J Med, 2020;87(10): 619-631.

49. Izzedine H, Jhaveri KD. Acute kidney injury in patients with COVID-19: an update on the pathophysiology. Nephrology Dialysis Transplantation, 2021;36(2): 224-226.

50. Yende S, Parikh CR. Long COVID and kidney disease. Nature Reviews Nephrology, 2021;17(12): 792-793.

51. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. Journal of the American Society of Nephrology, 2020;31(6):1157-1165.

52. Han SS, Ahn SY, Ryu J, Baek SH, Chin HJ, Na KY, et al. Proteinuria and hematuria are associated with acute kidney injury and mortality in critically ill patients: A retrospective observational study. BMC Nephrol 2014;15: 93.

53. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97(5):829–38

54. Akilesh S, Nast CC, Yamashita M, Henriksen K, Charu V, Troxell ML, et al. Multicenter clinicopathologic correlation of kidney biopsies performed in COVID-19 patients presenting with acute kidney injury or proteinuria. American Journal of Kidney Diseases, 2021;77(1): 82-93.

55. Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, Oniszczuk J, Couturier A, May O. AP-HP/Universities/Inserm COVID-19 research collaboration. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury and/or proteinuria. Nephrology Dialysis Transplantation, 2021;36(7): 1253-1262.

56. May RM, Cassol C, Hannoudi A, Larsen CP, Lerma EV, Haun RS, et al. A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in Coronavirus 2019 Disease (COVID-19). Kidney International, 2021;100(6): 1303-1315.

57. Hittesdorf E, Panzer O, Wang D, Stevens JS, Hastie J, Jordan DA, et al. Mortality and renal outcomes of patients with severe COVID-19 treated in a provisional intensive care unit. Journal of Critical Care, 2021;62:172-175.

58. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. Journal of the American Society of Nephrology, 2021;32(1): 151-160.

59. Moledina DG, Simonov M, Yamamoto Y, Alausa J, Arora T, Biswas A, et al. The Association of COVID-19 with acute kidney injury independent of severity of illness: a multicenter cohort study. American Journal of Kidney Diseases, 2021;77(4): 490-499.

60. Eriksson KE, Campoccia-Jalde F, Rysz S, Rimes-Stigare C. Continuous renal replacement therapy in intensive care patients with COVID-19; survival and renal recovery. J Crit Care 2021;64:125–130.

61. Fiorentino M, Grandaliano G, Gesualdo L, Castellano G. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition. In Acute Kidney Injury-Basic Research and Clinical Practice. Karger Publishers. 2018;193:45-54.

62. Hsu RK, Hsu CY. The role of acute kidney injury in chronic kidney disease. In Seminars in Nephrology. 2016;36 (4): 283-292.

63. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. Kidney International, 2019;95(1): 160-172.

64. Haroun MW, Dieiev V, Kang J, Barbi M, Nia SFM, Gabr M, et al. Rhabdomyolysis in COVID-19 patients: a retrospective observational study. Cureus, 2021;13(1).

65. Geng Y, Ma Q, Du YS, Peng N, Yang T, Zhang SY, et al. Rhabdomyolysis is associated with in-hospital mortality in patients with COVID-19. Shock (Augusta, Ga.), 2021;56(3): 360.

66. Mokhtari AK, Maurer LR, Christensen MA, El Moheb M, Naar L, Alser O, et al. Rhabdomyolysis in Severe COVID-19: Male Sex, High Body Mass Index, and Prone Positioning Confer High Risk. Journal of Surgical Research, 2021;266 :35-43.

67. Albaba I, Chopra A, Al-Tarbasheh AH, Feustel PJ, Mustafa M, Oweis J, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Rhabdomyolysis in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection. Cureus, 2021;13(11): e19802.

68. Finsterer J, Scorza F. SARS-CoV-2 associated rhabdomyolysis in 32 patients. Turkish Journal of Medical Sciences, 2021;51(3): 1598-1601.

69. Sultana R, Ahsan AA, Fatema K, Ahmed F, Saha DK, Saha M, et al. Pattern of electrolytes in a cohort of critically ill COVID-19 patients. BIRDEM Medical Journal, 2020;46-50.

70. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Annals of Clinical Biochemistry, 2020;57(3): 262-265.

71. Azab AE, Alawaini K, Kushlaf N, Albakoush AM, Abdalla S, Mohamed S. Effect of Coronavirus Infection on Fasting Blood Glucose, Kidney Function, and Electrolytes in COVID-19 Patients in the Zawia Region, Western Libya, J Biotech. and Bioprocessing, 2021;2(4): 2766-2314.

72. Hadian B, Zafarmohtashami A, Razani M. Serum electrolytes imbalances in COVID-19 patients (a single center study). Iranian Journal of Kidney Diseases, 2021;1-1.

73. Haroon A, Abbas SA, Khan A, Ali M, Qazi R, Kumar A, et al. Evaluation of Pattern and Impact of Electrolytes Abnormalities in Critically Ill COVID-19 Patients.2022; 21(01): 16-22.

74. De Carvalho H, Richard MC, Chouihed T, Goffinet N, Le Bastard Q, Freund Y, et al. Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: a case–control study. Internal and Emergency Medicine, 2021;16(7): 1945-1950.

75. Malieckal DA, Uppal NN, Ng JH, Jhaveri KD, Hirsch JS. Electrolyte abnormalities in patients hospitalized with COVID-19. Clinical Kidney Journal, 2021;14(6): 1704-1707.

76. Sadeghi S, Keivany E, Naderi Z, Purajam S, Nasri E. Electrolyte imbalance in patients with COVID-19 pneumonia. J Renal Inj Prev. 2022; 11(x): x-x.

77. Sjöström A, Rysz S, Sjöström H, Höybye C. Electrolyte and acid-base imbalance in severe COVID-19. Endocrine Connections, 2021;10(7): 805-814.

78. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)

infection. International Urology and Nephrology, 2020;52(6): 1193-1194.

79. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, de Valdenebro M, Munez E, Serrano M, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. Nephrology Dialysis Transplantation, 2020;35(8): 1353-1361.

80. Gok M, Cetinkaya H, Kandemir T, Karahan E, Tuncer İB, Bukrek C, et al. Chronic kidney disease predicts poor outcomes of COVID-19 patients. International Urology and Nephrology, 2021;53(9): 1891-1898.

81. Menon T, Gandhi SAQ, Tariq W, Sharma R, Sardar S, Arshad AM, et al. Impact of chronic kidney disease on severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Cureus, 2021;13(4): e14279.

82. Mohamed NE, Benn EK, Astha V, Okhawere KE, Korn TG, Nkemdirim W, et al. Association between chronic kidney disease and COVID-19-related mortality in New York. World Journal of Urology, 2021;39(8): 2987-2993.

83. D'Marco L, Puchades MJ, Romero-Parra M, Gimenez-Civera E, Soler MJ, Ortiz A, et al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. Clinical kidney journal, 2020;13(3): 297-306.

84. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: results from the TANGO International Transplant Consortium. American Journal of Transplantation, 2020;20(11): 3140-3148.

85. Udomkarnjananun S, Kerr SJ, Townamchai N, Susantitaphong P, Tulvatana W, Praditpornsilpa K, et al. Mortality risk factors of COVID-19 infection in kidney transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis of cohorts and clinical registries. Scientific Reports, 2021;11(1): 1-11.

86. Alshaqaq A, Al Abadi A, Altheaby A, Bukhari MA, Nasrallah B, Alamoudi A, et al. Coronavirus disease 2019 and kidney transplantation in Saudi Arabia: outcomes and future opportunities. Annals of Transplantation, 2021;26, e931832-1.

87. Villanego F, Mazuecos A, Pérez-Flores IM, Moreso F, Andrés A, Jiménez-Martín C. Spanish Society of Nephrology COVID-19 Group. Predictors of severe COVID-19 in kidney transplant recipients in the different epidemic waves: Analysis of the Spanish Registry. American Journal of Transplantation, 2021;21(7): 2573-2582.

88. Kremer D, Pieters TT, Verhaar MC, Berger SP, Bakker SJ, van Zuilen AD, et al. A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: lessons to be learned. American Journal of Transplantation, 2021;21(12): 3936-3945.

89. Bajpai D, Deb S, Bose S, Gandhi C, Modi T, Katyal A, et al. Recovery of kidney function after AKI because of COVID-19 in kidney transplant recipients. Transplant International, 2021;34(6): 1074-1082.

90. Cristelli MP, Viana LA, Dantas MT, Martins SB, Fernandes R, Nakamura MR, et al. The full spectrum of COVID-19 development and recovery among kidney transplant recipients. Transplantation, 2021;105(7); 1433-1444.

91. Nogueira GM, Oliveira MS, Moura AF, Cruz CMS, Moura-Neto JA. COVID-19 in dialysis units: A comprehensive review. World Journal of Virology, 2021;10(5): 264.

92. Chawki S, Buchard A, Sakhi H, Dardim K, El Sakhawi K, Chawki M. HD-CovIDF Study group. Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients. Clinical Kidney Journal. 2021.

93. Turgutalp K, Ozturk S, Arici M, Eren N, Gorgulu N, Islam M, et al. Determinants of mortality in a large group of hemodialysis patients hospitalized for COVID-19. BMC Nephrology, 2021;22(1):1-10.

94. Windpessl M, Bruchfeld A, Anders HJ, Kramer H, Waldman M, Renia L, et al. COVID-19 vaccines and kidney disease. Nature Reviews Nephrology, 2021;17(5): 291-293.

95. Caillard S, Thaunat O. COVID-19 vaccination in kidney transplant recipients. Nature Reviews Nephrology, 2021;17(12): 785-787.

96. Sanders JSF, Bemelman FJ, Messchendorp AL, Baan CC, van Baarle D, van Binnendijk R. Collaborators RECOVAC. The RECOVAC Immune-response study: the immunogenicity, tolerability, and safety of COVID-19 vaccination in patients with chronic kidney disease, on dialysis, or living with a kidney transplant. Transplantation, 2022;106(4): 821-834.

97. Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Vaquera SM, Mantecón CJJ, Useche G, et al. Safety and immediate humoral response of COVID-19 vaccines in chronic kidney disease patients: the SENCOVAC study. Nephrol Dial Transplant 2021;12:gfab313.

98. Speer C, Göth D, Benning L, Buylaert M, Schaier M, Grenz J, et al. Early humoral responses of hemodialysis patients after COVID-19 vaccination with BNT162b2. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2021;16(7):1073-1082.

99. Attias P, Sakhi H, Rieu P, Soorkia A, Assayag D, Bouhroum S, et al. Antibody response to the BNT162b2 vaccine in maintenance hemodialysis patients. Kidney International, 2021;99(6):1490-1492.

100. Hou YC, Lu KC, Kuo KL. The Efficacy of COVID-19 Vaccines in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation Patients: A Narrative Review. Vaccines 2021;9:885.

101. Masset C, Kerleau C, Garandeau C, Ville S, Cantarovich D, Hourmant M, et al. A third injection of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients improves the humoral immune response. Kidney International, 2021;100(5): 1132-1135.

102. Caillard S, Chavarot N, Bertrand D, Kamar N, Thaunat O, Moal V, et al. Occurrence of severe COVID-19 in vaccinated transplant patients. Kidney International, 2021;100(2): 477-479.

103. Klomjit N, Alexander MP, Fervenza FC, Zoghby Z, Garg A, Hogan MC, et al. COVID-19 vaccination and glomerulonephritis. Kidney international reports, 2021;6(12), 2969-2978.

104. Bomback AS, Kudose S, D'Agati VD. De novo and relapsing glomerular diseases after COVID-19 vaccination: what do we know so far? Am J Kidney Dis 2021; 78:477–80.

105. Wu HHL, Kalra PA, Chinnadurai R. New-Onset and Relapsed Kidney Histopathology Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. Vaccines 2021; 9: 1252.

106. Fenoglio R, Lalloni S, Marchisio M, Oddone V, De Simone E, Del Vecchio G, et al. New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. American Journal of Nephrology, 2022;1-6.

107. Schaubschlager T, Rajora N, Diep S, Kirtek T, Cai Q, Hendricks AR, et al. De novo or recurrent glomerulonephritis and acute tubulointerstitial nephritis after COVID-19 vaccination: A report of six cases from a single center. Clinical Nephrology. 2022.

108. Han X, Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. Journal of medical virology, 2021;93(3): 1387-1395.

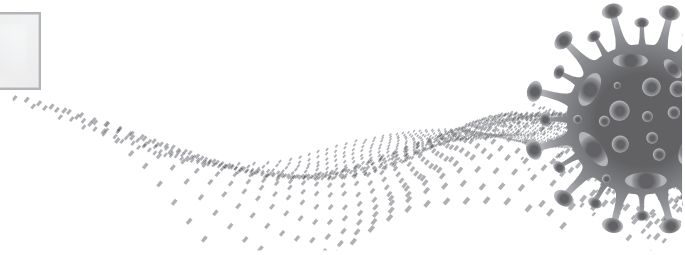
109. El Karoui K, De Vriese AS. COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention and treatment. Kidney International.2022.

110. Shemies RS, Nagy E, Younis D, Sheashaa H. Renal replacement therapy for critically ill patients with COVID-19-associated acute kidney injury: A review of current knowledge. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2022;26(1): 15-23.

111. Cristelli MP, Junior DML, Viana LA, de Andrade LGM, Martins SBS, Dreige YC, et al. Efficacy of Convalescent Plasma to Treat Mild to Moderate COVID-19 in Kidney Transplant Patients: A Propensity Score Matching Analysis. Transplantation, 2022;106(1): e92-e94.

112. Khairallah P, Aggarwal N, Awan AA, Vangala C, Airy M, Pan JS, et al. The impact of COVID-19 on kidney transplantation and the kidney transplant recipient–One year into the pandemic. Transplant International, 2021;34(4): 612-621.

6. BÖLÜM



# COVID19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR SENDROM (MİS-C)

*Doç. Dr. Semra Bayturan[1], Prof. Dr. Pelin Ertan[2]*
*1. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon BD*
*2. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji BD*

## GİRİŞ

COVID-19, 2019 yılının sonlarında keşfedilen ve hızla pandemiye neden olan bir koronavirüs olan şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bir solunum yolu hastalığıdır.[1] Çocuklarda COVID-19 genellikle hafif seyretmektedir. Nadiren çocuklarda ciddi etkiler gözlenebilmekte ve klinik belirtiler yetişkinlerden farklı olabilmektedir. İlk olarak Nisan 2020 sonlarında Birleşik Krallık'ta, çoğunda SARS-CoV-2'ye önceden maruz kalındığına dair kanıtlar olan ateş, kardiyovasküler şok ve hiperenflamasyon bulgularıyla başvuran atipik Kawasaki hastalığı (KH) benzeri bir klinik tablo raporlandı. Bazı hastalarda toksik şok sendrom, sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) özellikleri görülmüştür.[2-4] Dünyanın diğer yerlerinde (Birleşik Krallık, İtalya, İsviçre ve Fransa) de çocuklarda benzer klinik tabloların bildirilmesi üzerine Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi(CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hastalık için ayrı vaka tanımlarını yayınladı (Tablo 1), bunu çocuklarda COVID-19 ilişkili bir multisistem inflamatuar sendrom (MİS-C) olarak adlandırdı.[4,5]

Kawasaki hastalığının nedeni bilinmemekle birlikte, geçirilmiş (asemptomatik veya semptomatik) veya aktif bir enfeksiyon tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. Kawasaki hastalığı gibi, MİS-C de çeşitli klinik sunumları olan, patognomonik bulgu veya tanısal testlerinin bulunmadığı bir sendromdur. Kalp, sindirim sistemi, sinir sistemi, cilt, akciğerler, kan damarları, böbrekler ve gözler dahil olmak üzere bazı organ ve dokuların ağır enflamasyonu ile karakterizedir. Hangi risk faktörlerinin bazı çocukları COVID19 enfeksiyonundan sonra MİS-C geliştirmeye diğerlerinden daha fazla yatkın hale getirdiği belirsizliğini koruyor.[4,6,7] MİS-C ‹li hastaların çoğunda, SARS-CoV-2'ye karşı saptanabilir antikorların varlığı akut viral enfeksiyona özgü bir süreç yerine postenefkesiyoz immun disregülasyonun, patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.[7]

MİS-C 'nin hızlı tanısı önemlidir. Tedavi edilmemesi halinde, ciddi organ disfonksiyonuna ve ölüme yol açabilir.[8]

Farklı vaka tanımlarının olması; enfeksiyon, malignite ve romatolojik hastalıklar ile benzer bulgularının olması; tedavisinin diğer enflamatuar ve romatolojik hastalıkların uyarlaması olması gibi MİS-C tanı ve yönetiminde birçok zorluk bulunmaktadır. Bu zorluklarda yönlendirici olması için en son American College of Rheumatology'nin rehberi (2022) yayınlanmıştır.[9]

MİS-C ile ilgili literatürde bilgiler artmakla birlikte, uzun vadeli sonuçlar elde edilene kadar bu hasta popülasyonunun yönetimine temkinli bir yaklaşım benimsemeye devam edilmelidir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Aktif COVID-19 teşhisi konan milyonlarca pediyatrik hasta arasında MİS-C, nadir fakat ciddi bir klinik tablodur.[10] SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan yaklaşık 3.000 ila 4.000 çocuk ve ergenden birinde MİS-C meydana geldiği bildirmiştir.[11] İnsidansın 100.000 çocuk başına 2,1 vaka olduğu**,** yaşa göre ise 0-9 yaşlarında 100.000 çocuk başına 2,3-2,9 vaka olup, 15 ila 20 yaş arası hastalarda 100.000'de 0,4-1,5'e düştüğü gösterilmiştir.[12] Hastaların medyan yaşı 9 yıl ve çocukların yarısının yaşının 5-13 yıl arasında olup, en düşük ve en yüksek yaş aralığı 7 ay ile 20 yaş arasında bildirilmiştir. Net bir cinsiyet üstünlüğü bildirilmemekle birlikte bazı çalışmalarda erkek predominansı bildirilmektedir. Birçok çalışma, MİS-C 'nin Afrika kökenli Amerikalı, Afrikalı/Afro-Karayipli ve Hispanik kökenli çocuklarda önemli bir etkisi olduğu bildirilmiştir.[4] Altmış sekiz çalışmanın ele alındığı bir derlemede ağır klinik seyirli vakalarda ölüm oranı %5 olarak bildirilmiştir.[13] Mart 2022 itibariyle, CDC tarafından bildirilen 7.459 MİS-C vakasında, MİS-C ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle 63 çocuğun mortal seyrettiği bildirildi.[14] MİS-C'de sağlıklı çocuklar mortalken, şiddetli seyreden ve MİS-C olmayan COVID-19 olgularında komorbid hastalık bulunmaktadır.[15] MİS-C'ye en sık obezite (en sık) ve astım eşlik eder, komorbiditeler nadirdir. Obez hastalarda MİS-C mortal seyredebilmektedir.[13]
Bir veya iki doz aşısı olan 12-20 yaş arası olgularda MİS-C oranı bir milyonda 1 olarak bildirilmişse de aşılanmış çocuklar ve MİS-C arası ilişkinin 5-11 yaş arası çocuklarda da kullanım onayı ile ilgili veriler sonrasında değerlendirilebilir.[16, 17]

## PATOGENEZ

MİS-C'nin patofizyolojisi, tartışılan bir konudur ve henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. Multifaktöriyel olabileceği değerlendirilmektedir.[10,18]

Kawasaki hastalığı, MAS ve sitokin salınım sendromu ile bazı klinik benzerliklerle virüse karşı anormal bir immun yanıttan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bununla birlikte, mevcut çalışmalara dayanarak, MİS-C'nin KH ve MAS'tan farklı bir immünofenotipe sahiptir. SARS-CoV-2'nin anormal immun yanıtı tetiklediği kesin mekanizmalar bilinmemektedir. MİS-C'nin, birincil bir COVID-19 enfeksiyonundan birkaç hafta sonra ortaya çıkan, postenfeksiyöz bir fenomen olduğu değerlendirilmektedir. ABD'de MİS-C vakalarının zirveleri ile COVID-19 enfeksiyon oranları arasında, coğrafi ve zamansal ilişkiler bulunmuştur. MİS-C görülme zirveleri, COVID-19 enfeksiyon zirvelerini 2-5 hafta sonra takip etmektedir. MİS-C hastalarının çoğu SARS-CoV-2'ye karşı IgG antikorları için pozitif olduğundan ve aktif COVID-19 enfeksiyonuna kıyasla nazofaringeal viral testten önemli ölçüde daha düşük SARS-CoV-2 PCR döngüsü eşiklerine sahip olduğundan, postenfeksiyon ilişkili hipoteze daha fazla ağırlık verilmektedir. Post-enfeksiyöz bir patogenez ile birlikte, hiper enflamatuvar yanıt ile de karakterize edilmektedir. Yüsek interlökin (IL)-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, interferon-γ (IFN- γ) ve CXCL-9 (IFN- γ 'nın bir belirteci) tanımlanmıştır. Monosit ve nötrofillerin aktivasyonu, dolaşımdaki T hücrelerinin ve doğal öldürücü hücrelerin seviyelerinin azaldığı, B hücrelerinin seviyelerinin düştüğü göstermiştir.

Varsayılan başka bir mekanizmada ise, şok ve kardiyak hasara yol açan endotelyal disfonksiyon ve mikrovasküler hasara yol açan pro-koagülasyondur. MİS-C hastalarında yüksek anjiyopoietin-2 seviyeleri (vasküler hasarla ilişkili) ve yüksek anjiyopoietin-2/anjiyopoetin-1 oranlarına sahip olduğu, şok şiddeti ve kalp yetmezliği seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca oto-reaktif antikorların aktivasyonu ve bu oto-antikorlardan bazıların, endotelyal ve kalp dokusu, gastrointestinal sistemde eksprese edilen antijenleri hedef alır. Bu endotelyal aktivasyonla birlikte, MİS-C örneklerinin tromboelastometrisi, hiper enflamatuvar durum içinde hiper pıhtılaşmayı gösterir.[10]

## KLİNİK

MİS-C teşhisi konan çocuklar, geniş bir klinik özellik yelpazesi ve hastalık şiddeti ile ortaya çıkabilir. Bilinen COVID-19 geçmişi olan veya şüphelenilen çocuklarda, akut enfeksiyon ile MİS-C semptomlarının başlangıcı arasındaki olağan süre iki-altı haftadır. Bununla birlikte, akut SARS-CoV-2 enfeksiyonundan >6 hafta sonra ortaya çıkan MİS-C vakaları da bildirilmiştir.[19, 20] Akut enfeksiyon ile MİS-C semptomlarının başlangıcı arasındaki süre çocukların sıklıkla asemptomatik enfeksiyon geçirmesi nedeni ile bilinmemektedir.[19,21]

**Başvuru semptomları-** Hastaların başvurusunda persistan ateş tüm hastalarda görülmekle birlikte sıklık sırasına göre hastalar gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal), KH benzeri belirtiler (döküntü, konjonktivit, mukozalarda tutulum), kardiyovasküler tutulum (taşikardi, hipotansiyon) ile ön planda başvurmaktadırlar. Ayrıca bildirilen görülme sıklıkları değişken olmakla birlikte, MİS-C hastaları nörokognitif semptomlar (baş ağrısı, uyuşukluk, konfüzyon), solunum (takipne, zor nefes alma), boğaz ağrısı, miyalji, el ve ayaklarda şişlik, eklemlerde şişlik, tromboz, lenfadenopati veya çoğu zaman hafif olan renal hasar ile de prezente olabilmektedir.[10,21]

MİS-C semptomları oldukça spesifiktir ve iki farklı tablo tanımlanmıştır. Birinci tabloda kardiyovasküler ve gastrointestinal tutulum bulguları ön planda olup; karın ağrısı, şok, miyokardit, enflamatuar belirteçlerin yüksekliği, SARS-CoV-2 seropozitifliği daha sıktır. İkinci tablodaki hastaların yaşı daha küçük olup, KH benzeri bulguları daha sık, koroner arter anomalileri daha sık, birinci gruba göre şok bulguları daha nadirdir.[10]

**Ateş-** MİS-C'nin önemli belirtisidir ve diğer rutin pediatrik hastalıklara göre daha yüksek ve daha uzun süreli ateş ile başvurmaktadırlar.[22] Hastalar sıklıkla ortancası 4-6 gün süren ateşle başvurmaktadır, ancak daha kısa süreli ateş de bildirilmiştir. Bir çalışmada, %10'unda üç gün, %12'sinde dört gün ve %78'inde 5 gün ve üzeri ateş raporlanmıştır. [9,21,23]

**Gastrointestinal semptom ve bulgular-** Gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, kusma, ishal) özellikle sıktır. Apandisiti taklit edebilir. Bazı çocukların abdominal görüntülemede terminal ileitis ve/veya kolonoskopide kolit olduğu kaydedilmiştir. Pankreatit, hepatit, hepatomegali, intususepsiyon, safra çamuru veya kolesistit, asit, ileit veya kolit, abdominal sıvı koleksiyonları ve mezenterik adenit tablosunda da gelebilir.[24,25]

**Kardiyorespiratuar semptom ve bulgular**– Hastalar genellikle göğüs ağrısı semptomundan ortalama 6 gün sonrasında kalp yetmezliği bulguları geliştirdikleri bildirilmektedir. Kardiyojenik şok bulguları ile yoğun bakım ünitesinde inotrop desteği gerekebilmektedir. Kardiyak tutulum yaygındır (sol ventrikül disfonksiyonu, koroner arter genişlemesi veya koroner arter anevrizması, elektriksel iletim bozuklukları) ve kardiyolojik açıdan yakın takip gerektirir. Valvüler disfonksiyon ve perikardiyal efüzyon daha az sıklıkla

tanımlanmaktadır. Otuz günlük takiplerinde, MİS-C'li hastaların çoğu, ilk başvurudaki sol ventrikül işlev bozukluğunun derecesinden bağımsız olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları normale döner. Ayrıca, koroner arter anevrizmaları hastaların yaklaşık %80'inde geriler.[4,9]

Respiratuar semptomlar sık değildir. Solunum semptomları (takipne, respiratuar distres, hipoksi) şok veya kardiyojenik pulmoner ödem nedeniyle olabilir. Öksürük nadirdir. Bazı çocuklarda kardiyovasküler stabilizasyon için oksijen veya pozitif basınçlı ventilasyona ihtiyaç duyulsa da, şiddetli pulmoner tutulum (örneğin, ARDS) belirgin bir özellik değildir.[10,21]

**Nörokognitif semptom ve bulgular-** Nörokognitif semptomların sıklığı farklılıklar göstermektedir ve baş ağrısı, letarji, konfüzyon veya irritabiliteyi içerebilir. Hastaların az bir kısmı, ensefalopati, nöbetler, koma, felç, aseptik meningoensefalit, kas zayıflığı, beyin sapı ve/veya serebellar belirtiler, demiyelinizan bulgular, üveit dahil olmak üzere daha şiddetli nörolojik belirtilerle başvurur.[21,26] Nadir durumlarda akut beyin ödemi**,** infarkt ve Guillain-Barre sendromu bildirilmiştir.[4]

**Mukokutanöz ve dermatolojik semptom ve bulgular**–Hakim mukokutanöz tutulumlar konjonktivit, hiperemi, çilek dili, periorbital şişlik ve eritem idi. Diğer dermatolojik bulgular ise kızarıklık ve şişmeye neden olan malar döküntüler, yüzde ödem, palmar eritem, dudak çatlakları ve dudaklarda hiperemi idi.[4]

**Hematolojik semptom ve bulgular–**MİS-C hastalarında, pıhtılaşma aktivasyonunun derin ven trombozu, intrakardiyak tromboz, serebral venöz sinüs trombozu, iskemik beyin ölümüne yol açan subaraknoid kanamaya yol açtığı trombotik olaylar bildirildi.

COVID-19'u tetikleyen pulmoner emboli ile bağlantılı olarak MİS-C'nin hiper enflamatuar durumu, protrombotik bir koagülopatiyi güçlendirebilir. Ek hematolojik anormallikler lenfopeni, nötrofili, hemoliz, hipoksemi, iskemi, anemi, pansitopeni ve hemolitik üremik sendromu içerir.[4]

**Lenfatik semptom ve bulgular–**Büyümüş lenf nodları da sıklıkla görülebilmekte, görüntüleme yöntemleri aracılığı ile de mezenterik, hiler veya mediastinal lenfadenopati görülebilmektedir.[4]

## LABORATUVAR BULGULARI

Bu hastalığın immünolojik profili bazı önemli istisnalar dışında KH'na benzer. Trombositozun trombositopeniden daha yaygın olduğu ve CRP'nin o kadar yüksek olamayabileceği KH'nın aksine, MİS-C'nin akut fazında kemik iliği baskılanmasını düşündüren lenfopeni ve trombositopeni yaygındır.[27]

**Artmış enflamasyon belirteçleri** (C-reaktif protein [CRP], eritrosit sedimentasyon hızı [ESH], D-dimer, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin, IL-6); artmış kardiyak belirteçler (troponin, BNP veya NT-pro-BNP); hipoalbuminemi, artmış karaciğer fonksiyon testleri, artmış laktat dehidrogenaz (LDH), hipertrigliseridemi görülebilmektedir. Laboratuvar belirteçleri hastalığın ağırlık durumu ile korele bildirilmektedir. Yüksek prokalsitonin düzeyleri hastanede kalış süresinin uzunluğu ile ilişkili bulunmuştur.[25] Şok durumunda artmış kardiyak belirteçler daha sıktır.[21] Enflamasyon derecesi ile kardiyak hasar şiddetinin (CRP ve NT-proBNP) ilişkili olduğu gösterilmiştir. [4,21,25] Albumin düzeyleri yoğun bakım ünitesi gerektiren hastalarda daha düşük saptanmıştır.[25]

**Elektrokardiyografi (EKG) bulguları:** Aritmi, birinci derece atrioventriküler blok, uzun QTc, T dalga anomalileri, ST segment değişiklikleri izlenebilir. MİS-C hastalarında elektriksel iletim anormallikleri giderek daha fazla bildirilmektedir. İlk başvuruda gelişebilir. Hastaneye yatırılan her hastalarda en az 48 saatte bir ve her takipte EKG çekilmelidir. İletim anormallikleri varsa, monitörüze edilmelidir ve klinik takipte Holter monitörizasyon gerekebilmektedir.[4,9,21,25]

**Ekokardiyografi bulguları:** Sol ventrikül disfonksiyonu, diastolik disfonksiyon, perikardit (perikardiyal efüzyon), miyokardit, atriyoventriküler kapak yetersizliği, kardiyak ritim bozukluğu, koroner dilatasyon veya anevrizmalar bildirilmiştir. MİS-C'li çocuklarda ekokardiyografi, başvuruda, başvurudan 7-14 gün ve 4-6 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Hastalığın akut döneminde kardiyak tutulumu olan hastalar için, MİS-C tanısından 1 yıl sonra ekokardiyografi kontrolü düşünülebilir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve koroner arter anevrizmaları olan çocuklar daha sık ekokardiyografi gerektirecektir.[9] Klinik olarak belirgin olmayan sol ventrikül disfonksiyonuna rağmen, ekokardiyografide global miyokardiyal deformasyon analizi bozulmuş olabilir, bu da artmış vazoaktif destek ihtiyacı ve yoğun bakım ünitesinde kalış uzunluğu ile ilişkili olarak bildirilmiştir.[25]

**Diğer görüntüleme bulguları:**

Akciğer grafisi: Akciğer grafilerinde akciğer ödemi, plevral efüzyonun bir sonucu olarak atelektaziyi düşündüren baziler opasiteler, pulmoner infiltratlar, pnömotoraks görülebilir.[4,21]

Toraks bilgisayarlı tomografi (BT): Eğer toraks BT görüntülemesi yapıldı ise akciğer grafisi ile benzer bulgular görülmektedir. Buzlu cam görünümü, plevral efüzyon, konsolidasyon, peribronşial kalınlaşma görülebilir.[10,21]

Abdominal görüntüleme: Abdominal ultrasonografi (USG) ve BT'de apandisit, safra kesesi hidropsu, asit, mezenterik adenopati, plevral efüzyonlar, enterokolit, bazı durumlarda terminal ileit ve kolit görülebilir. Lokalize ileit bulgusu olan hastalar akut apandisit tablosu ile karışmaktadır.[10] Pankreatomegali, hepatomegali, artan renal ekojenite görülebilir.[4,28]

Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Nörokognitif bulguları olan hastalarda, MRG iskemik veya hemorajik inme, beyaz cevher hiperintensiteleri, korpus kallozum değişiklikleri ve demiyelinizasyon gösterebilmektedir.[10]

## TANI

MİS-C'den şüphelenilen hastalarda enflamasyon kanıtı aramak ve organ tutulumunu değerlendirmek için laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Tanısal laboratuvar incelemeler, SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve serolojiyi de içermelidir. MİS-C açısından tetkik edilen hastaların, mevcut klinik prezentasyonunu açıklayabilecek olası enfeksiyon, malignite, romatolojik ve diğer tablolar açısından da mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle odağı veya nedeni açıklanamayan ateşle başvuran hastalarda MİS-C ile ilgili bilişsel önyargı potansiyeli yüksek olduğundan ayırıcı tanı ayrıntılı yapılmalıdır. Göreceli olarak nadir olması, MİS-C tanısı koyarken göz önünde bulundurulmalıdır.[9]

MİS-C tanısı, genellikle WHO ve CDC kriterlerine göre konmaktadır (Şekil-1). Ancak pandeminin 2 yılını geri bıraktıktan sonra, milyonlarca insanın da enfekte olduğu ve seropozitif olduğu göz önünde bulundurularak, özellikle SARS-CoV-2'nin gösterilebilmesi için daha spesifik belirteç ve yeni kriterlere ihtiyaç bulunmaktadır. Belirli toplumlarda COVID-19'un yüksek prevalansı göz önüne alındığında SARS-CoV-2 seropozitfiliği (nökleokapsid veya spike protein) MİS-C ayrımında yetersiz kalmakta ve özellikle seronegatif vakalarda alternatif diğer tanılara yönelinebilir.[9] Her iki tanım da ateş (süreye göre farklılık gösterseler de), yüksek enflamatuar belirteçler, en az iki sistem tutulumu belirtisi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti kanıtı ile birlikte, diğer potansiyel nedenlerin dışlanmasını gerektirir. CDC vaka tanımı, çocuğun hastaneye yatırılmasını gerektiren ciddi semptomlar olmasını gerektirirken, WHO vaka tanımı bunu gerektirmez. Daha fazla bilgi elde edildikçe bu tanımların değişmesi muhtemeldir.[21,29]

Tanısal zorluklara yönelik American College of Rheumatology (2022)'nin güncel rehberinde yapılan öneriler bulunmaktadır.[9]

Aralıksız ateşi olan, SARS-CoV-2 ile epidemiyolojik bir bağlantısı olan ve uygun klinik semptomları olan çocuklar, MİS-C için değerlendirilmeli ve hayatı tehdit eden belirtileri olmayan hastalarda aşamalı bir tanı yaklaşımı önerilir. İlk aşama (Aşama 1) değerlendirmesinden sonra gerekli hastalarda tam bir tanısal değerlendirmeye (Aşama 2) geçilir. Ancak hasta ağır klinik tabloda olup başka bir nedenle açıklanamayan şok bulguları varlığında tam tanısal değerlendirme yapılmalıdır.[9] Aşama 1, (tam kan hücre sayımı ve formül, tam metabolik panel [sodyum, potasyum, karbondioksid, klor, BUN, kreatinin, glukoz, kalsiyum, albümin, total protein, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz, bilirubin]), ESH, CRP ve SARS–CoV-2 testi [PCR veya seroloji])'yi kapsamaktadır. Yüksek ESH ve/veya yüksek CRP düzeyleri ile en az bir diğer laboratuvar bulgusunun (lenfopeni, nötrofili, trombositopeni, hiponatremi veya hipoalbüminemi) varlığında Aşama 2'ye geçilerek tam tanısal değerlendirme yapılır. MİS-C hastaları hızla dekompanze olabildiğinden Aşama 2 testler yapılırken destek tedavisi için yatırılmaları gerekir. Tam tanısal değerlendirme BNP, troponin, prokalsitonin, ferritin, PZ, APTZ, D-dimer, fibrinojen, LDH, sitokin paneli, trigliserid, tam idrar tetkiki, EKG, ekokardiyografiyi içermektedir. Ekokardiyografi ayrıca MİS-C kriterlerinin tamamını karşılamayan, şok tablosunda olan veya komplet/inkomplet KH bulguları olan hastalarda yapılmalıdır.[9,21] Enflamatuar belirteçler (prokalsitonin, CRP, ferritin) başvuruda ve klinik progresyon açısından (ESH İVİG tedavisi sonrası yükselmesi sebebiyle, seri takip için uygun değildir) monitörize edilmektedir. [9,21] Kardiyak belirteçler, başvuruda yüksek ise veya klinik kardiyak kötüleşme durumunda monitörize edilmelidir.[9,21] SARS-CoV-2 seroloji testleri, farklı sensitivite ve spsifisitelere sahip olduğu hatırlanmalıdır.[21] Tam tanısal değerlendirmede İVİG verilmeden önce, viral ve bakteriyel diğer etkenler taranmalıdır (kan kültürü, idrar kültürü, boğaz kültürü, gaita kültürü, solunum virüs paneli, Epstein Barr virüs (EBV) seroloji veya PCR, Cytomegalovirus (CMV) seroloji veya PCR, Enterovirus PCR, Adenovirus PCR vb).[21]

## AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda enfeksiyon ve diğer enflamasyon ilişkili tablolar göz önünde bulundurulmalıdır. Kawasaki hastalığı (komplet/inkomplet): MİS-C ve KH arasında fenotipik örtüşmeler mevcuttur. MİS-C genellkle adölesan ve yaşça büyük çocuklarda (6-12 yaş) görülmekte iken KH'da beş yaş ve altı çocuklar sıklıkla etkilenmektedir. MİS-C zenci ve İspanyolları daha çok etkilemektedir. KH Doğu Asya' ve Japonlar'da sıktır. Gastrointestinal semptomlar MİS-C'de sıklıkla görülmekle birlikte KH'nda daha nadirdir. Şok ve miyokardiyal disfonksiyon MİS-C'de ve KH şok sendromunda görülmektedir. Koroner arter anevrizmaları hem MİS-C hem de KH'nda görülmektedir. KH semptomları olmayan MİS-C hastalarında da koroner arter tutulumu olabilmekte bu nedenle fenotipik özelliklerden bağımsız kardiyolojik değerlendirme gerektirmektedir. Klinik bulgular ayrımda yardımcı olmakla birlikte SARS-CoV-2 açısından pozitif saptanan hastalarda MİS-C lehine değerlendirilmektedir. MİS-C hastalarında daha düşük trombosit sayısı, lenfopeni ve daha yüksek CRP düzeyleri görülmektedir. Yaşça küçük çocuklarda KH benzeri semptomlar ile, daha büyük çocuklar ise miyokardit veya şok bulguları ile prezente olmaya eğilimlidir.[9,10,21]

Ağır akut COVID-19: MİS-C sağlıklı çocuklarda, COVID-19 daha öncesinde altta yatan hastalığı olan çocuklarda meydana gelir. MİS-C'de ateşli/enflamatuar semptomlarının başlangıcından önceki haftalarda bilinen veya şüphelenilen SARS-CoV-2 enfeksiyon öyküsü olabilir. COVID-19'da respiratuar semptomlar (pnömoni, ARDS) ön planda iken, MİS-C'de respiratuar semptomlar genellikle şok veya kardi-

yak fonksiyonların etkilenmesine sekonder gelişir. Miyokardiyal disfonksiyon ve şok sıklıkla MİS-C'de görülür. Gastrointestinal semptomlar ve mukokutanöz bulgular MİS-C'de sıklıkla görülür. Enflamatuar belirteçlerin yüksekliği (CRP, ferritin, D-dimer), lenfopeni, trombositopeni, düşük LDH düzeyleri MİS-C'de daha sıktır.[10,21] SARS-CoV-2 titreleri de MİS-C'de daha yüksek olup akut COVID-19 ayrımında yardımcıdır.[30]

Bakteriyel sepsis: Ateş, şok ve artmış enflamatuar belirteçlerle gelen hastalarda kan kültürü alınarak ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Kardiyak tutulum, koroner arter anomalileri gibi tutulumlar MİS-C'yi düşündürmekle birlikte ayrım için mikrobiyolojik testler (kültür, SARS-CoV-2 testleri vb) yapılmalıdır. [21]

Toksik şok sendromu: Stafilokokkal ve streptokokkal toksik şok sendromu MİS-C ile benzerlikler taşır. Ayrım için mikrobiyolojik testler (kültür, SARS-CoV-2 testleri vb) yapılmalıdır.[21]

Apandisit: MİS-C'nin bazı hastalarda prezentasyon bulgusu ateş, karın ağrısı, kusmadır ve akut apandisiti taklit etmektedir. Abdominal görüntüleme ayırıcı tanıda faydalı olabilir.[21]

Diğer viral enfeksiyonlar: Multisistem ve/veya kardiyak tutulum yapan diğer viral enfeksiyonlar EBV, CMV, adenovirus ve enteroviruslardır. İmmunkompetan hastalarda multisistem tutulum nadirdir. Seroloji ve PCR ayrımda kullanılabilir. Solunum yolu viruslarının saptanması, MİS-C tanısını dışlamaz.[21]

Diğer enfeksiyonlar: Persistan ateş ve multisistem bulgularıyla prezente olabilecek diğer enfeksiyonlar Lyme ve riketsiyal enfeksiyonlardır. Seroloji ve PCR ayrımda kullanılabilir. [21]

Hemofagositik lenfohistiyositoz/makrofaj aktivasyon sendromu: HLH ve MAS hayatı tehtid eden MİS-C ile ortak bulguları olan klinik durumlardır. Sağlıklı çocuklarda genellikle bir enfeksiyon tarafından tetiklenen veya romatolojik hastalık zemininde aşırı immün aktivasyon sendromlarıdır. Çoğu HLH/MAS hastasında akut multiorgan tutulumu, sitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması ve nörolojik semptomları mevcuttur. Kardiyak ve GİS tutulumu daha nadirdir. Yaygın laboratuvar bulguları hiperferritinemi, pansitopeni, hipertrigliseridemi, hipofbrinojenemi, koagülopati içerir. Kemik iliği aspiratı tipik olarak aktive makrofajlar tarafından hemofagositoz gösterir.[7,21]

Sistemik lupus eritematozus (SLE): Fulminan multisistem hastalık ile prezente olabilir. Bu hastalarda renal ve SSS tutulumu ön planda olup, MİS-C'de bu sistemler nadir tutulmaktadır. SLE hastaları akut semptomları başlamadan bir süre öncesinde halsizlik tarif etmekle birlikte MİS-C hastalarında öncesinde hastalar genellikle tamamen sağlıklıdırlar.[21]

Vaskülit: Kawasaki hastalığı dışındaki vaskülitler ateş, döküntü ve artmış enflamasyon belirteçleri ile prezente olmaktadır. [21]

## TEDAVİ

Tedavinin amacı, şok gibi yaşamı tehdit eden belirtileri olan hastaları stabilize etmek, sistemik enflamasyonu azaltmak ve koroner arter anevrizması, miyokardiyal fibrozis/skar ve sabit kardiyak iletim anormalliklerini içerebilecek uzun vadeli sekellerini önlemektir.[9,31,32]

Yaşamı tehdit edici belirtileri olmayan MİS-C için araştırılan hastalarda, immünomodülatör tedavi başlatılmadan önce, potansiyel olarak zararlı olabilecek tedavilerin kullanımını önlemek için, enfeksiyonlar ve enfeksiyonla ilişkili olmayan durumlar için bir tanısal değerlendirme yapılmalıdır.[9]

MİS-C'li bazı hastalarda hızla ilerleyici kardiyak tutulum gelişebilir; bu nedenle hastaneye yatış ve BNP/NT-proBNP, troponin seviyeleri dahil olmak üzere enflamasyon belirteçlerinin tedaviye başlanmadan ardışık olarak izlenmesi bazen tanısal değerlendirmede bilgi verebilir. Şok gibi yaşamı tehdit eden bulguları olan çocuklar açıkça destekleyici bakıma ihtiyaç duyacaktır, tam bir tanısal değerlendirme tamamlanmadan önce immünomodülatör erken tedaviden fayda görebilirler. Bu gibi durumlarda, multidisipliner bir ekip tarafından tedaviye paralel olarak devam eden tanısal değerlendirme yapılmalıdır. Önemli olarak, MAS geliştirebilen MİS-C'li bir hasta alt grubu vardır. Bu hastaların tedavisinin burada sunulan önerilerden sapması gerekebilir.[9,32]

Hastaların klinik ağırlık durumu ve komplikasyon riskine göre hospitalizasyon açısından değerlendirilmektedir. Vital bulgularda anormallik (taşikardi, takipne vb), herhangi bir ağırlıkta solunum sıkıntısı, nörolojik defisit ve mental durumda değişiklikler, renal veya hepatik yetmezlik (hafif tablolar dahil), enflamasyon belirteçlerinde belirgin artış, anormal EKG bulguları veya anormal troponin/BNP düzeyleri olan hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Hastaneye yatırılan MİS-C hastalarının tedavisi multidisipliner bir ekip tarafından erken görüş alınarak yönetilmelidir (pediatrik romatolog, kardiyolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve hematolog; ihtiyaç halinde diğer yan dallar ile de konsülte edilmelidir).[9]

Şok bulguları ile başvuran hastalar, hemodinamik stabiliteyi ve yeterli sistemik perfüzyon sağlamaya odaklı protokoller (uygun sıvı/inotrop) ile yönetilmeli. Aritmiler açısından sıkı monitörizasyon da erken tanı ve müdahale açısından önemlidir.[31]

MİS-C, bakteriyel sepsis veya toksik şok sendromunu taklid eden bulgular ile de başvurabildiğinden, multisistem tutulum ve şok bulguları olan hastalarda genellikle ampirik geniş spektrum antibiyotik tedavisi başlanmalı ve kültür sonuçları ile revize edilmelidir. Genellikle postenfeksiyöz klinik bir durum olması sebebiyle antiviral kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.[32]

İmmunmodülatör tedavi hastanın klinik ağırlığına göre düzenlenmektedir (Şekil-1). Orta-ağır klinik bulguları olan hastalarda (vazopresör gerektiren şok, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, yüksek troponin düzeyleri veya BNP, aritmi, koroner arter anevrizması [z skoru≥2.5], çocuk yoğun bakım gerektiren diğer tutulumlar) intravenöz immunglobulin (İVİG) ve glukokortikoid tedavisi kombinasyonu önerilmektedir. Sadece İVİG sağlanamaması halinde tekli glukokortikoid ile tedavi kabul edilebilir. Glukokortikoid tedavisi 1-2 mg/kg/gün olup, hastada klinik iyileşme ile birlikte eşdeğer oral prednizolon veya prednizon formuna geçilerek, taburcu olurken 2-4 hafta içinde azaltılarak kesilmelidir. Hafif klinik tablosu olan hastalarda sadece İVİG yeterli olabilmekte, ancak hastanın İVİG'e rağmen persistan ateşleri, artmakta olan CRP, D-dimer ve/veya ferritin düzeyleri olması halinde glukokortikoid tedavisi eklenebilir.[32] Tipik olarak, MİS-C hastaları İVİG ve glukokortikoidlere yanıt gösterir. İmmünomodülatör tedaviye rağmen inatçı ateş ve/veya önemli end organ tutulumu varsa, refrakter hastalığa sahip olduğu kabul edilir. Tedavinin ilk 24 saati içinde ve bu tür klinik düzelme olmayan hastalarda yoğunlaştırma tedavisi şiddetle düşünülmelidir. COVID-19 pandemi öncesi KH ile karşılaştırıldığında, MİS-C hastaları daha fazla kardiyak fonksiyon bozukluğu sergiler ve bu hastaların yaşı ve boyutları nedeniyle daha yüksek İVİG dozları gerektirir. Bu nedenle, MİS-C'li hastalar, hemolitik anemi ve aşırı hacim yüklenmesi gibi İVİG komplikasyonları açısından daha büyük risk altındadır. Ayrıca, MİS-C hastalarının SARS-CoV-2 ile ilişkili olmayan KH'si olan çocuklara kıyasla hızla dekompanze olma olasılığı daha yüksektir ve tedavinin daha hızlı yoğunlaştırılmasından fayda görebilirler. Buna göre, dirençli hastalığı olan hastalarda ikinci bir İVİG dozu önerilmemektedir. Bunun yerine, yüksek doz (10-30 mg/kg/gün) glukokortikoidler, anakinra veya

infliximab ile yoğunlaştırma tedavisi önerilir. Yoğunlaştırma tedavisi için spesifik bir ajanın seçilmesine ilişkin kanıtlar sınırlıdır ve bu klinik senaryo için mevcut karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır.[9,31]

Diğer immünomodülatör ajanların (IL-1 inhibitörleri [anakinra, canakinumab], IL-6 inhibitörleri [tocilizumab], TNF alfa inhibitörleri [infliximab]) etkinliği belirsiz olup kullanımı için çocuk romatoloji uzmanı konsülte edilmelidir.[32] Yüksek doz anakinra, İVİG ve steroid almasına rağmen refrakter hastalığı olan MİS-C hastalarında veya uzun glukokortikoid kürlerine karşı kontrendikasyonları olan hastalarda steroidden koruyucu bir ajan olarak da düşünülebilir. Anakinra tedavisinde 24-48 saat içinde klinik veya biyokimyasal iyileşme olmaması durumunda, diğer immünomodülatör ajanlar düşünülebilir. Klinik iyileşme durumunda, anakinra 48-72 saat sonra kesilebilir. Infliximab, MAS kanıtı olmayan MİS-C'li çocuklarda yoğunlaştırma tedavisi için veya steroidden koruyucu bir ajan olarak değerlendirilebilir.[9,31]

İmmünomodülatör tedavinin azaltılması kararında seri laboratuvar testleri ve kardiyak değerlendirme rehberlik etmelidir. MİS-C'li çocuklar, rebound enflamasyonu önlemek için 2-3 hafta veya daha uzun süre uzatılması gerekebilecek uzun süreli immünomodülatör tedavi gerektirir.[9]

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun (ECMO), ARDS veya geleneksel tedaviye dirençli kardiyorespiratuar yetmezlik vakalarında düşünülmelidir. Terapötik plazma değişimi, MİS-C'de rutin olarak kullanılmaz, ancak üçüncü basamak immünomodülatör tedavilere yanıt vermeyen kritik hastalarda veya biyolojik ilaçların bulunamadığı durumlarda kurtarma immünomodülatör tedavisi olarak kullanılmıştır.[31]

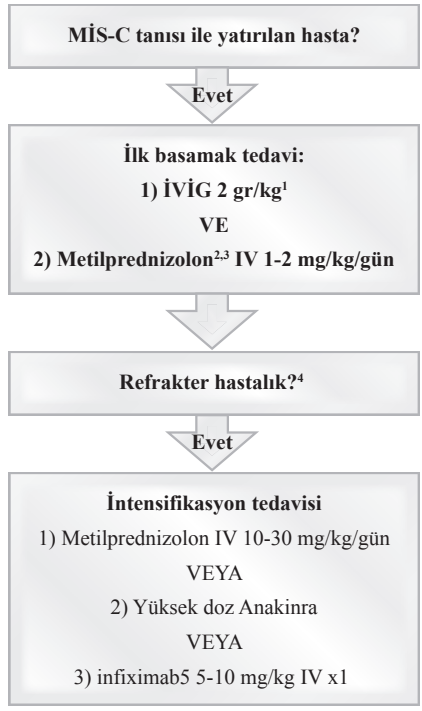
Hafif MİS-C hastalarında (stabil vital bulguları olan, endorgan tutulumu olmayan vb) immünomodülatör ajanlarla tedavi her zaman gerekli olmayıp, özellikle enflamatuar belirteçlerin yükselmesi zaman alabileceğinden, MİS-C ilerleme riski göz önüne alındığında, yakın klinik ve laboratuvar takibi ile dikkatli tanısal değerlendirmeden geçmelidir. Hafif MİS-C hastalarının %22'sinin destekleyici bakımla iyileştiğini bildiren bir çalışmaya rağmen, koroner arter anevrizmalarını önlemek için İVİG'in ampirik kullanımı konusu belirsizdir.[9,31,33]

Tromboz riski nedeniyle tüm MİS-C tanılı aktif kanaması veya önemli kanama riski (trombosit sayısı<100.000/mm3, fibrinojen<100 mg/dL, aktif kanama veya yüksek kanama riski) olmayan hastalara düşük doz 3-5 mg/kg/gün (günde bir kez 81 mg'a kadar) aspirin başlanmaktadır. Aspirin gibi antiplatelet ajanlar, trombosit aktivasyonu, trombositoz, anormal koroner arterlerde değişen akış dinamikleri ve bu hastalığın özelliği olan endotel hasarı nedeniyle KH'nda önerilmektedir.[31, 34]

Trombosit sayısı normale dönene ve tanıdan ≥4 hafta sonra normal koroner arterler doğrulanana kadar sürdürülmelidir. Steroid ve aspirin alan MİS-C hastalarında gastrointestinal komplikasyonları önlemek için antiasit tedavileri kullanılmalıdır.[9, 31]

Mevcut veya venöz tromboemboli öyküsü olan hastalara terapötik düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlanmaktadır. Çocukta kanama riski (trombositopeni, kanama diyatezi vb) olmaması şartıyla sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda terapötik antikoagülasyon uygulanmaktadır. Büyük koroner arter anevrizması olan hastalar aspirine ek terapötik antikoagülasyon uygulanmaktadır. Yukarıda bahsedilen endikasyonları olmayan ancak çocuk yoğun bakımda takibi gerektiren ağır tutulumu olan hastalarda profilaktik dozda antikoagülan, kanama riskinin yüksek olmadığı durumlarda önerilebilir. Ayrıca bu hastalarda eğer artmış D-dimer düzeyi (>5-10 kat) mevcutsa terapötik antikoagülasyon önerilmektedir.

Antikoagülasyon için DMAH kullanılmaktadır. Hafif klinik bulguları olan (pediatri servisinde yönetilen hastalar) ve terapötik antikoagülasyon endikasyonu bulunmayan hastalarda antikoagülan kullanımı için her hastada kişiselleştirilerek, risk ve yarar analizi yapılmalıdır. Bu tedaviler planlanırken çocuk hematoloji ve kardiyoloji görüşü alınmalıdır.[31,32,35]




Şekil 1: Çocuklarda MİS-C ilk immünomodülatör tedavisi için algoritma[9]

[1]İntravenöz immünoglobulin (İVİG) dozu ideal vücut ağırlığına göre 2 gr/kg'dır (maksimum doz 100 gr)(8-12 saat infüzyon).İVİG verilmeden önce kardiyak fonksiyon ve sıvı durumu değerlendirilmelidir. Kardiyak disfonksiyonu olan bazı hastalarda İVİG bölünmüş dozlar halinde (2 gün boyunca, günde 1 gr/kg) veya yavaşlatılmış infüzyonlar şeklinde verilebilir ve/veya diüretik kullanımı açısından değerlendirilebilir.

[2]Metilprednizolon (1-2 mg/kg/gün, 2 doz olarak) veya eşdeğer dozda başka bir steroid kullanılabilir.

[3]Hafif hastalığı veya glukokortikoidlere karşı kontrendikasyonları olan seçilmiş hastalarda, MİS-C için birinci basamak tedavi olarak tek başına İVİG uygun olabilir. Bu hastalar yakından izlenmeli ve klinik kötüleşmenin ilk belirtilerinde yoğunlaştırma tedavisi eklenmelidir

[4]Refrakter hastalık, kalıcı ateş ve/veya devam eden ve önemli endorgan tutulumu olarak tanımlanır

[5]MİS-C ve makrofaj aktivasyon sendromu özellikleri olan hastalarda infliximab kullanılmamalıdır

## İZLEM

MİS-C'de taburculuk sonrası izlem verilerinin yetersiz olması sebebiyle KH ve viral miyokardit izlem kriterleri üzerinden çıkarım yapılmaktadır. Kardiyak etkilenmesi olan hastalarda, kardiyak fonksiyonlar tamamen toparlanana kadar (yaklaşık 6 ay) fiziksel aktivitelerin kısıtlanması önerilmektedir.[36]

Kardiyak tutulumu olan hastaların pediatrik kardiyolog tarafından yatışları sırasında ve taburculuk sonrası yakın takip edilmeleri gereklidir.[25] Steroid veya diğer immünomodülatör tedavileri alan hastaların pediatrik romatoloji tarafından takip edilmelidir.[35]

## PROGNOZ

Yoğun bakım gerektirecek ağır tablolarla seyretmekle birlikte, sağkalım yüksektir. Nörolojik hastalık veya kardiyak olmayan konjenital anomalisi olan hastalarda, stroke, karaciğer veya renal yetmezliği olan hastalarda ölüm oranları daha yüksektir. Kardiyak ve renal tutulum, altı ay içinde gerilemektedir. Enflamatuar belirteçler altı hafta içinde düzelmektedir. Gastrointestinal bulgular, disfoni, anosmi, tat bozukluğu az sayıdaki hastada persiste etmektedir. Çoğu hastada altıncı ayda SARS-CoV-2 seropozitifliği persiste etmektedir.[32]

## AŞI

MİS-C öyküsü olan hastalar, hastalıktan iyileşene kadar (normal kalp fonksiyonuna dönüş dahil) ve MİS-C tanısını takiben en az 90 gün boyunca aşılamayı ertelemeyi düşünmelidir. MİS-C öyküsü olan hastalarda COVID-19 aşısının güvenliği ve etkinliği hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Çocuk doktorları ve hastalar/aileler, her bir hasta için COVID-19 aşısının risklerini ve yararlarını tartma konusunda ortak karar alma sürecine katılmalıdır. Tedavide monoklonal antikorlar veya konvalesan plazma alan hastalar, COVID-19 aşısını en az 90 gün ertelemelidir.[35]

Tablo 1: MİS-C* vaka tanımları[9]

| Kriterler | RCPCH† | CDC | WHO‡ |
|---|---|---|---|
| Yaş | Tüm çocuklar (yaş belirtilmemiş) | <21 yaş | 0-19 yaş |
| Ateş | Persistan ateş (≥38.5ºC) | Ateşin ≥24 saat sürmesi ≥38.0ºC ve olması veya sübjektif ateşin ≥24 saat sürmesi | Ateşin ≥3 gün olması |
| Klinik semptomlar | Aşağıdaki kriterlerden her ikisi:<br>1. Tek veya multiorgan disfonksiyonu ve<br>2. Ek özellikler | Aşağıdaki kriterlerden her ikisi:<br>1. Hastane yatışı gerektiren ciddi hastalık ve<br>2. ≥2 organ sistem tutulumu | Aşağıdaki kriterlerden en az 2'si:<br>1. Döküntü, konjonktivit, ve mukokutanöz enflamasyon<br>2. Hipotansiyon veya şok<br>3. Kardiyak tutulum<br>4. Koagülopati<br>5. Akut GİS semptomları |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Enflamasyon | Aşağıdaki kriterlerden her üçü:<br>1. Nötrofili ve<br>2. Yüksek CRP ve<br>3. Lenfopeni | Aşağıdaki laboratuvar enflamasyon belirteçlerinden herhangi birini içeren, ancak bunlarla sınırlı olmayan:<br>1. Yüksek CRP<br>2. Yüksek ESH<br>3. Yüksek fibrinojen<br>4. Yüksek prokalsitonin<br>5. Yüksek D-dimer<br>6. Yüksek ferritin<br>7. Yüksek LDH<br>8. Yüksek IL-6<br>9. Nötrofili<br>10. Lenfopeni<br>11. Hipoalbuminemi | Aşağıdaki laboratuvar enflamasyon belirteçlerinden herhangi birinin yüksekliği:<br>1. Yüksek ESH<br>2. Yüksek CRP<br>3. Yüksek prokalsitonin |
| SARS-CoV-2 bağlantısı | Pozitif ve ya negatif PCR | Yakın zamanda veya güncel SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya temas öyküsü varlığı<br><br>Aşağıdakilerden herhangi biri:<br>1. Pozitif SARS-CoV-2 PCR<br>2. Pozitif seroloji<br>3. Pozitif antijen testi veya<br>4. Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID-19 teması | Aşağıdakilerden COVID-19 ilişkili kanıt:<br>1. Pozitif SARS-CoV-2 PCR<br>2. Pozitif antijen testi<br>3. Pozitif seroloji veya<br>4. COVID-19 muhtemel temas |
| Dışlama | Diğer enfeksiyonlar | Alternatif diğer tanılar | Belirli mikrobiyal etkenler |

*MİS-C vaka tanımları, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) tavsiyelerinden uyarlanmıştır.

GİS: gastrointestinal; CRP: C-reaktif protein; ESH: eritrosit sedimantasyon hızı; LDH: laktat dehidrojenaz; IL-6: interlökin-6; PCR = polimeraz zincir reaksiyonu.

† RCPCH vaka tanımında, ek özellikler karın ağrısı, konfüzyon, konjonktivit, öksürük, ishal, baş ağrısı, lenfadenopati, seromüköz değişiklikleri, boyunda şişlik, döküntü, solunum semptomları, boğaz ağrısı, eller ve ayaklarda şişlik, senkop ve kusmayı içerir.

‡ WHO vaka tanımında kardiyak tutulum, miyokardiyal disfonksiyon, perikardit, valvülit veya koroner anormalliklerin (ekokardiyogram bulguları veya yüksek troponin/N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid seviyeleri dahil) varlığı olarak tanımlanır.

## KAYNAKLAR


1. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). https://www.cdc.gov/dotw/COVID-19. Erişim tarihi 5 Mart 2022.
2. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. Epub 2020 May 7.
3. World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Statement to the media following the 2 May Pediatric Intensive Care-COVID-19 International Collaborative conference call. May 2020. URL: http://www.wfpic cs.org/wp-conte nt/uploa ds/2020/05/Media -state ment-Final.pdf. Erişim tarihi 5 Mart 2022.
4. Kundu A, Maji S, Kumar S, Bhattacharya S, Chakraborty P, Sarkar J. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. Clin Epidemiol Glob Health. 2022 Mar-Apr;14:100966.
5. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, ve ark. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. Arthritis Rheumatol. 2021;73:e13-e29.
6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, ve ark. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med. 2020 Jul 23;383(4):334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
7. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Curr Allergy Asthma Rep. 2022 May;22(5):53-60.
8. Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Karbuz A, Cetin BS, Elmas Bozdemir S, ve ark. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in 101 cases from Turkey (Turk-MISC study). J Paediatr Child Health. 2022 Feb 24.
9. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, Behrens EM, Kernan KF, Schulert GS, Seo P, Son MBF, Tremoulet AH, VanderPluym C, Yeung RSM, Mudano AS, Turner AS, Karp DR, Mehta JJ. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. Arthritis Rheumatol. 2022 Apr;74(4):e1-e20. Epub 2022 Feb 3.
10. Reiff DD, Cron RQ. Who Would Have Predicted Multisystem Inflammatory Syndrome in Children? Curr Rheumatol Rep. 2022;24(1):1-11.
11. Holm M, Hartling UB, Schmidt LS, Glenthøj JP, Kruse A, Rytter MH, Lindhard MS, Lawaetz MC, Zaharov T, Petersen JJ, Andersen RM, Lemvik G, Marcinski P, Thaarup J, Jensen LH, Borch L, Nielsen AB, Vissing NH, Schmiegelow K, Nygaard U. Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Acta Paediatr. 2021;110(9):2581-2583.
12. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, Prezzato E, Balachandran N, Openshaw JJ, Rosen HE, Kim M, Richardson G, Hand J, Tobin-D'Angelo M, Wilson S, Hartley A, Jones C, Kolsin J, Mohamed H, Colles Z, Hammett T, Patel P, Stierman B, Campbell AP, Godfred-Cato S. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. JAMA Pediatr. 2021;175(8):837-845.
13. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. Eur J Pediatr. 2021;180(7):2019-2034.
14. Center for Disease Control and Prevention. Multisystem infammatory syndrome in children (MIS-C) 2021. https://www.cdc. gov/mis-c/cases. Erişim tarihi: 18 Mar 2022.
15. McCormick DW, Richardson LC, Young PR, Viens LJ, Gould CV, Kimball A, et al. Deaths in children and adolescents associated with COVID-19 and MIS-C in the United States. Pediatrics. 2021; 148:e2021052273.
16. Yousaf AR, Cortese MM, Taylor AW, Broder KR, Oster ME, Wong JM, Guh AY, McCormick DW, Kamidani S, Schlaudecker EP, Edwards KM, Creech CB, Staat MA, Belay ED, Marquez P, Su JR, Salzman MB, Thompson D, Campbell AP; MIS-C Investigation Authorship Group. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12-20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation. Lancet Child Adolesc Health. 2022;6(5):303-312.

17. Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S, Angoulvant F. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. JAMA. 2022;327(3):281-283.

18. Chin SE, Bhavsar SM, Corson A, Ghersin ZJ, Kim HS. Cardiac Complications Associated with COVID-19, MIS-C, and mRNA COVID-19 Vaccination. Pediatr Cardiol. 2022; 43(3):483-488.

19. Cirks BT, Rowe SJ, Jiang SY, Brooks RM, Mulreany MP, Hoffner W, Jones OY, Hickey PW. Sixteen Weeks Later: Expanding the Risk Period for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021;10(5):686-690.

20. Ekemen Keleş Y, Karadağ Öncel E, Kara Aksay A, Yılmaz Çiftdoğan D. Can MIS-C develop beyond 16 weeks?. Arch Rheumatol 2022;37(x):i-iii. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2022.8895.

21. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. https://www.uptodate.com/contents/COVID-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis/. Son güncelleme tarihi: Nisan, 2022. Erişim tarihi 1 Mayıs 2022.

22. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, Abel D, Sewell TB, Landau EG, et al. Discriminating MIS-C requiring treatment from common febrile conditions in outpatient settings. J Pediatr 2020.

23. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med 2020; 383:334.

24. Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. Acta Paediatr. 2022;111(3):467-472.

25. Fremed MA, Farooqi KM. Longitudinal Outcomes and Monitoring of Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Front Pediatr. 2022;10:820229.

26. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. JAMA Neurol 2021; 78:536.

27. Lee MS, Liu YC, Tsai CC, Hsu JH, Wu JR. Similarities and differences between COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki Disease. Front Pediatr. 2021; 9:640118.

28. Valverde I, Singh Y. Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. Circulation. 2021; 143:21–32.

29. Rhys-Evans S. Call for a universal PIMS-TS/MIS-C case definition. Arch Dis Child. 2022 Mar;107(3):e10. doi: 10.1136/archdischild-2021-322829. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34625406.

30. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). Pediatrics 2020; 146.

31. Mahmoud S, El-Kalliny M, Kotby A, El-Ganzoury M, Fouda E, Ibrahim H. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents. Curr Pediatr Rep. 2022;10(1):1-10.

32. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. www.uptdate.com. Son güncelleme tarihi: Ekim 12, 2021. Erişim tarihi: 5 Mart 2022.

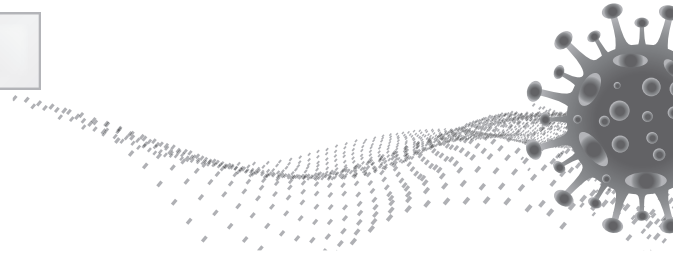
33. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS– CoV-2. JAMA 2020;324:259–69.

34. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [review]. Circulation 2017;135:e927–99.

35. https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-COVID-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/ Erişim tarihi: 5 Mart 2022.

36. American Academy of Pediatrics. COVID-19 Interim Guidance: Return to Sports and Physical Activity https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-COVID-19-infections/clinical-guidance/COVID-19-interim-gu idance-return-to-sports/ Erişim tarihi: 5 Mart 2022.

7. BÖLÜM



# POST COVIDDE LABORATUVAR BULGULARI

*Prof.Dr. Funda Kosova*[1]

*1. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Yüksek Okulu, Biyokimya AD, Manisa*

## 1. GENEL BİLGİ

2019'un sonlarından bu yana, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), dünya çapında hızla yayıldı ve milyonlarca kişiye bulaştı.[1] Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) nedeniyle yaklaşık 10 milyon vaka ve 500.000 ölüm bildirilmiştir (WHO durum raporu). 11 Mart 2020'de dünya sağlık örgütü COVID-19'un pandemi olduğunu bildirdi. Seyahatler ciddi bir şekilde yasaklandı ve her ülkede karantina uygulamaları başladı. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu devam eden COVID-19 pandemisi, şu anda dünya çapında en çok tartışılan araştırma konularından biridir.[2,3] COVID-19'un klinik belirtisi yaklaşık 5-7 günlük bir kuluçka döneminden sonra ortaya çıkar ve genellikle öksürük, ateş, yorgunluk, baş ağrısı, diyare, dispne ve/veya lenfopeni içerir.[4] Çoğu hasta asemptomatiktir veya sadece hafif ile orta şiddette semptomlar yaşar. Ancak bazı hastalarda solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya çoklu organ yetmezliği gelişebilir. [3,5] Bilgisayarlı tomografi (BT), COVID-19'a bağlı pnömoni vakalarını teşhis etmek için kullanıldı.[6] Bazı araştırmalarcılar, cinsiyet farkının, mekanizması bilinmemekle birlikte, hem X kromozomlarının hem de seks hormonlarının vücudun bağışıklık sisteminde oynadığı önemli rol ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür.[6]

Koronavirüs hastalığı 19'un (COVID-19) solunum sistemi komplikasyonları en sık görülen ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlar olmasına rağmen, artan merkezi ve periferik sinir sistemi (PNS) tutulumu raporları da vardır. Bu nörolojik komplikasyonlar arasında ensefalopati, meningoensefalit, iskemik inme, akut nekrotizan ensefalopati ve Guillain-Barre´sendromu (GBS) görülmektedir.[7-11] Radyolojik serilerde enfarktlar, mikrohemorajiler, ensefalopati sendromunun özellikleri veya sinir kökü gelişimi gösterilmiştir.[12] Zanin ve meslektaşları (2020), COVID-19 sonrası bir CNS demiyelinizasyon vakası araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır.[13] Yapılan ayrıntılı nörolojik değerlendirmelerde, nörolojik sendromların tek tek veya kombinasyon şeklinde olduğu, viral nöronal hasarın, sekonder hiperinflamasyon sendromunun, enfeksiyon sonrası inflamasyon veya bağışıklık sisteminde bozuklukları veya sepsis, hiperpireksi, hipoksi, hiperkoagulasyon ciddi nörolojik bozuklukları oluşturabilir. SARS-CoV2' nörolojik komplikasyonları 2003'deki SARS ve 2012'deki MERS akut solunum sendorumu ile benzerlik göstermiştir.[13-15]

SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının çoğu hafif, üst solunum yolu şikayetlerine neden olurken, dikkate değer bir hasta alt grubu, alt solunum yolu enfeksiyonundan akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve multiorgan yetmezliği (MOF) kadar değişen ciddi hastalığa ilerledikten sonra hastaneye yatmayı gerektiren bir tabla ortaya çıkarmaktadır. Buna, lenfopeni ve yüksek C-reaktif protein (CRP), D-dimer, ferritin ve laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri gibi anormal laboratuvar parametreleri eşlik eder. Özellikle ciddi hastalık riski altındaki bireyler arasında yaşlılar, erkekler ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite, kronik solunum yolu hastalığı ve immün sistemi baskılayan durumlar gibi komorbiditeleri olan kişiler bulunur.[16]

Aynı zamanda SARS-CoV ve MERS-CoV hastalarla benzer şekilde COVID-19'lu hastalarda serum ferritin, D-dimer, fibrinogen, C-reaktif protein, interleukin 6 (IL-6) ve prokalsitonin seviyesi yüksektir ve bu hastalarda tromboz ve yaygın damar içi pıhtılaşma artar. Bu laborotuar ve klinik özelikler inflamasyonun artması ve makrofaj aktivasyon sendromu ile ilişkilidir.[17] Özelikle COVID-19'lu hastalarda sitokin fırtınası dikkati çekmektedir. Sitokin fırtınası, proinflamatuar mediatörlerin aşırı üretilmesi ve buna bağlı olarak immun cevabın artmasıyla oluşur. Kontrol edilemeyen inflamasyonun azaltılması tedavi stratejilerinden olmalıdır.[2] Sitokinin aşırı üretilmesi akut kardiak hasar, multiple organ yetmezliği veya akut solunum yetmezliğinin gelişmesine ve kötüleşmesine neden olur.[4]

COVID-19'da görülen trombotik yatkınlıkla stroke arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir. Paterson ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada COVID-19'lu 8 hastanın 4'ünde atriyal fibrilasyonun olduğu kardiyovaskuler risk faktörü, diğer 4'ünde pulmoner emboli gözlemlediler.i. COVID-19'lu protrombotik durumla alakılı olduğu, bu hastalarda yüksek D-dimer seviyeleri ve anormal pıhtılaşma parametrelerinin stroke ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.[13] Aynı zamanda bazı hastalarda görülen herhangi bir neden yokken serebral mikrokanamaların sık görülmesi, kırmızı kan hücrelerinin ekstravazasyonundan ve COVID-19'un endotelyal hücrelerde eksprese edilen ACE-2 reseptörlerine bağlanmasıyla endotel disfonksiyonundan kaynaklanabileceği bildirlmiştir. Varga ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da endotelyal hücrenin doğrudan viral enfeksiyonunu ve çoklu organ sistemlerinde yaygın endotelyal inflamasyonu tanımlamıştır.[18]

Aynı zamanda, kas ağrısı ve yüksek kreatinin kinaz, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun nispeten yaygın belirtileri olarak bildirilmiştir.[3] Tanımlanan sendromların altında yatan potansiyel mekanizmalar, tek tek veya kombinasyon halinde, doğrudan viral hasar, IL-6 dahil sitokinlerle ilişkili ikincil bir hiperinflamasyon sendromu, vaskülopati ve/veya koagülopati, otoantikor üretimi yapan enfeksiyon sonrası inflamasyonlardır.[15] Proinflamatuar sitokinlerin yükselmesinin COVID-19 hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bulundu ve bazı hastalar IL-1 veya IL-6 blokajına yanıt oluşturdu.[3,19] Bu olası mekanizmayı desteklemek için, yüksek sitokinlerin rol oynadığı düşünülen çocuklardaki multisistem inflamatuar sendrom (MIS-C)'nun dahil olduğu birçok vakada geçici dalak lezyonları bildirilmiştir.[20]

COVID-19 ilerlemesinde etkisi olan patafizyolojik mekanizmalar şöyle özetlenebilir; (a) SARS-CoV-2'nin doğrudan sitopatik etkileri; (b) anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'nin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) dengesizliği ile downnregülasyonu ve des-Arg9-bradikinin inaktivasyonunun azalması; (c) bir "sitokin fırtınası" içeren düzensiz bir bağışıklık tepkisi; (d) prokoagülatör faktörlerin ekzositozu ile ilişkili koagülopati, muhtemelen virüs kaynaklı endotel hasarının neden olduğu trombotik mikroanjiyopati, kompleman aktivasyonu ve sitokin etkileri ve kontrolsüz lokalize ve/veya sistemik "immünotromboz"; (e) otoimmünite.[16]

## 2.SARS-COV-2 ENFEKSİYONUNUN PATOGENEZİ

SARS-CoV-2, genel yapısı SARS-CoV-1'e benzer olan bir sarbekovirüstür. Koronavirüsün yaşam döngüsünde kritik bir rol oynadığı bilinen bir protein, yapısal olmayan protein'dir (nsp1).[21] Nsp1, konak translasyon sisteminin susturulması, konak mRNA bozunmasının indüklenmesi ve transkripsiyon faktörü sinyal transdüserinin ve transkripsiyon (STAT)1 fosforilasyonunun aktivatörünün baskılanması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla interferon (IFN)-I yanıtlarını engelleyebilir. Nsp3, interferon düzenleme faktörü 3'ün (IRF3) fosforilasyonunu bloke ederek ve nükleer faktör-kappa B (NF-KB) sinyal yolunu keserek interferon ve sitokin üretimini antagonize eder.[22]

SARS-CoV-2 genomu, 16 yapısal olmayan protein (NSP), yani NSP1–NSP16 dahil olmak üzere iki poliproteini kodlayan büyük 5′ açık okuma çerçevesi (ORF)1ab içerir. Genomun 3' ucu yapısal spike proteinler (S, iki alt birimden S1 ve S2 oluşur), zarf (E), zar (M) ve nükleokapsidi (N) kodlar. Bu genler arasına serpiştirilmiş, yapısal olmayan yardımcı proteinler ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b ve ORF8'i kodlayan ORF'lerdir.[23]

Yardımcı proteinler ORF3b ve ORF6, sırasıyla IRF3 ve NF-KB'ye bağlı IFNβ ekspresyonunu inhibe ederek ve JAK-STAT sinyal yolunu bloke ederek IFN sinyal yolunu bozabilir. Ayrıca, IFN sinyali, yapısal proteinler M ve N tarafından düzleştirilir, bu da TANK bağlayıcı kinaz 1 (TBK1)/IKB kinaz ε ve TRAF3/6-TBK1-IRF3/NF-KB/AP1 sinyallerinde bir bozulmaya neden olur.[22]

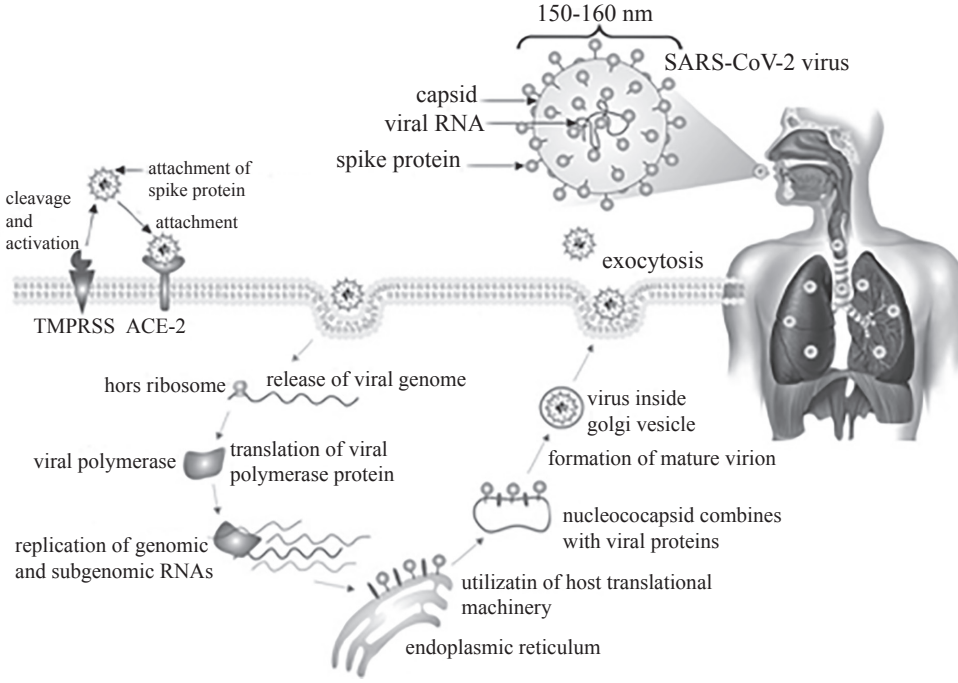
Birkaç SARS-CoV-1 proteini, IFN'lerin antiviral aktivitelerini ve aktive ettikleri JAK (Janus kinaz)-STAT sinyal yollarını azaltarak antagonize eder. JAK ailesi kinazlar (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), onkogenez sırasında, bağışıklıkta olduğu kadar aynı zamanda kronik inflamasyon, fibrozis ve kanserde de geniş bir fonksiyonu vardır.[24]

Karşılaştırmalı genetik çalışmalarda, SARS CoV-2'nin IFN antagonist aktivitesine benzer olduğunu öne sürmüştür.[22,24] SARS-CoV-2'nin IFN ve STAT1'in inhibisyonuna aracılık ettiğini ve ardından STAT3 baskın bir sinyalleşme ağına geçişi COVID-19'un hemen hemen tüm klinik özellikleri ile sonuçlanabilmektedir. COVID 19'un, STAT'lerin düzensiliğine aracılık eden SARS-CoV-2 kaynaklanan başarısızlıklar dizisinin neden olduğu bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Spesifik olarak, SARS CoV-2 proteinleri tarafından indüklenen STAT1 ve STAT3 işlev bozuklukları, ciddi COVID-19 patofizyolojisinin temeli olabilir.[23]

### 2.1.Hedef Hücrelere Giriş

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı ilk bağışıklık savunma hattını sağlar. Coranavirüsün immünolojik komponenti glikoprotein spiklardır, bunlar konak hücrenin reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer. Spike (S) proteininin ACE2'ye bağlanmasını takiben, SARS-CoV-2 hücreye ya endositoz ya da katepsin L'ye (CTSL) bağlı endozomdan (transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) veya viral zarfın hücre zarı ile TMPRSS2'ye bağlı doğrudan füzyonu ile güçlendirilen) viral kaçış yoluyla hücreye girebilir. SARS-CoV'den farklı olarak, SARS-CoV-2'nin hücre girişi furin ve nöropilin-1 tarafından da kolaylaştırılabilir. Enfeksiyon üzerine, viral patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler), Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) gibi endozomal model tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından algılanır. Sonra da nükleer faktör-kappa B (NF-κB) ve interferon düzenleyici faktörler (IRF'ler) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu içeren hücre içi sinyalleşme basamakları oluşur. Bu olaylar nihayetinde tip I interferonların (IFN'ler) ve proinflamatuar sitokinlerin üretimine yol açar.[16]

SARS-CoV-2'nin insan resptörü, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2)'dir (Şekil 2.1) ve bu reseptör alveolar epithelial tip II, böbrek, kardiak, bağırsak, endothelial ve beyin hücrelerin yüzeyinde yoğun olarak bulunmaktadır.[17] ACE-2, SARS-CoV-2'nin hücreye girmesi ve çoğalması için gereklidir, önce SARS-CoV-2 ACE-2'ye bağlanır, virüsü taşır ve çoğalmaya başlar. ACE-2'nin esas rolü olan angiotensin II (AngII)'nin angiotensin1-7 (Ang1-7) dönüştürmektir. SARS-CoV-2 ACE-2'ye bağlandığı zaman antienflamatuar Ang1-7 üretimi engellenir ve proenflamatuar Ang II birkimi artar. Özelikle bu mekanizmaın akut akciğer hasarının patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir.[25,26]




Şekil 2.1Konak hücredeki SARS-CoV-2 enfeksiyonu [27]

SARS-CoV-2'nin birincil bulaşma yolu, bir kişi hapşırdığında veya öksürdüğünde tükürük damlacıkları veya solunum yolundan akıntı yoluyla doğrudan bulaşır. Virüs spike proteinleri ACE-2 reseptörlerine bağlanır hücre içine girer, RNA genomunu serbest bırakır ve orada çoğalır. Hücre virüsle istila olduktan sonra virüs miktarını yükselmesiyle, tüm protein sentezi virüsün çoğalmasına katkıda bulunur. Bu viral partiküller ekzositozla salınıp toplanırlar, diğer hücre ve dokuları enfekte ederler. Komorbiditesi olan hastalarda şiddetli klinik tabloya neden oluyor.[19]

## 2.2.IFN üretiminin başlatılması ve sinyalizasyon

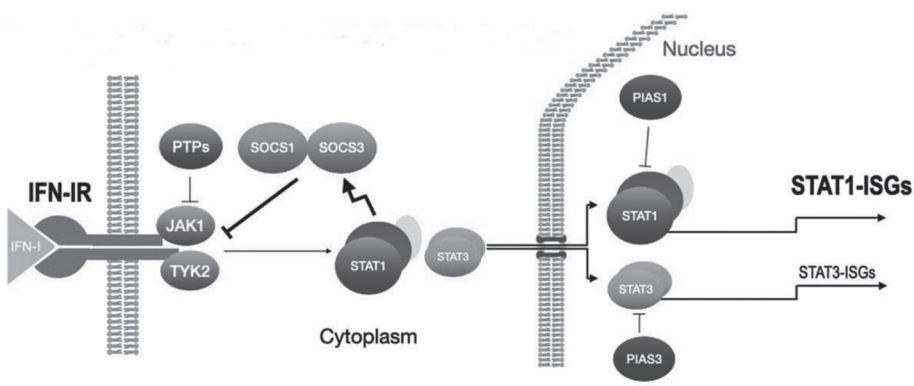
Hücreler, zara bağlı veya hücre içi model tanıma reseptörleri (PRR'ler) yoluyla viral saldırıyı uğrarlar. Bunlar arasında, koronavirüsler Toll benzeri reseptörleri (TLR'ler), retinoik asit ile indüklenebilir gen I (RIG-I) ve melanom farklılaşması ile ilişkili protein 5'i aktive eder. IFN-I, IFN-II ve IFN-III üretimini indükleyen alt interferon düzenleyici faktörlerin (IRF'ler) ve nükleer faktör kappa B (NF-KB) transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, PRR'lerin virüs kaynaklı oligomerizasyonu, interferon düzenleyici faktörlerin (IRF'ler) azalmasına ve IFN-I, IFN-II ve IFN-III üretimini indükleyen nükleer faktör-kappa B (NF-KB) transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar.[29]

Enfekte hücrelerden salınan IFN, komşu hücrelerdeki IFN reseptörlerine bağlanarak onları bir viral saldırıya karşı uyarır. IFN-I ve IFN-II reseptörleri hemen hemen her yerde eksprese edilirken IFN-III reseptörleri sadece epitelyal bariyeri kaplayan hücrelerde eksprese edilir.[29] IFN-I ve IFN-III reseptörlerinin bağlanması, JAK ve STAT ailelerinin çeşitli üyelerini aktive eder ve spesifik transkripsiyon faktör kompleksleri oluşur. Örneğin STAT1, STAT2 ve IRF-9 ile etkileşime girerek "IFN ile uyarılan gen faktörü 3" (ISGF3) transkripsiyon faktörü kompleksini oluşturur.[29] Buna karşılık, IFN-II, JAK1 ve JAK2'yi aktive ederek, "γ-interferon aktivasyon faktörü" (GAF) olarak bilinen fosforile edilmiş bir STAT1 homodimerini üretir.[30] İlginç bir şekilde hem ISGF3 hem de GAF, tüm IFN'ler tarafından uyarılabilir.[31] Her durumda, transkripsiyon faktörü aktivitelerini uygulamadan önce, ISGF3 ve GAF kompleksleri çekirdeğe taşınmalı ve ardından interferon ile uyarılan gen ürünlerinin (ISG'ler) yukarı regülasyonu yapılmalıdır.[30] Karyopherin-α1 (KPNA1), STAT1'in nükleer taşınması için esastır ve STAT1 ile KPNA1 (STAT1/KPNA1) arasındaki etkileşim, klasik olmayan bir nükleer lokalizasyon sinyalini (NLS) içerir.[32] IFN sinyallemesine ek olarak, STAT proteinleri, IL-6 dahil olmak üzere diğer sitokin aileleri için sinyal transdüksiyonunda yer alır.[33]

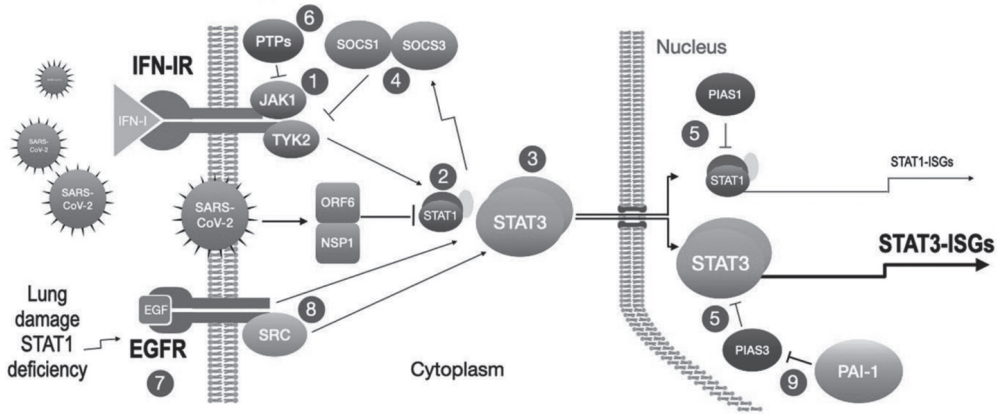
## 2.3. SARS-CoV-2'nın IFN aktivitesindeki İnhibisyonu

SARS koronavirüsle IFN üretimini ve yanıtını engellemek için çeşitli mekanizmalar kullanır. SARS-CoV-2'nin en önemli özelliği, koruyucu IFN sinyallerini engelleyirek, IFN-I ve III üretimini ve cevabını hasara uğratır ve virüsün yayılmasını sağlar. SARS-CoV-1 NSP1 proteini STAT1 fosforilasyonunu engeller. Ayrıca SARS-CoV-1 yapısal proteinleri IFN yanıtını durdurular. Yang ve arkadaşları STAT1 fosforilasyonunun SARS-CoV-2 inhibisyonunun, monosit türevli dendritik hücreler ve makrofajlarda interferon ile uyarılan gen transkripsiyonunun zayıflamasına yol açtığını gösterdiler. Belki de SARS-CoV-2 NSP1, SARS-CoV-1 NSP1'e benzer şekilde STAT1 fosforilasyonunu bloke ederek interferon yanıtının inhibisyonuna katkıda bulunur (Şekil 2.2).[34] Yuen ve arkadaşları SARS-CoV-2 kodlu proteinin anti-IFN-I aktivitelerini gösterdiler ve ORF6 proteininin en güçlü antagonist olduğunu bildirdiler.[27,35]

**A. IFN-I signaling before SARS-CoV-2 İnfection**



**B. IFN-I signaling before SARS-CoV-2 İnfection**




Şekil 2.2. IFN-I sinyalleşmesinde STAT1- ve STAT3'e bağlı hedefler [34]

STAT1 işlevi, SARS-CoV-2'nin NSP1 veya ORF6 proteini tarafından bozulduğunda, STAT1'den bağımsız yollar aracılığıyla sinyalleşme ve STAT3'e bağlı bir transkripsiyonel durum oluşur. Özellikle, IFN-I sinyali yalnızca STAT1'i değil aynı zamanda STAT3'ü de aktive eder.[34] STAT3'ün STAT1 aracılı IFN-I yanıtını nasıl engellediğine dair birkaç potansiyel mekanizma önerilmiştir: (1) STAT3, STAT1 ile heterodimerler yaparak STAT1 homodimerinin oluşumunu engeller (2) STAT3 baskılayıcılarla işbirliği içinde ISGF3'ün (STAT1/STAT2/IRF9) DNA'ya bağlanmasını inhibe eder, (3) STAT3, ISGF3 bileşenlerinin ekspresyonunu doğrudan ve dolaylı olarak azaltır.[36] SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hücrelerde bu nükleer translokasyon faktörleri için STAT1 ve STAT3 arasında rekabet meydana gelirse, STAT1'in uygun nükleer lokalizasyon elde etmek için bu nükleer translokasyon faktörlerine bağlanma gerekir. Bu durumlar, virüs enfeksiyonundan hemen sonra daha yüksek bir işlevsel STAT3:STAT1 oranı yaratacak ve baskın transkripsiyonel ağı STAT3 tarafından yönetilen genler olan STAT3 tarafından yönetilene kaydıracaktır (STAT3- ISG'ler;).[37] Hem STAT3 hem de STAT1 transkripsiyonel olarak JAK'ların aktivitesini inhibe eden sitokin sinyalleşmesinin1 (SOCS1) ve SOCS3'ün her iki baskılayıcısını da indükler. Çekirdekte, aktive edilmiş STAT3 (PIAS3) ve PIAS1'in protein inhibitörü, sırasıyla aktive edilmiş STAT3 ve STAT1 dimerlerini bağlayabilir ve bunların DNA'ya bağlanmasını bloke edebilir, böylece STAT aracılı transkripsiyonu inhibe edebilir. Tirozin-fosforile edilmiş STAT'ler veya JAK'lar, SHP1, SHP2, PTP1B ve TC-PTP gibi tirozin fosfatazların hedefleridir.[34]

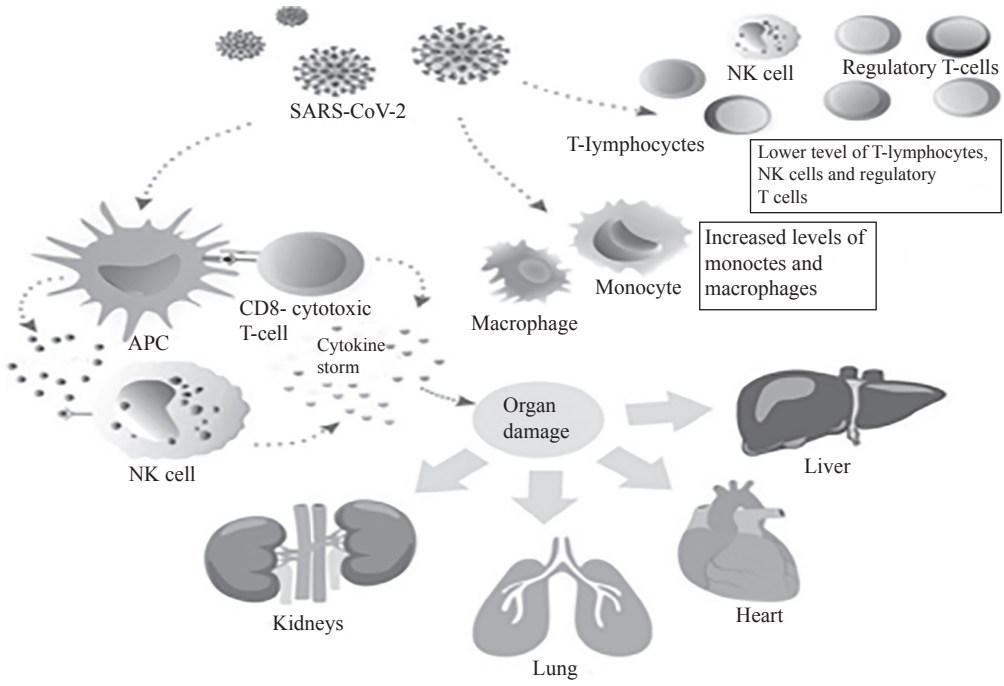
SRC kinaz inhibitörü SU6656, STAT1 eksikliği olan fibroblastlarda STAT3'ün IFN-II aktivasyonunu önemli ölçüde bastırır, STAT3'ün STAT1 yokluğunda SRC kinaz aktivitesi yoluyla aktive edildiğini gösterir. STAT3, dimerize epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), EGFR ile aktive olan SRC veya EGFR ile aktive olan JAK2 tarafından tirozin ile fosforile edilebilir.[38] Son zamanlarda, EGFR sinyallemenin, aktive edilmiş STAT3 yoluyla IFN-I'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. [39] EGFR, akut akciğer hasarı sırasında veya STAT1 eksik olduğunda seviyesi artar. STAT1 virolojik enfeksiyondan dolayı artar ve IFN- sinyalleri artmış olan EGFR ile inhibe edilir ve STAT3 aktive olur.[38] COVID-19'da EGFR sinyali,

IFN-I üretimi SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından ciddi şekilde bozulurken özellikle akciğer hasar gördüğünde STAT3'ü aktive eden alternatif bir yol olabilir.[34] STAT3 seviyesindeki bu artış hastanede yatan COVID-19 hastalarında en sık görülen hızlı koagülopati/tromboz, proinflamatuar durumlar, profibrotik durum ve T hücre lenfopenisi gibi semptomlara yol açabilir

Yaygın hemostaz bozuklukları, COVID-19'un yaşamı tehdit eden bir özelliğidir. Enflamasyona bağlı pıhtılaşma, transmembran protein "Doku Faktörü"nün (TF) ekspresyonu ile başlatılır. Akciğerde TF, proinflamatuar sitokinlere veya CRP'ye yanıt olarak alveolar epitel hücrelerinde, miyeloid hücrelerde ve endotel hücrelerinde eksprese edilir.[34] TF, protrombinin, dolaşımdaki fibrinojeni fibrine dönüştüren ve fibrin bazlı kan pıhtılarına yol açan trombine dönüşümünü teşvik eder.[40] CRP, TF'nin prokoagülan aktivitesinde 75 kat artışa neden oldu. TF, CRP tarafından indüklendiğinden ve CRP, STAT3'ün yolaktaki etkisini azaltarak, anormal şekilde aktive olan STAT3, pıhtılaşmanın ilk fazını hazırlayabilir. c-FOS, SARS-CoV-1 ORF3b tarafından aktive edilir ve TCF-7, akciğer hücrelerinde eksprese edilir. Böylece STAT3, c-FOS ve TCF-7, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hücrelerde bulunur ve plazma CRP seviyelerini yükseltebilir. Ardından COVID-19 hastalarında CRP düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki pozitif korelasyonun virüsle enfekte olmuş hücrelerin sayısını da yansıttığı bildirilmiştir.[34] Koagülopati ve trombozdaki diğer bir kritik faktör, vasküler endotel hücreleri, hepatositler, adipositler ve epitel hücreleri tarafından salgılanan bir serin proteaz inhibitörü olan PAI-1'dir (SERPIN E1).[41] PAI-1 ve STAT3'ün COVID-19'da koagülopati ve trombozu oluşturan birkaç yolundan olduğu düşünülmektedir.

PAI-1, STAT3 tarafından düzenlenir. PAI-1, hasarlı tip 2 alveolar hücrelerde eksprese edilir ve STAT3 tarafından beş farklı yolakla aktive edilir. İlk olarak, microRNA-34a (miR-34a) küçük hücreli olmayan akciğer karsinomunda (KHDAK) PAI-1 genini hedefler ve miR-34a transkripsiyonu STAT3 tarafından baskılanır. İkinci olarak, STAT3 (artı c-FOS ve TCF-7), CRP'yi indükler ve CRP, insan aort endotel hücrelerinde PAI-1'i indükler. Üçüncüsü, tümör baskılayıcı p53, PAI-1 üretimini aktive eder ve aktive edilmiş STAT3, p53 transkripsiyonunu indükler. Dördüncüsü, STAT3 hücre dışı matriste (ECM) dolaylı olarak TGF-β'yi aktive eder ve TGF-β, PAI-1 üretimini yukarı regüle eder. Beşincisi, şiddetli ARDS COVID-19 vakaları, yaygın alveolar hasara (DAD) ve hiyalin membranların oluşumuna neden olur.[42,43]

COVID-19'da proinflamatuar sitokinler ve kemokinler belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır. Huang ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, inflamatuar sitokinlerden olan IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP1A ve TNF-α ciddi hastalığı olanlarda yükseldiğini bulmuşlardır.[44] Kritik COVID-19 hastalığı olanlarda IL-6 seviyesi belirgin olarak artmaktadır. İnflamatuar sitokinlerde bu artış makrofaj aktivasyonundan dolayı COVID-19'lu hastaların akciğerlerinde oluşur.[37] Gupta ve arkadaşları, PAI-1'in makrofajları aktive ettiğini ve TLR4'e bağlanarak proinflamatuar sitokin üretimini arttırdığını bildirmiştir. PAI-1'in TLR4'e bağlanması, NF-κB'nin aktivasyonuna yol açmakta, bu da kemokinlerin ve IL-6'nın üretimini indükler. IL-6, PAI-1'i içeren pozitif olarak düzenlenmiş bir karşılıklı geribildirim döngüsünde TGF-βüretmek için STAT3'ü uyarır, böylece TLR4 aracılı inflamatuar yanıtı güçlendirir.[42] Bu nedenle PAI-1, ağır hasta COVID-19 hastalarının akciğerlerinde makrofajlar tarafından aşırı inflamatuar sitokin ve kemokin üretiminden kısmen sorumlu görünmektedir.[34]




Şekil 2.2. SARS-CoV-2'nin immünolojik özelikleri[3, 45]

## 3.SARS-COV-2 İLE İLİŞKİLİ ENFLAMATUAR YOLAKLAR

Viral antijenler immün sistem tarafında tanındıktan sonra, antijen sunan hücreler proenflamatuar sitokin ve kimokinlerin üretimine öncülük eden natural killer (NK) hücreler ve CD8-positive sitotoksik T-hücreleri açığa çıkarır.[5] Viral enfeksiyonlara karşı savunmada sitokin salınması gerekli olmasına rağmen, anormal immun cevap organ hasarına neden olur. Sitokinler immun hücrelerin düzenlenmesinde farklılaşmasında ve gelişmesinde etkili olan salınan proteinlerdir. Özelikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile sitokin fırtınası adı verilen kontol edilemeyen immun cevap oluşur. Sitokin fırtınası influenza, MERS ve SARS gibi diğer viral hastalıklarda da gözlemlenmiştir. Sitokin fırtınasına bağlı olarak oluşan abartılı immun cavap sonucu IL-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), ve IL-1β gibi proinflamatuar sitokinlerinin üretimin artığı gözlemlenmiştir.[2,46,47] Şu anda sitokin fırtınasından dolayı artmış proinflamatuar sitokinler ve COVID-19 şiddeti arasında korelasyonun olduğu açıktır. Artmış IL-6'nın olumsuz sonuçların en önemli markerı olarak tanınmıştır.[28] Sitokin fırtınası, thrombotik olaylar, ARDS, çoklu organ hasarına neden olur ve akut COVID-19 ölümlerinin en önemli nedeni olarak sitokin fırtınasının akciğerlerde oluşturduğu hasara bağlı olduğu gözlemlenmiştir. Tabiki sadece akciğerleri değil aynı zamanda kalp, böbrek, karaciğeride etkilemektedir.[46] COVID-19'un diğer immünolojik özellikleri, hastalığın şiddetli belirtileri olan hastalarda daha düşük seviyede T-lenfositleri, NK hücreleri ve düzenleyici T-hücrelerini içerir. Aksine, COVID-19 hastalarında artan monosit ve makrofaj seviyesi, sitokin fırtınası ile ilişkili proinflamatuar sitokinlerin yükselmesini açıklayabilir.[5]

Şiddetli COVID-19 lu hastalarda IL-6, IL-10, IL-1β inflamatuar markerların ve sitokinlerin seviyeleri ve D-dimer'in seviyelerinin artığı gözlenmiştir.[3] Ayrıca, bronkoalveolar lavaj sıvısının incelenmesi, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı olarak C-X-C motifli kemokin ligandı 10 (CXCL10) ve monosit kemo-çekici protein-1 (CCL2) gibi kemokinlerin aşırı salınımını gözlemlenmiştir.[48] Doğuştan gelen bağışıklık tepkisi sırasında SARS-CoV-2 ile ilişkili inflamatuar yollar, patern tanıma reseptörlerinin (PRR) bir alt ailesini temsil eden benzeri reseptörleri (TLR'ler) içerir. PRR, hücre dışı ortamda veya endozomlarda SARS-CoV-2 dahil olmak üzere virüsleri tanıyabilir ve inflamatuar sitokinlerin aktivasyonuna ve üretimine yol açan inflamatuar sinyale aracılık edebilir.[45] SARS-CoV-2 ile bağlantılı diğer önemli enflamatuar medaitor PRR ailesine ait olan NLRP3 tarafından tetiklenen bir enflamasyon olabilir. Bu endotelyal, akciğer epitelyal, hematopoietik, böbrek veya kalp hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilir.[48] SARS-CoV-2'ye karşı immun reaksiyonu başlatan diğer bir mediatörde bromodomain-içeren protein 4 (BRD4)'dür. Viral enfeksiyon sırasında epitel kaynaklı ve nükleer faktör kappa B'ye (NF-κB) bağımlı doğal inflamasyonda önemli bir rol oynayan bromodomain ve ekstra terminal alanı (BET) ailesine ait asetillenmiş lizinlerin epigenetik bir okuyucusudur.[3] Ayrıca, solunum yolu viral enfeksiyonları, hücreleri oksidatif hasar ve inflamasyondan koruyan transkripsiyon faktörü nükleer faktör eritroid kaynaklı 2 ilişkili faktör 2'yi (Nrf2) aktive eden epitel kaynalı hücrelerinin inflamatuar süreçleri ve oksidatif stresi ile ilişkilidir. COVID-19 hastalığının şiddeti bozulmuş bağışıklık cevabı, obezite veya yaş dahil olmak üzere önceden var olan koşullarla ilgilidir. Bu koşullar, azalmış Nrf2 seviyeleri ile ilişkilidir.[47]

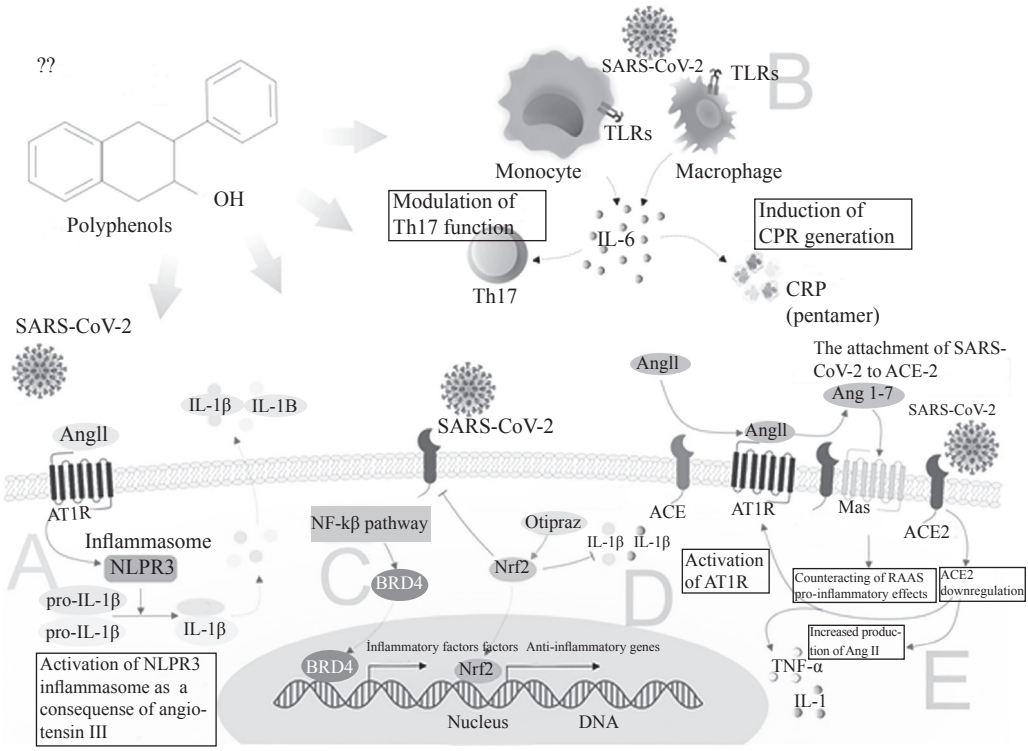



Fig. 3. SARS-CoV-2'nın inflamatuar yolakları[45]

## 4.COVID-19'LU HASTALARDA LABORATUAR TESTLERİ

İlk SARS-CoV-2 genom dizisiyle 11 Ocak 2020'de yayınlanmasıyla hızlı bir şekilde standart laborotuar tanı protokolleri geliştirldi. Bu standartlaştırılmış laboratuvar protokolleri, ön amplifikasyon, amplifikasyon ve amplifikasyon sonrası alanlarla donatılmış laboratuvarlarda COVID-19 için hızlı test yapılması sağladı. Bu hızlı ticari testler SARS-CoV-2 antijenlerinin saptanması, antikor testleri, bir antijen ve antikor testleri kombinasyonundan, kullanımı kolay örnekten yanıta nükleik asit amplifikasyon testlerine kadar değişen algılama teknolojilerinde farklılık gösteriyordu. Aynı zamanda bu testlerin performansı ve algılama hedefleride farklılık gösteriyordu.

Laboratuvar tanı testleri, asemptomatik popülasyon taramasından, hedeflenen yüksek riskli popülasyon taramasından, temas araştırmalarından, klinik tanıya, hastalık şiddetinin izlenmesine, bulaşıcılığın izlenmesine ve geriye dönük popülasyon taramaları kadar birçok yerde kullanıldı.[1]

Erken evre enfeksiyonlarda veya asemptomatik kişilerde semptomatik vakalarda aktif hastalığın klinik teşhisi için üst solunum yolu örnekleri önerilir. Nazofaringeal numuneler, özellikle nazofaringeal aspiratlar (NPA), geleneksel olarak solunum yolu viral enfeksiyonlarının teşhisi için tercih edilen numune olarak kabul edildi ve Influenza A'da olduğu gibi viral tespitte en yüksek verimi verdi.[49] Nazofaringeal sürüntüler (NPS), NPA'ya iyi bir alternatiftir ve orofaringeal sürüntülerden daha güvenilir bir sonuç verir. Teşhis verimini daha da artırmak için, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntülerin birleştirilmesi artık COVID-19 aktif enfeksiyonunun teşhisi için en yaygın kullanılan örnek tiplerinden biridir.[50]

Alt solunum yolu örneklerinin viral yükleri daha yüksektir ve üst solunum yolu örneklerine kıyasla pozitif testler verme olasılıkları daha yüksektir. Alt solunum yolu örnekleri, COVID-19 hastalığının sonraki seyrinde veya güçlü klinik şüphesi olan ancak üst solunum yolu örneklerinin testi negatif olan hastalarda önerilir.[51]

Balgam, eğer kendiliğinden üretilirse, en kolay toplanabilen ve COVID-19'da üst solunum yolu örneklerinden daha yüksek verim sağladığı gösterilmiştir. İşlem sırasında oluşan aerosol riskinden dolayı sağlık çalışanlarını riske atmamak için balgam önerilmemektedir.[52]

Endotrakeal aspiratlar ve brokoalveolar lavaj, ciddi hastalığı olan hastalardan ve kapalı döngü mekanik ventilasyon altında ve enfeksiyon kontrol kılavuzuna sıkı sıkıya bağlı kalınarak uygun ortamlarda (örn. iyi havalandırılmış negatif basınç odaları) toplanabilir.[1]

SARS-CoV-2 virüsü nadir durumlarda plazmada saptanabilir ve ciddi kritik hastalık belirteci olarak kabul edilebilir, ancak klinik tanıya yardımcı olmadaki rolü sınırlıdır. Akut klinik hastalık durumunda, antikor titrelerinde dört kat artış aramak için 2-4 hafta arayla eşleştirilmiş serum numunesi kullanılabilir. Ancak seroloji, akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu için bağımsız bir tanı olarak kullanılamaz.[53]

Anal sürüntülerin yoğun bakıma yatışla bağımsız olarak ilişkili olduğu bulundu ve ciddi hastalık için bir uyarı göstergesi olarak kabul edilebilir. Güçlü klinik şüpheye rağmen solunum yolu örneklerinin negatif olduğu hastalarda dışkı örnekleri de düşünülebilir.[54]

**Laboratuvar Bulguları**

a) Tanı Testleri: revers transkriptaz PCR (RT-PCR) testi, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının erken teşhisinde ve izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. RT-PCR, vakaların %59 ila %78,2'sinde pozitiftir. Bu tahlil, negatif BT bulgularıyla bile klinik semptomların erken evresinde viral RNA'yı saptayabilir. Gen dizilimi, SARS-CoV-2'yi doğru bir şekilde tanımlayabilir, ancak en büyük dezavantajları, çok zaman alıcı ve pahalı olmasıdır. SASR-CoV-2'nin varyantları ve kökeni üzerine araştırmalar için gen dizilimi daha önemlidir. 397 vakadaki son verilere dayanarak, spesifik IgM, spesifik IgG ve spesifik IgM + spesifik IgG, sırasıyla %18.1, %6.0 ve %64.5'lik bir duyarlılığa sahipti. Serolojik testler sonuç üretmek için sadece 15 dakika gerektirir ve kliniklerde hızlı tarama için kullanılabilir.[6]

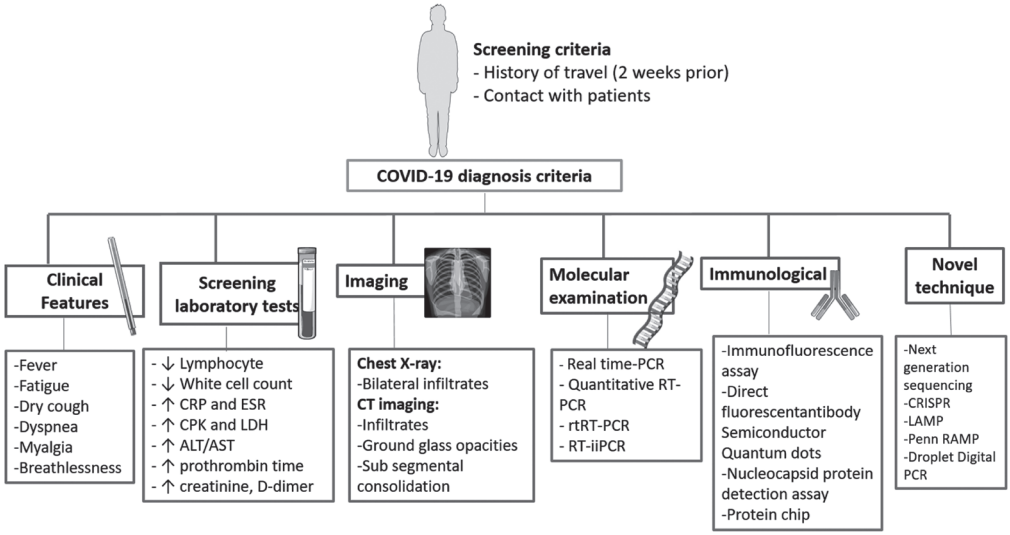
b) Rutin testler: Guan'na tarafından 1099 hastada yapılan çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında albümin, laktat dehidrojenaz, nötrofiller ve C-reaktif proteinde (CRP) değişiklikler görüldü.[55]

c) Ağır vakalardaki potansiyel biomarkerlar: D-dimer, CRP ve prokalsitonin seviyelerindeki belirgin yükseklik, hastalığın şiddeti ile ilişkilendirildi. Huang ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında, başvuru sırasında protrombin zamanı ve D-dimer düzeylerinin, yoğun bakım ünitesi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirdi.[56] IL-2, IL-7, IL-10 ve TNF-α'nın plazma konsantrasyonları yoğun bakım hastalarında daha yüksektir. Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise, yoğun bakım hastalarının daha yüksek beyaz kan hücresi ve nötrofil sayılarının yanı sıra D-dimer, kreatin kinaz ve kreatin seviyeleri daha yüksek olduğunu, ağır hastalarda lenfopeni ve eozinopeni görüldüğünü ve eozinofil sayıları, ağır ve ağır olmayan hastalarda lenfosit sayıları ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. [57]

COVID-19 hastalarında en yaygın laboratuvar anormalliği, ciddi vakalarda daha derin olan lenfopenidir. Bu, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'nin yaptığı gibi öncelikle lenfositlere, özellikle T lenfositlere saldırabileceğini düşündürmektedir. Virüs parçacıkları hücreleri enfekte eder, vücutta bir sitokin fırtınasına neden olur, bir dizi bağışıklık tepkisi oluşturur ve periferik beyaz kan hücrelerinde ve bağışıklık hücrelerinde değişikliklere neden olur. Sonuç olarak, lenfositlerin düşük mutlak değeri, tanıda veya SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının şiddetini sınıflandırmada bir referans indeks olarak kullanılabilir.[58]

Çoğu kan testinin bulguları genellikle spesifik değildir ancak hastalığın nedenlerini belirlemeye yardımcı olabilir. Tam kan sayımı tipik olarak normal veya düşük beyaz kan hücresi ve lenfopeni sayısını gösterir. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı genel olarak arttı, bu da kabulden sonraki 3, 5 ve 7. günlerde optimal olarak yeniden kontrol edilecektir. [1,44,37] Kreatin kinaz artı miyoglobin, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz, laktat dehidrojenaz, D-dimer ve kreatin fosfokinaz seviyeleri COVID-19 hastalığının şiddetli formlarında yükselebilir. Viral-bakteriyel koenfeksiyonlar sırasında prokalsitonin seviyeleri yükselebilir.[16,21] Pormohammad ve ark. yapmış olduğu çalışmada, 2361 SARS-CoV2 hastası arasında elde edilen erişilebilir laboratuvar sonuçlarında %26 lökopeni, %13,3 lökositoz ve %62,5 lenfopeni görüldüğünü ve ayrıca, 2200 hastanın %91'inde ve %81'inde trombosit yüksekliği (trombositoz) ve CRP'nin sırasıyla %81'i saptandığını bildirdiler.[22,59]

Wuweian hastalığı teşhisi konan 47 yaşındaki bir erkekte hastalığın akut fazı sırasında koronavirüsün etkisini araştırmak için plazma sitokinleri/kemokinler tümör nekroz faktörü (TNF)-α ve interlökin (IL)-1β, IL1RA, IL2, IL4, IL5, IL-6, IL -10, IL13, IL15 ve IL17A ölçüldü. Bir çalışma, makrofajların ve dendritik hücrelerin adaptif bir bağışıklık sisteminde çok önemli roller oynadığını gösterdi. Bu hücreler, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-a, monosit kemoatraktan protein-1, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör ve granülosit koloni uyarıcı faktör gibi inflamatuar sitokinler ve kemokinler içerir. Bu inflamatuar reaksiyonlar sistemik inflamasyona neden olabilir.[60,61]




## 5.COVID-19'LU HASTALARDA İNFALAMASYONU TEDAVİ HEDEFİ

COVID-19'lu hastalarda inflamasyonu önlemenın en etkili yolları ya virüsün reseptöre bağlanmasını önlemek ya da reseptörün fonksiyonunu inhibe etmek, virüsün replikasyonun baskılamak, vücutta virüsün yayılımı bloklamak yada sitotoksisite süreçlerinin inhibisyonu yoluyla hücrelerin viral saldırılara direnmesine yardımcı olmak (potansiyel olarak doğal antioksidanlar tarafından yavaşlatılır) olmalıdır.[19] SARS-CoV-2 enfeksiyonunda immun cevabın artması veya inflamasyonun artması arasında bir bağlantı olduğu için sitokinlerin erken tanınması ve antienflamtuar tedavi uygulanması gerekmektedir. Özelikle kortikosteroidlerin COVID-19'un tedavisinde çok yararlı olduğu bildirlmiştir.[3] Özellikle, SARS-CoV-2 esas olarak IL-6'yı arttırdığından ve bu nedenle çok çeşitli sitokinlere karşı etki eden kortikosteroidlerin uygulanması aşırı olabilir.[48] Bu nedenle, küresel inflamasyon hedeflemesine ek olarak, tek bir anahtar inflamatuar aracının nötralizasyonu, COVID-19 yönetiminde şu anda değerlendirilen bir terapötik yaklaşımdır.[62] IL-6, TNFα ve IL-1 sitokin antagonistleri gibi antisitokin tedavilerinin, COVID-19 ile ilişkili hiperinflamasyonu hafiflettiği öne sürülmektedir.[45] COVID-19'daki sitokin fırtınasını hedefleyen potansiyel tedavi stratejileri, rekombinant hümanize anti-insan IL-6 reseptörü monoklonal antikor tocilizumab'ı içerir. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında tocilizumabın etkinliği ve güvenliğinin büyük örneklemlerde ve yüksek kaliteli çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir ve faydaları henüz belirlenmemiştir.[48] Ayrıca anti-TNF antikorlarının (infliximab, adalimumab) hiperinflamasyonu modüle ettiği ve COVID-19 hastalarında proinflamatuar sitokinlerde hızlı bir düşüşe neden olduğu ileri sürülmektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi, NLRP3 enflamasyonu, IL-1β aktivasyonunda çok önemli bir rol oynar.

Bu nedenle, NLRP3 inflamasyonunu ve IL-1β'yi hedef alan ilaçlar, ağır hasta COVID-19 hastalarında NLRP3 inflamasyonunun neden olduğu hiperenflamasyonu ve sitokin fırtınasını hafifletmek için umut verici ajanlardır.[45] COVID-19'a karşı diğer potansiyel terapötik stratejiler arasında sitokin adsorpsiyon cihazı, JAK inhibitörleri, klorokin, hidroksiklorokin veya interferon yer alır.[45,63] BRD4 inhibitörleri ile tedavi edilen herhangi bir COVID-19 hastası vakası rapor edilmemiş olmasına rağmen, bu ilaçlar ayrıca COVID-19 ile ilişkili aşırı inflamasyon ve sitokin fırtınasını iyileştirmek için potansiyel adaylar olarak kabul edilebilir.[3] Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında antiinflamatuar stratejiler uygulamadan önce, ikincil enfeksiyonlara yol açabilecek konakçı bağışıklık sisteminin bozulması nedeniyle spesifik terapötik modalitelerin risklerini ve yararlarını dengelemek son derece önemlidir.[63]

## 6. SONUÇ

COVID-19 ilerlemesinin, aralarında SARS-CoV-2 enfeksiyonuna verilen immünopatolojik yanıtın, düzensiz doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığın yanı sıra otoimmüniteyi içeren hastalık seyrini belirlemede kilit bir oyuncu olduğu, çoklu patofizyolojik mekanizmaların karmaşık bir etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bağışıklık tepkisi, hastalığın erken evrelerinde baskılanır ve enfekte olmuş konakçı hücrelerde sınırsız viral replikasyon ve yayılma ile sonuçlanırken, bağışıklık tepkilerinde nihai bir artış, hiperinflamasyona ve organ hasarına katkıda bulunur. Konak savunma mekanizmalarının başarısızlığındaki bireyler arası farklılıklar, konağa özgü diğer faktörlerle birlikte, muhtemelen bir bireyin ciddi hastalığa ilerleyip ilerlemediğini belirler. Çeşitli hastalık evreleri ile birlikte COVID-19'un patofizyolojisinin çok yönlü doğası, hafif semptomların mevcut olduğu hastalığın erken dönemlerinden, ağır semptomların neden olduğu hastalığın ileri dönemlerinde antiviral lerden, immünomodülatör, antioksidan ve antitrombotik tedaviye kadar çeşitli tedavi rejimlerinin kullanımı temel oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, COVID-19'lu hastalarda, D-dimer ve FDP'lerde yükselmeler ile karakterize edilen koagülopatinin varlığı, sürekli olarak daha şiddetli hastalık ve mortalite ile ilişkilidir. Laboratuvar, klinik ve erken histopatolojik bulgular, bu koagülopatinin sepsis kaynaklı DIC'den farklı olduğunu ve düzensiz hemostaz yansıtabileceğini düşündürmektedir. Benzer bulgular birkaç başka viral enfeksiyonla ilişkilendirilmiştir ve bu koagülopatinin SARS-CoV-2'ye özgü olup olmadığı veya ciddi viral enfeksiyonlara karşı tromboinflamatuvar yanıtın olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Şiddetli COVID-19 hastalarında sonuçları iyileştirmek için tromboinflamatuar yanıtı iyileştirmeye yönelik çabalar vardır. Genel olarak, COVID-19 patofizyolojisi, oluşturduğu çoklu etkileşim mekanizmalarıyla karmaşıktır; tek bir yola yaklaşmak hastalık kontrolü için yetersiz olacaktır. Bunun yerine, COVID-19 pandemisiyle mücadele etmek için patofizyolojinin birden çok yönünü hedefleyen çok düzeyli bir yaklaşım gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR


1. Christopher K C Lai, Wilson Lam, Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19 Biochemical and Biophysical Research Communications 538, 2021, 226e230
2. Alena Liskova, Marek Samec, Flavonoids against the SARS-CoV-2 induced inflammatory storm Biomedicine & Pharmacotherapy 138, 2021, 111430
3. Q. Huang, X. Wu, X. Zheng, S. Luo, S. Xu, J. Weng, Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19, Pharmacol. Res. 159 (2020), 105051.
4. V.J. Costela-Ruiz, R. Illescas-Montes, J.M. Puerta-Puerta, C. Ruiz, L. Melguizo- Rodríguez, SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease, Cytokine Growth Factor Rev. 54, 2020, 62–75.
5. M. Soy, G. Keser, P. Atagündüz, F. Tabak, I. Atagündüz, S. Kayhan, Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment, Clin. Rheumatol. 39, 2020, 2085–2094

6. Guogang Xu1 & Yongshi Yang2 & Yingzhen Du1 & Fujun Peng3,4 & Peng Hu1 & Runsheng Wang1 & Ming Yin1 & Tianzhi Li1 & Lei Tu5 & Jinlyu Sun2 & Taijiao Jiang3,4 & Christopher Chang, Clinical Pathway for Early Diagnosis of COVID-19: Updates from Experience to Evidence-Based Practice Clinical Reviews in Allergy & Immunology, https://doi.org/10.1007/s12016-020-08792-8

7. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, 2020; 382: 2268–70.

8. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS- Coronavirus-2. Int J Infect Dis, 2020; 94: 55–8.

9. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; jnnp-2020-323586.

10. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acutehemorrhagic necrotizing encephalop- athy: CT and MRI features. Radiology 2020: 201187. doi: 10.1148/ radiol.2020201187.

11. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain–Barre´ syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020; 382: 2574–6.

12. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic pos- terior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. Am J Neuroradiol 2020; 41: 1173–6.

13. Ross W. Paterson, Rachel L. Brown, The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings BRAIN 2020: 143; 3104–3120.

14. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. JAMA Neurol 2020; doi: 10.1001/jamaneurol. 2020.2065.

15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosup- pression. Lancet, 2020; 395: 1033–4.

16. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment optionsLarissa E van Eijk1† , Mathijs Binkhorst2† , Arno R Bourgonje3‡ , Annette K Offringa4‡ , Douwe J Mulder5 , Eelke M Bos6 , Nikola Kolundzic7,8 , Amaal E Abdulle5 , Peter HJ van der Voort9 , Marcel GM Olde Rikkert10 , Johannes G van der Hoeven11 , Wilfred FA den Dunnen1 , Jan-Luuk Hillebrands1§ and Harry van Goor1§* J Pathol 2021; 00: 000–000

17. M. Soy, G. Keser, P. Atagündüz, F. Tabak, I. Atagündüz, S. Kayhan, Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment, Clin. Rheumatol. 39, 2020, 2085–2094.

18. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, 2020; 395: 1417–8

19. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol, 2020; 2: e325–31.

20. Starkey J, Kobayashi N, Numaguchi Y, Moritani T. Cytotoxic lesions of the corpus callosum that show restricted diffusion: mechanisms, causes, and manifestations. Radiographics 2017; 37: 562–76

21. Lauren K. Clark, Todd J. Green Structure of Nonstructural Protein 1 from SARS-CoV-2, Journal of Virology, 2020, Vol. 95, No. 4

22. Malihe Mohamadian, Hossein Chiti, Alireza Shoghli, Sajjad Biglari, Negin Parsamanesh, Abdolreza Esmaeilzadeh, COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis, J Gene Med, . 2021 Feb;23(2): e3303

23. Toshifumi Matsuyama, Shawn P. Kubli, Steven K. Yoshinaga, Klaus Pfeffer, Tak W. Mak, An aberrant STAT pathway is central to COVID-19, Cell Death & Differentiation https://doi.org/10.1038/s41418-020-00633-7

24. Bharadwaj U, Kasembeli MM, Robinson P, Tweardy DJ. Tar- geting janus kinases and signal transducer and activator of transcription 3 to treat inflammation, fibrosis, and cancer: ratio- nale, progress, and caution. Pharm Rev. 2020; 72:486–526

25. S. Seltzer, Linking ACE2 and angiotensin II to pulmonary immunovascular dysregulation in SARS-CoV-2 infection, Int. J. Infect. Dis. 101; 2020, 42–45

26. M. Mahmudpour, J. Roozbeh, M. Keshavarz, S. Farrokhi, I. Nabipour, COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation, Cytokine 133; 2020, 155151.

27. E. Levy, E. Delvin, V. Marcil, S. Spahis, Can phytotherapy with polyphenols serve as a powerful approach for the prevention and therapy tool of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 319; 2020, E689–E708.

28. P. Bellavite, A. Donzelli, Hesperidin and SARS-CoV-2: new light on the healthy function of citrus fruits, Antioxidants 9; 2020, 742.

29. Park A, Iwasaki A. Type I and type III interferons—induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. Cell Host Microbe. 2020; 27:870–8.

30. 30.Stockinger S, Decker T. STATs and Infection. Landes Biosci. 2013. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6266/.

31. Takaoka A, Mitani Y, Suemori H, Sato M, Yokochi T, Noguchi S, et al. Cross talk between interferon-γ and -α/β signaling components in caveolar membrane domains. Science. 2000; 288:2357–60.

32. Gough DJ, Messina NL, Hii L, Gould JA, Sabapathy K, Robertson APS, et al. Functional crosstalk between type I and II interferon through the regulated expression of STAT1. PLoS Biol. 2010;8: e1000361.

33. Sekimoto T, Imamoto N, Nakajima K, Hirano T, Yoneda Y. Extracellular signal-dependent nuclear import of Stat1 is medi- ated by nuclear pore-targeting complex formation with NPI-1, but not Rch1. EMBO J. 1997;16:7067–77.

34. Toshifumi Matsuyama, Shawn P. Kubli, Steven K. Yoshinaga, Klaus Pfeffer, Tak W. Mak, An aberrant STAT pathway is central to COVID-19, Cell Death & Differentiation https://doi.org/10.1038/s41418-020-00633-7.

35. Yuen C-K, Lam J-Y, Wong W-M, Mak L-F, Wang X, Chu H et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. Emerg Microbes Infect. 2020; 9:1–29.

36. Tsai M-H, Pai L-M, Lee C-K. Fine-tuning of type I interferon response by STAT3. Front Immunol. 2019; 10:1448.

37. Beck-Schimmer B, Schwendener R, Pasch T, Reyes L, Booy C, Schimmer RC. Alveolar macrophages regulate neutrophil recruitment in endotoxin-induced lung injury. Respir Res. 2005; 6:61.

38. Rosmorduc O, Desbois-Mouthon C. Targeting STAT3 in hepatocellular carcinoma: sorafenib again. J Hepatol. 2011; 55:957–9.

39. Lupberger J, Duong FHT, Fofana I, Zona L, Xiao F, Thumann C et al. Epidermal growth factor receptor signaling impairs the antiviral activity of interferon-alpha. Hepatology. 2013; 58:1225–35.

40. Cimmino G, Cirillo P. Tissue factor: newer concepts in thrombosis and its role beyond thrombosis and hemostasis. Cardiovasc Diagn Ther. 2018; 8:581–93

41. Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J, Saito H. Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. Cardiovasc Res. 2005; 66:276–85.3.

42. Chakraborty D, Šumová B, Mallano T, Chen C-W, Distler A, Bergmann C, et al. Activation of STAT3 integrates common profibrotic pathways to promote fibroblast activation and tissue fibrosis. Nat Commun. 2017; 8:1130.

43. Mong MA, Awkal JA, Marik PE. Accelerated hyaluronan concentration as the primary driver of morbidity and mortality in high-risk COVID-19 patients: with therapeutic introduction of an oral hyaluronan inhibitor in the prevention of Induced Hyaluronan Storm Syndrome. Public and Global Health. 2020. https:// doi.org/10.1101/2020.04.19.20071647.

44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395:497–506.

45. N. Roshanravan, F. Seif, A. Ostadrahimi, M. Pouraghaei, S. Ghaffari, Targeting cytokine storm to manage patients with COVID-19: a mini-review, Arch. Med. Res. 51; 2020, 608–612.

46. S.H. Nile, A. Nile, J. Qiu, L. Li, X. Jia, G. Kai, COVID-19: pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons, Cytokine Growth Factor Rev. 53; 2020, 66–70.

47. P. Mendonca, K.F.A. Soliman, Flavonoids activation of the transcription factor Nrf2 as a hypothesis approach for the prevention and modulation of SARS-CoV-2 infection severity, Antioxidants 9; 2020, 659.

48. Y. Tang, J. Liu, D. Zhang, Z. Xu, J. Ji, C. Wen, Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies, Front. Immunol. 11; 2020, 1708.

49. S. Spencer, M.G. Thompson, B. Flannery, et al., Comparison of respiratory specimen collection methods for detection of Influenza virus infection by reverse transcription-PCR: a literature review, J. Clin. Microbiol. 57 (9) (2019), https://doi.org/10.1128/JCM.0002.

50. K.H. Chan, J.S.M. Peiris, W. Lim, et al., Comparison of nasopharyngeal flocked swabs and aspirates for rapid diagnosis of respiratory viruses in children, J. Clin. Virol.: Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 42 (1) (2008) 65e69, https:// doi.org/10.1016/j.jcv.2007.12.003.

51. .F. Yu, L. Yan, N. Wang, et al., Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients, Clin. Infect. Dis.: Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 71 (15); 2020, 793e798, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345.

52. C.K.C. Lai, Z. Chen, G. Lui, et al., Prospective study comparing deep-throat saliva with other respiratory tract specimens in the diagnosis of novel coro- navirus disease (COVID-19), J. Infect. Dis. August 2020, https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa487.

53. F.-X. Lescure, L. Bouadma, D. Nguyen, et al., Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series, Lancet Infect. Dis. 20 (6); 2020, 697e706, https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0.

54. W. Lin, Z. Xie, Y. Li, et al., Association between detectable SARS-COV-2 RNA in anal swabs and disease severity in patients with coronavirus disease 2019, J. Med. Virol. (July 2020), https://doi.org/10.1002/jmv.26307.

55. Li Z, Yi Y, LuoX, et al (2020) Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol, 2020,

56. Huang C, Wang Y, Li X, et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet

57. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 2020, 323:1061. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585

58. LiuWJ, ZhaoM, Liu K, Xu K, Wong G, TanW, Gao GF, Tcell immunity of SARS-CoV: implications for vaccine development against MERS-CoV. Antivir Res, 2017, 137:82–92

59. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, et al. Clinical Characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 52,251 patients with confirmed COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis; 2020.

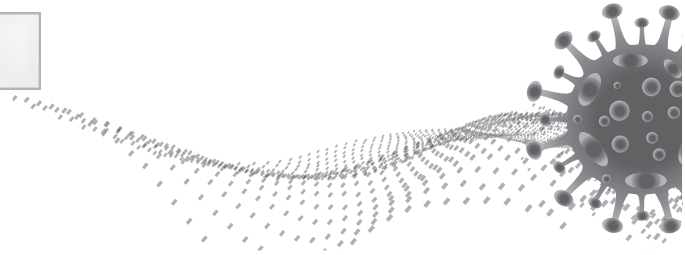
60. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdoum HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a proinflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. Cytokine. 2018;104: 8-13.

61. Hossein-Khannazer N, Shokoohian B, Shpichka A, Aghdaei HA, Timashev P, Vosough M. Novel therapeutic approaches for treatment of COVID-19. J Mol Med (Berl). 2020; 98:789-803.

62. M. Rahmati, M.A. Moosavi, Cytokine-targeted therapy in severely ill COVID-19 patients: options and cautions, Eurasia J. Med. Oncol. 4, 2020, 179–181.

63. W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang, Q. Wang, T. Li, Z. Liu, J. Wang, Y. Qin, X. Zhang, X. Yan, X. Zeng, S. Zhang, The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China, Clin. Immunol. 214, 2020, 108393.

8. BÖLÜM



# POST COVID SÜRECİ VE KANSER

*Uzm. Dr. Gülçin Ertaş[1]*
*1.Radyasyon Onkolojisi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA*

## 1. Kanser Hastalarında COVID-19

Kanser hastaları COVID-19 enfeksiyonuna karşı diğer populasyona göre daha duyarlıdır ve bunun en önemli nedeni tümöre ve kemoterapi, radyoterapi gibi kanser tedavilerine bağlı olarak bağışıklık sistemlerinin zayıflamış olmasıdır.[1-3] Ancak kanser hastaları aynı zamanda sahip oldukları immünite açısından geniş bir yelpazeye de sahiptir. Andrew M. Evans (Rutgers Kanser Enstitüsü) yeni agresif kemoterapi almış ya da 6 ay önce kemik iliği transplantasyonu uygulanmış bir hastanın hala immünosupresif olduğundan ciddi COVID-19 enfeksiyonu geçirme riskinin daha fazla olduğunu, ancak kanser tedavisi yıllar önce tamamlanmış ve immünosupresif olmayan hastalar için aynı riskin söz konusu olmadığını belirtmiştir.

Çin'de yapılan bir retrospektif çalışmaya göre COVID-19 enfeksiyonu geçiren kanser hastalarında görülen başlıca semptomlar ateş, kuru öksürük ve yorgunluktur.[4] Kanser olmayan hastalarda da benzer semptomlar görülmesine rağmen, dispne ve yorgunluk kanser hastalarında daha sık görülebilmektedir.[4-6] Bunun yanı sıra pandeminin erken dönemlerinde 575 hastanedeki hastaları kapsayan bir meta analize göre kanser hastalarında görülen semptomlar diğer hasta popülasyonuna göre daha hızlı bir şekilde gelişebilmektedir (ortanca 13-43 gün).[7]

Özellikle akciğer ya da metastatik akciğer kanseri olan hastalarda dispne ve anoksinin diğer hastalara kıyasla hastalığın daha erken dönemlerinde görülmesi, bu hastalarda kansere bağlı olarak akciğer fonksiyonlarının daha kötü olması ile ilişkilendirilebilir.[4,5] Ayrıca hastalar genellikle immünosupresif olmaları nedeniyle diğer patojenlerle oluşabilecek sekonder akciğer enfeksiyonlarına daha duyarlı olduklarından mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi ihtiyaçları da daha fazla olabilmektedir.[4]

Labaratuvar bulgularında ise kanser hastalarında anemi daha fazla görülmekte olup bu durum hastaların beslenme problemlerinin yanı sıra immünosupresif olmalarının yol açtığı sekonder enfeksiyonlarla ilişkili olabilir.[5,8]

Kanserin türüne bağlı olarak enfeksiyonun seyri ve semptomların derecesi de değişebilmektedir. Örneğin akciğer ya da metastatik akciğer kanseri tanılı hastalarda COVID-19 bulguları daha ağır olabilirken, meme kanserli hastalarda bulgular daha hafif olabilmektedir.[9]

## 2. Post Covid Sendromu Nedir?

Post covid sendromu COVID-19 enfeksiyonu sonrası semptom ve bulguların 12 haftadan daha uzun süre dalgalanmalar şeklinde devam etmesi durumudur. Bu dönemde en sık görülen semptomlar yorgunluk, nefes almada güçlük, öksürük, göğüs ağrısı, kas-eklem ağrıları, çarpıntı, unutkanlık, depresyon ve anksiyetedir. Bu semptomların yanı sıra CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından bazı çoklu organ etkilerinin ve otoimmün problemlerin de COVID-19 akut enfeksiyonu sonrası, haftalar hatta aylar süren post covid süreci boyunca görülebileceği belirtilmiştir.

Kanser tedavisinde kullanılan radyoterapi, kemoterapi gibi tedavilerin bazı yan etkileri post covid döneminde görülen semptomlarla benzerlik göstermektedir. Örneğin meme kanseri nedeniyle kemoterapi almış olan bir hastada görülen halsizlik, dispne gibi bazı yan etkiler post covid semptomlarıyla karıştırılabilir. Yine aynı şekilde meme kanseri nedeniyle hormonoterapi alan bir hastada görülen yaygın kemik ağrıları, post covid sürecinde görülen kemik ağrıları ile karışabilmektedir.

Kanser tanısı olup COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların olası uzun dönem komplikasyonlarını belirlemede almış oldukları tedavinin yanı sıra sahip oldukları kanser tipi de önem taşımaktadır. Örneğin akciğer kanseri nedeniyle pulmoner radyoterapi uygulanan bir hastada tedaviye bağlı akciğer fibrozisi oluşmuşsa COVID-19 enfeksiyonu sonrası pulmoner komplikasyon gelişme riski de artmaktadır.

## 3.Post Covid Semptomları ile Kanser Semptomları Karışabilir mi?

Kanser hastalarında bir diğer önemli konuda kanserin kendisi veya tedaviye bağlı olarak görülen bazı semptomların post covid sürecinde görülen semptomlarla benzer olması nedeniyle bu iki durumun ayırt edilmesinde yaşanan güçlüklerdir. Örneğin kas eklem ağrıları, nefes almada güçlük gibi bazı semptomların hastalar tarafından yanlışlıkla post covid sürecine bağlı etkiler olarak sanılması kanser tanısında gecikme gibi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Bu konuda önemli tecrübeler yaşayan California Üniversitesi'nden Dr. Santosh post covid sendromuna yakalandığını sanan birçok hastaya 'metastatik kanser' tanısı koyduğunu dile getirmektedir.

COVID-19 geçiren beyin tümörlü hastalarda ise enfeksiyon iyileştikten sonraki post covid sürecinde baş ağrısı, unutkanlık gibi semptomların tekrar ortaya çıkması tümör nüksünü taklit edebilmektedir. Bu gibi durumlarla karşı karşıya kalınmaması için kanser hastalarının COVID-19 aşılarını ve kanser hastalığı ile ilgili rutin kontrollerini düzenli olarak yaptırmaları büyük önem taşımaktadır.

## 4. Uzamış Post Covid Süreci Kanseri Tetikler mi?

Kansere yol açabilecek bazı viral enfeksiyonların var olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, dünya çapında %9,9 oranında kanserin viral ajanlardan kaynaklandığını bildirmiştir. Örneğin, serviks kanserlerinin yaklaşık %70'i HPV (Human Papilloma Virüs) enfeksiyonundan kaynaklanırken, karaciğer kanserleri hepatit B ve hepatit C virüsünden kaynaklanabilir. Lenfomalar ve nazofarenks kanserleri Epstein Barr virüsü ile bağlantılıdır.

Kanser hastalarının SARS-Covid-2 virüsüne karsı daha duyarlı oldukları ve enfeksiyonun bu hastalarda daha ciddi seyrettiği kabul gören bir görüştür. Ancak daha önce bilinen bir kanser öyküsü olan ya da olmayan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu ve uzamış post covid sendromunun yeni kanser gelişimine ya da var olan kanserin nüksüne zemin hazırlayıp hazırlamadığı tartışılan bir konudur. Haziran 2021'de yayınlanan bir makalede COVID-19 enfeksiyonunun onkojenik yolakları modüle etmesi ve kronik düşük gradinflamasyonu ve buna sekonder doku hasarını aktive etmesinden yola çıkılarak bu konu araştırılmıştır.[10]

Akut COVID-19 sürecinde ciddi seyreden vakalarda sitokin fırtınası, çoklu organ hasarı ve T hücre cevabında oluşan bozukluk ön plana çıkmaktadır. COVID-19 ve kanser uygunsuz T hücre cevabı nedeniyle de birbirine benzer görünmektedir. Öncül inflamatuvar sitokinler, interferonlar nedeniyle konakçıda oluşan aşırı immün yanıt ve buna bağlı olarak oluşan sitokin fırtınası COVID-19 enfeksiyonu immünopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Kanser oluşumunda ve progresyonunda ise hasta olan kişinin immün cevabı anahtar noktalardan biridir. COVID-19 enfeksiyonuna karşı gelişen immün cevabı düzenleyen IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF–alfa gibi proinflamatuvar sitokinler aynı zamanda tümörogeneziste de önemli rol oynarlar.[11] Uzamış post covid sürecinde ise devam eden düşük dereceli inflamasyon ve buna bağlı olarak oluşan doku hasarının kanser oluşumunu ve nükslerini artırabileceği düşünülmektedir.[10,12] Ayrıca bu süreçte oluşan organ hasarları da yeniden inflamasyon oluşumunu tetikleyerek bir kısır döngü meydana getirmektedir.

Malign transformasyonda bir diğer etken ise hipoksi ve hipoksik mikro çevredir. Enfeksiyona sekonder olarak vücutta oluşan inflamasyon ya da virüsün indüklediği ACE (anjiotensin dönüştürücü enzim) azlığının oksidatif strese yol açtığı düşünülmektedir.[13-15] Post covid sürecinde olduğu gibi devam etmekte olan kronik inflamasyon ve hipoksi zamanla DNA hasarı ve karsinogenezise yol açabilir.[16,17] Ayrıca hipoksik mikroçevre tümör hücrelerinin invazyonu ve metastazını kolaylaştıran liziloxidase'ın (LOX) vücutta artışına da neden olmaktadır.[18] İkinci bir mekanizma ise SARS-Cov-2 virüsünün insan genomuna yerleşerek kanser oluşumuna yol açabileceği şeklindedir. Virüsün S (spike) proteini konak hücrenin ACE-2 reseptörüne bağlanır ve oluşan bu kompleks konak -2 transmembran serin proteaz (TMPRSS-2) enzimi tarafından proteolitik işleme tabi tutularak virüsün hücreye girişi gerçekleşir. Özellikle tip 2 alveolar epitelyum hücrelerinden salınan ACE-2, SARS-Cov-2 virüsünün insan hücrelerine giriş reseptörü olarak kabul edilmektedir.[19] Viral genom entegrasyonunun %3,4 gibi düşük bir oranı gen kodlama alanı tarafından tanınmaktadır.[20] SARS-Cov-2 virüsü hücre içine girdikten sonra viral polimeraz aracılığı ile virüs replikasyonu gerçekleşir. Replikasyon işlemi solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşir.

Bazı araştırmacılar tarafından SARS-Cov-2 virüsünün insan genomuna entegrasyonu kabul gören bir görüş olmamakla birlikte Dai ve arkadaşları (2020) ve Zhang ve arkadaşlarının çalışmalarında SARS-Cov-2 RNA'sının insan genomuyla birleşmesiyle ilgili bazı hipotezler ileri sürülmüştür.[5,21] Bu hipotezlerin dayanak noktası ise post covid döneminde virüsün uzamış RNA atılımı (shedding) ve akut enfeksiyon sürecinde saptanan pozitif PCR (ReverseTranscriptionPolymeraseChainReaction) testinden 60 gün sonra enfeksiyon bulgusu olmayan kişilerde PCR testinin tekrar pozitif olarak saptanmasıdır.[5]

## 5.Toraks Tomografisi ve Kanser Riskinde Artış

Solunum yetmezliği ve öksürük gibi semptomları olan hastalarda toraks tomografisi COVID-19 pnömonisinin tespiti için diagnostik açıdan tercih edilen bir yöntemdir.[22] Uzamış post covid sürecinde ya da enfeksiyonun akut dönemlerinde semptomların devam ettiği hastalarda tekrar edilen birden fazla tomografi çekimleri nedeniyle özellikle genç hastalarda geç dönemde iyonize radyasyona sekonder kanser gelişim riski bulunmaktadır (meme kanseri, mesane kanseri vs.).[23] Ancak nefes darlığı, öksürük gibi solunum enfeksiyonu bulguları olan hastalarda tanısal amaçla çekilen toraks tomografilerinde tesadüfen yakalanmış olan erken evre akciğer kanseri hastaları da bulunmakta, bu durum var olan kanserin erken dönemde yakalanmasına fırsat oluşturmaktadır. Zira akciğer kanseri asemptomatik hastalarda hastalık belirti vermediğinden genellikle ileri evrelerde yakalanmakta, dolayısıyla da küratif tedavi şansı azalmaktadır.

## 6. COVID-19 Enfeksiyonundan En Çok Etkilenen Kanser Türleri Hangileridir?

Kemik iliği nakli yapılmış hastalar ile lösemi, lenfoma, myeloma gibi hematolojik kanseri olup yeni tanı almış hastalarda COVID-19 enfeksiyonu daha ağır geçmekte olup enfeksiyon sonrası post covid süreci de daha uzun süreli olmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu alt solunum sisteminde önemli hasarlara yol açtığından akciğer kanseri nedeniyle tedavi görmüş olan hastalarda da kansere ve tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle post covid süreci daha uzun sürmekte, bu süreçte enfeksiyona bağlı sekeller daha fazla görülebilmektedir.

Chai C. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çok merkezli bir cohort çalışmasında kanser tanısı olup COVID-19 enfeksiyonu geçiren 166 hasta, kanser tanısı olmayıp COVID-19 geçiren 498 hasta ve COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyip kanser tanısı olan 498 hasta ile karşılaştırılmıştır.[24] Çalışmada en sık görülen kanser akciğer kanseri (%15, 25/166) olup, 2. sırada meme kanseri (%11, 19/166), 3. sırada kolon kanseri (%11, 18/166) gelmekteydi. Kanser ve COVID-19 tanısı olan hastalarda median 11,2 aylık post covid sürecinde hastaların %23'ü en azından bir semptoma sahipken, öksürük (%9) ve dispne en sık görülen semptomlardı. Mortalite oranları bakımından hematolojik, nazofarengeal, gastrointestinal sistem ve akciğer kanserli hastalar yüksek risk grubunda bulunurken (%44'e %9, $p<0,001$); genitoüriner, kadın genital, meme ve tiroid tümörleri orta risk grubunda bulundu. Çalışmada farklı tümör tiplerinde farklı COVID-19 etkileri gözlenmekle birlikte COVID-19 enfeksiyonu geçiren kanser hastalarında uzun dönem mortalite oranları enfeksiyonu geçirmeyen kanser hastaları ile benzerdi.

## 7. Post Covid Süreci ve Akciğer Kanseri

İlk olarak Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019' da başlayıp tüm dünyayı etkisi altına alan SARS-Cov-2 virüsünün klinik yelpazesi oldukça geniş olup asemptomatik enfeksiyondan, hafif dereceli üst solunum yolu enfeksiyonuna, respiratuvar yetmezlik hatta ölümle sonuçlanan ciddi viral pnomoniye kadar değişkenlik gösterebilmektedir.[25] Virüsün yarattığı enfeksiyondan en çok etkilenen organlardan birisi akciğerlerdir. Virüsün enfekte solunum yolu hücrelerini hasarlandırması, aşırı immün yanıta ve sitokin salınımına neden olmaktadır. Akciğer alveolar epitelinde yaygın immün komponent varlığı, sitokin fırtınası için risk oluşturmaktadır. Hastalarda akut dönemde COVID-19 pnömonisi görülürken, post covid sürecinde ise nefes darlığı, öksürük gibi bazı semptomların, hatta radyolojik bulguların haftalar hatta aylar boyunca varlığını sürdürdüğü gözlenmiştir.[26] Ayrıca post covid sürecinde takipte bazı hastalarda akciğer kanseri gelişimini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır.[27]

Akciğer kanseri hastalarının genellikle ileri yaşta olması yanı sıra kemoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik ilaç tedavilerine bağlı olarak immünosupresif olmaları nedeniyle COVID-19 enfeksiyonuna duyarlılıkları oldukça yüksektir. Bu hastalarda sigara içimine bağlı akciğer hasarı, ileri yaş, önemli kardiyovasküler ve respiratuar komorbiditelerin varlığı COVID-19 enfeksiyonunun ağır geçirilmesinde önemli olan risk faktörlerini oluşturmaktadır.[28,29]

Bellan M ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir prospektif çalışmada COVID-19 pnömonisi nedeniyle tedavi görüp hastaneden taburcu olan 238 hasta 12 aylık post covid döneminde takip edilmişlerdir.[26] Bu hastalarda akciğer fonksiyon testinde ciddi bozukluk saptanan hasta sayısı 20'dir (%10,2). Hastaneden taburcu olduktan sonraki 4-12 aylık post covid sürecinde motor fonksiyonlarda düzelme olurken, solunum fonksiyonlarında bu iyileşme saptanmamış olup, kadın cinsiyet, hipertansiyon varlığı, kronik böbrek hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının olması kötü prognostik faktörler olarak gösterilmiştir.

Akciğer kanserli hastalarda akut enfeksiyon dönemi sonrası post covid döneminde PCR testinde pozitiflik devam eden hastalar da bulunmaktadır. Ferrari A. ve arkadaşlarının çalışmasında, akut COVID-19 ve iyileşme dönemi sonrası nazofarengeal sürüntüde PCR pozitifliği devam eden küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastadan bahsedilmektedir. Post covid döneminde bazı hastalarda PCR pozitifliği devam etmekte olup bu durumun her zaman aktif enfeksiyon varlığını gösterip göstermediği net değildir. Bu hastada trakeaya bası oluşturan kitle nedeniyle planlanmış olan palyatif amaçlı radyoterapi, PCR testinin negatif olması beklendiğinden, 2 ay boyunca ertelenmiştir.[30]

Sagidov A. ve arkadaşlarının çalışmasında ciddi semptomatik COVID-19 enfeksiyonu geçiren 1215 hasta post covid sürecinde akut enfeksiyondan 3-6-12 ay sonra toraks tomografisi ile takip edilmişlerdir. Takip sürecinde hastaların 59'unda (%4,9) akciğer kanseri saptanmıştır.[27] Bu çalışmada akciğer kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, akut akciğer enfeksiyonu sırasında belirgin lenfopeni ve KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) varlığı olarak bulunmuştur. Çalışmada akciğer kanseri gelişimi enfeksiyondan 6 ay sonraki post covid süreci ile kıyaslandığında enfeksiyondan 3 ay sonraki dönemde daha fazlaydı ($p<0,002$). Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) olup gerilemeyen-masif akciğer fibrozisi ve sigara öyküsü olan hastalarda kanser gelişimi daha yüksek orandaydı. Çalışmada en çok görülen histolojik alt tip adenokarsinomla kıyaslandığında skuamöz hücreli karsinom olarak bildirilmiştir ($p<0,006$).

## 8. Post Covid Süreci ve Hematolojik Maligniteler

Hematolojik maligniteler kemik iliği kök hücrelerinde ya da lenfomalarda olduğu gibi lenfositlerin gelişim basamaklarında meydana gelen bazı mutasyonal değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır. Kanser hücreleri kemik iliği ve lenfoid dokuya infiltre olurken immün sistemde de fonksiyonel yetmezlik ortaya çıkmaktadır. Hem bu durum hem de hastaların almış oldukları kemoterapi ve hedefe yönelik ilaç tedavilerine bağlı olarak immün sistemleri zayıflamış olduğundan bu hastalar COVID-19 enfeksiyonuna karşı riskli bir grubu oluşturmaktadır.

Virüslere karşı gelişen antikorların trombosit membran glikoproteinlerine karşı reaksiyon vermesi, virüslere bağlı immün trombositopenilerin temelini oluşturmaktadır. Akut lösemi, lenfoma ve multipl myeloma gibi hematolojik malignitelerde, tümör hücrelerinden kaynaklanan prokoagulanlar ve enflamatuar sitokinlerin yanı sıra tedavide uygulanan kemoterapi ajanları ve immünoterapiler nedeniyle de tromboz riski de artmaktadır. Ancak bu hastalarda artmış tromboz riskine rağmen, eşlik eden trombositopeniye bağlı olarak artan kanama riski nedeniyle antikoagülan tedavi kararı da zor olmaktadır.

Uzamış post covid süreci ise lenfoma tanılı hastalarda daha yaygın olarak görülmektedir. Dr. Caroline Besson, MD, (Centre Hospitalier de Versailles) hastanede tedavi gören B hücreli Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda post covid sendromunun daha çok görüldüğünü dile getirmiştir.[31] Mart-Nisan 2020 tarihlerinde Fransa'da 16 hastaneye COVID-19 nedeniyle başvurmuş olan 111 hastanın incelendiği çalışmada, hastaların neredeyse üçte biri kadarının (%29) uzamış COVID-19 enfeksiyonu geçirdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada inatçı COVID-19, ilk iyileşme sonrası tekrar hastaneye yatış olması ya da 30 günden fazla hastanede kalınmasını gerektiren durumlar için tanımlandı. Çok değişkenli analizde ileri yaş (≥70), birden fazla komorbiditeye sahip olma, 12 ay içinde anti-CD20 monoklonal antikor tedavisi alınması ve nüksetmiş / tedaviye dirençli lenfoma varlığı uzun süreli hastaneye yatışla ilişkili anlamlı anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Dr. Besson, bu durumun anti-CD20 tedavisi alan hastalarda oluşan B hücre aplazisi ve COVID-19 aşı yanıtını bozabilecek, fonksiyonunu yitirmiş bağışıklık yanıtından kaynaklanmış olabileceğini belirtti.

COVID-19 için inkübasyon süresi ortalama 5,2 gündür ve virüs saçılımı asemptomatik dönemde başlayıp ilerleyen dönemlerde artarak devam etmektedir. Viral yük en fazla alt solunum yollarında olup balgam örneklerinde %69'luk bir pozitiflik oranı vardır. Ancak SARS-Cov-2 RNA'sı klinik bulgular düzeldikten sonra bir süre daha tespit edilmeye devam edilmektedir.

COVID-19 enfeksiyonunda bulaşıcılık asemptomatik dönemde başlayıp, 7-10 gün sonra azalmaya başlar. Fakat uzamış viral atılımdan bahseden çalışmalar da bulunmaktadır.[32,33] Bazı çalışmalarda çok değişkenli analizde başvuru sırasında yüksek ateş olması ve erkek cinsiyetin uzamış viral atılımda etkili prognostik faktörler olduğu belirtilirken,[34,35] Mclntosh K. ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastanın yaşı ve altta yatan bazı hastalıkların viral atılım süresinde etkili olduğu vurgulanmıştır.[36]

COVID-19 enfeksiyonu sonrası lenfoma gibi hematolojik malignitesi olan ya da immünosupresif hastalarda viral atılım uzun süre devam etmektedir[37]. Ülkemizde de bu konu ile ilgili yapılmış olan bazı vaka çalışmaları mevcuttur.[38,39]

Karataş ve arkadaşları otolog kök hücre nakli ve immün (konvalesan) plazma tedavisi alan mix hücreli klasik Hodgkin lenfomalı bir hastada, uzamış viral atılımı gösterdiler.[38] Konvelesan plazma virüsün S proteinine karşı antikor yanıtı oluşturarak etki göstermektedir. COVID-19 tanısında kullanılan PCR testi genelde enfeksiyon başlangıcından 20 gün sonra normale dönerken, bu çalışmada enfeksiyon başlangıcından 74 gün sonra yapılan PCR testi, konvelesan plazma tedavisine rağmen pozitif olarak saptandı.

Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında ise ilk tanıda ve sonrasında relaps dönemleri nedeniyle kemoterapi ve anti-CD20 monoklonal antikor tedavisi alan splenik marginal zone lenfomalı bir hastada uzamış viral atılım gösterildi.[39] İlk tanı sırasında dalak ve kemik iliği tutulumu olan hastaya 6 kür kemo-immunoterapi (rituksimab, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin) uygulanmış olup 1 yıl sonraki ilk relapsta da 6 kür rituksimab-bendamustin tedavisi uygulamıştır. 2019 yılının sonlarında oluşan 2. relapsta ise hastaya rituksimab-ifosfamid, karboplatin, etoposid tedavisi uygulanmıştır. Ocak 2020'de bilateral akciğer tutulumu ile seyreden COVID-19 enfeksiyonunda iyileşme sağlandıktan sonra hastada aralıklı olarak aynı sene içinde 3 kez enfeksiyonun tekrarladığı görüldü. Bu çalışmada relaps ve iyileşme süreçleri ile birlikte aralıklı olmak üzere totalde enfeksiyon başlangıcından 110 gün sonra PCR testi pozitifliği ve viral atılım tespit edildi.

Victoria A ve arkadaşlarının çalışmasında ise asemptomatik kronik lenfositik lösemili bir hastada, konvelesan plazma tedavisi almasına rağmen, COVID-19 enfeksiyonun başlangıcındaki pozitif PCR testinden 105 gün sonra yapılan PCR testinde pozitiflik saptanmıştır.[40]

Ancak PCR pozitifliği immünosupresif hastalarda her zaman aktif enfeksiyon varlığını göstermez ve bu hastalarda mümkünse viral kültür yapılmalıdır. Viral kültür işleminin yüksek oranda canlı virüs içermesi nedeniyle bu konuda deneyimli personel tarafından yüksek güvenlik düzeyi ile yapılması önerilmektedir.

## 9. Post Covid Süreci ve Beyin Tümörleri

SARS-Cov-2 virüsü ile enfekte hava yolları ve akciğerden hematojen yolla yayılım olurken, sistemik enflamasyon nedeniyle koruyucu kan-beyin bariyerinde meydana gelen geçirgenlik artışı da beyin dokusuna yayılımı kolaylaştırmaktadır. Bazı otopsi ve hayvan çalışmaları virüsün santral sinir sistemine ulaşarak nöroinflamasyona neden olduğunu göstermiştir.[41,42] SARS-Cov-2 virüsünün neden olduğu epitel hasarı ve bariyer sızıntısı nedeniyle sirküle kandaki sitokinlerin ve immün hücrelerin girişi nöroinflamasyona yol açmaktadır.

Dr. Pravin George (Cleveland Clinic) virüsten en çok etkilenen organ olan akciğerlerin fonksiyonunu yitirmesine bağlı olarak beyin dokusuna yeterli oksijenin ulaşamaması nedeniyle beyinde hipoksik-iskemik hasar oluştuğunu dile getirmiştir. Hipoksik-iskemik hasar ise geçici bilinç bulanıklığı, odaklanma ve algılama sorunları ile karakterize 'deliryum' dediğimiz tabloya yol açmaktadır. ACE-2 reseptörlerinin vücutta yağ dokusunda yüksek oranda bulunmasından ötürü özellikle obez hastalarda, yaşlılarda ve respiratuar hastalıkları olan insanlarda risk daha fazla olabilmektedir. Virüse karşı vücutta oluşan aşırı immün yanıt ise kanda pıhtılaşma faktörlerini artırarak beyin damarlarında tıkanıklık sonucu felce neden olmaktadır.

Baş ağrısı COVID-19 enfeksiyonunda yaygın olarak görülen bir semptom olup Lippi ve arkadaşlarının derlemesinde görülme oranı %6,5-40 arasındadır.[43] Klinik olarak yeni başlangıç gösteren, orta-ciddi düzeyde, özellikle temporoparietal alanda bazende alın ya da periorbital alanda bilateral pulsatil ağrı şeklinde kendini göstermektedir. Patofizyolojisinde enfeksiyona sekonder olarak salınan sitokinlerin ve hipoksinin yanı sıra nazal kavitedeki trigeminal sinir sonlanımlarının direkt virüs tarafından invazyonu ve aktivasyonunun etkili olabileceği düşünülmektedir.[44]

Enfeksiyon iyileştikten sonraki post covid sürecinde dikkat azlığı, uykusuzluk, baş ağrısı ve unutkanlık gibi birtakım semptomlar bazı hastalarda uzun süre devam etmektedir. Groff ve arkadaşları tarafından yapılan ve Pubmed, Scopus, Dünya Sağlı Örgütü veri tabanı ve Corona Merkez veri tabanının Aralık 2019- Mart 2021 tarihli verilerini inceleyen sistematik derlemede çocuk ve yetişkin hastalardaki post covid sekelleri bildirilmiştir.[45] Bu derlemede post covid sekeli gelişen hastalardaki ortalama yaş 54,5'ti ve erkek hastalar daha fazlaydı. Hastaların %79'u akut dönemde enfeksiyonu hastanede geçirmişti. En azından bir post covid sekeli olan hasta oranı 1 aylık süreçte %54, 2-5 aylık süreçte %55, ≥ 6 aylık post covid sürecinde ise %54'tü. Post covid sekellerinin yarısından fazlası iyileşmeden sonraki 6 aylık dönemde görülmüştü. En çok görülen nörolojik ve mental bozukluklar konsantrasyon güçlüğü (median 23,8) ve yaygın anksiyete bozukluğuydu (median % 29,6).

Başağrısı görülen ortanca hasta oranı %8,7'di. En sık görülen nörokognutif bozukluklar olan konsantrasyon güçlüğü %23,8, hafıza sorunları %18,6 ve bilişsel bozukluk %17,1 oranındaydı. Koku kaybı virüsün olfaktor sinir (1. kranial sinir); tat kaybı fasiyal (7. kranial sinir), glossofarengeal (9. kranial sinir) ve vagalsinir (10. kranial sinir) tutulumundan kaynaklandığı için nörolojik semptomlara dahil edilerek anlatılmıştı. Derlemede inatçı, uzun süreli tat ve koku kaybı sırasıyla median %11 ve %13 düzeyindeydi.

Post covid semptomları ile tümör semptomları benzerlik gösterdiğinden bazen bu iki durumun ayırt edilmesinde sorun yaşanmaktadır. Örneğin beyin tümörlü hastalarda post covid sürecinde başağrısı, unutkanlık gibi bazı tümör benzeri semptomların tekrarlıyor olması tümör nüksü ile karışabilmektedir. Bu gibi durumlarda beyin MR gibi kontrol tetkiklerinin yapılarak tanı konması gerekebilmektedir. Bazen de kanser tanısı olmayan hastalar başağrısı, konsantrasyon güçlüğü, unutkanlık gibi post covid sekelleri nedeniyle tümör zannedilerek hastaneye başvurmaktadır.

Hipoksik-iskemik kökenli post covid sekellerinde ise beyinde oluşan bazı hasarlar geri dönüşümsüz olabildiği gibi felç, damar tıkanıklığı gibi durumlarda iyileşme uzun süre alabilmekte, bu süreç aylar hatta yıllar bile sürebilmektedir. Bu durum yeni tanı konmuş ya da hastalığı nüks eden beyin tümörlü hastalarda cerrahi, radyoterapi, kemoterapi gibi tedavi süreçlerinde aksamalara neden olmaktadır.

## 10.Kanser Hastalarında COVID-19 Sürecinde Teletıp

Pandemi sürecinde enfeksiyon riskleri nedeniyle hastaların hastaneye başvurmaktan kaçınmaları, mamografi gibi bazı tarama programları ve görüntüleme yöntemlerinde azalmaya yol açarak kanserin erken evrede tespitini zorlaştırmıştır. Buna karşılık bazı hastaların semptomatik olduğu halde hastane başvurularını geciktirmeleri ise ileri evre metastatik kanser tanısında önemli bir artışa yol açmıştır. İlgün A.S. ve arkadaşlarının çalışmasında COVID-19 pandemisi dönemindeki Mart 2020-Mart 2021 tarihleri arasında hastaneye başvuran, invaziv meme kanserli 176 (%46) hastanın demografik, patolojik ve klinik özellikleri; pandemi öncesindeki Mart 2019-Mart 2020 tarihleri arasında hastaneye başvuran 206 (%54) hastanın özellikleri ile karşılaştırıldı.[46] Bu çalışmada COVID-19 pandemisi döneminde hastaneye başvuran hasta sayısında neredeyse %15'lik bir azalma saptandı. Tanı anında metastatik invaziv meme kanserli hasta oranıise COVID-19 pandemisi döneminde hastaneye başvuran hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı ölçüde yüksekti (p=0.009).

Kemoterapi, immünoterapi ile kıyaslandığında radyoterapide total vücut ışınlaması gibi geniş alan tedavileri dışında immünosüpresif etki daha düşük düzeydedir. Ancak uzun süreli bir tedavi olan radyoterapi devam ederken ya da tedaviye başlamadan önce hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun saptanması, planlanan tedavi tarihinde gecikmeye ya da tedaviye bir süre ara verilmesine neden olmuştur.[47]

COVID-19 pandemi sürecinde, kanser hastalarını enfeksiyonun risklerinden korumak için hastanede kalış sürelerini kısaltmak amacıyla radyoterapi kliniklerinde daha kısa süreli hipofraksiyone radyoterapi şemaları tedavide tercih edilmiştir.[48] Ayrıca yüksek grad glial tümörler baş-boyun tümörleri, gastrointestinal tümörler gibi hızlı progresyon gösteren tümörler ya da spinal bası,vena kava superior sendromu gibi acil palyasyon ihtiyacı olan hastalar dışında tedaviye başlama zamanı bir süre ertelenmiştir.

Teşhis, tedavi ve takipte yaşanan tüm bu olumsuzluklar nedeniyle kanser hastalarında teletıp sistemlerinin kullanılması gündeme gelmiştir.COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda akut dönemde ve semptomların devam ettiği post covid sürecinde sahip oldukları kanserin tedavi süreçleri ile ilgili bazı yan etkilerin tedavisi ve uzun dönem takipleri internet ya da videolu-videosuz telefon görüşmeleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Böylelikle hastaların hastane ortamında başka hastalar ve sağlık personeli ile teması ve enfeksiyonun yayılımını azaltmak amaçlanmıştır.

Teletıp salgın ya da farklı nedenlerden ötürü hastaneye ulaşımda güçlük yaşanan durumlarda hastalıkların teşhis, tedavi ve takibi için bilgisayar, kablosuz iletişim cihazları ya da videolu iletişim sistemlerinin kullanılmasıdır. COVID-19 pandemi sürecinde ülkemizde de özellikle tedavinin uzun süreli olduğu Radyasyon Onkolojisi kliniklerinde teletıp sistemi yaygın olarak kullanılmıştır.

Orazem M. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada post covid sürecinde Ljubljona Onkoloji Enstitüsü Radyasyon Onkolojısi Kliniği'nde 468 kanser hastası ve 101 doktorla görüşülerek pandemi süresince katılımcıların teletıp sistemi hakkındaki görüşleri sorgulandı.[49] Çalışmaya katılan hastaların %30,6'sı teletıp sisteminin daha yaygın kullanılmasına ilgi duyduklarını belirtirken, %23,3'ü ise kullanmaya başlayabileceğini ifade etmiştir. Radyasyon onkologlarının ise %60'ı teletıp sistemlerini daha sık kullanmaya sıcak baktıklarını, %14'ü geçmişte bu tür uygulamaları kullandıklarını ifade etmişlerdir. Radyoterapi uygulanan hastaların %59,9'u radyoterapi süresince, %63'ü ise tedavi tamamlandıktan sonraki süreçte video görüşmelerinin kullanılmasının önemli katkıları olacağını söylemiştir. Radyasyon onkologlarının ise %61,1'i tedavi devam ederken, %63,9'u radyoterapi tamamlandıktan sonraki izlem süresince videolu arama yöntemiyle yapılan danışmaların son derece yararlı olacağını dile getirmiştir.

Sonuç olarak enfeksiyonun akut dönemi ve semptomların devam ettiği post covid sürecinde hasta takibi ve konsultasyon süreçlerinde teletıp sistemlerinin yaygın olarak kullanılması; hem tedavi ve takiplerin aksamaması hem de hastaların hastaneye gelişlerini azaltarak enfeksiyonun yayılımının azaltılmasında önemli bir rol oynamıştır.

## 11.Kanser Hastaları ve Aşılama

Ciddi COVID-19 semptomları olan ve enfeksiyonu hastanede yatarak geçiren kanser hastalarında, post covid süreci de uzun sürmekte ve daha fazla sekel görülmektedir. Enfeksiyona bağlı sekel oluşumu, kemoterapi-immünoterapi, radyoterapi gibi tedavilerin aksamasına bazen de durdurulmasına yol açarak kanser hastalarında tedavinin etkinliğini ve sağkalım süreçlerini olumsuz olarak etkileyebilmektedir.

Cortellini A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçiren 1557 kanser hastasında ortanca 128 gün (113-148 gün) olan izlem sürecinde sekel olan hasta oranı %15 olarak bildirilmiştir.[50] Çalışmada respiratuvar semptomlar (%49,6) en fazla görülürken, yorgunluk %41 oranında gözlendi. İnatçı COVID-19 semptomları erkek hastalarda (p=0,04), ≥65 yaş hastalarda (p=0,048), ≥2 komorbidite varlığında (p=0,0006) ve sigara öyküsü olan hastalarda (p=0,0004) daha fazla görülmüştü. Hastaların COVID-19 enfeksiyonunu hastanede yatarak geçirmeleri (p< 0,0001), komplike hastalık varlığı (p<0,0001) ve COVID-19 tedavisi (p=0.0002) sekel oluşumunda diğer önemli risk faktörleriydi. Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu sırasında sistemik kemoterapi almakta olan 473 hastadan 62'sinde (%13) tedavi kalıcı olarak kesilmiştir. Tedavinin durdurulmasındaki primer sebepler hastanın performans durumunun kötüleşmesi (%45,1), hastalık progresyonu (%16,1) ve enfeksiyona sekonder olarak oluşan organ fonksiyon bozukluklarıdır. Sistemik kemoterapi sırasında ise hastane ortamından kaçınma (%40), immünosupresyon oluşumunu engellemek (%57,3) ve tedaviye bağlı toksik etkiler (%20.3) nedeniyle bazı düzenlemelere gidilmiştir. Çok değişkenli analizde kalıcı tedavi sonlandırmaları mortalite riskinde artış ile birliktedir (HR 4,2, %95 CI: 1.62-10.7). Tedavinin sonlandırılması mortalite oranlarını artırırken, yapılan sistemik kemoterapi düzenlemeleri tedavi sonuçlarının korunmasında güvenilir olarak değerlendirilmiştir.

Kanser hastalarının, tedavi süreçlerinin aksaması ya da sonlandırılması gibi olumsuz durumlardan etkilenmemesi için maske takılması, sosyal mesafeye dikkat edilmesi gibi enfeksiyondan korunma yöntemlerinin yanı sıra aşılarını düzenli olarak yaptırmaları büyük önem taşımaktadır. Bugüne kadar yapılmış olan aşı çalışmalarında, immün sistemi baskılayıcı tedavi alan hastalarda zamanlamaya dikkat edilerek yapılması koşuluyla, aşılamanın sağladığı yararların risklerinden daha fazla olduğu kabul gören bir görüştür.[51] Aktif kanseri olan ya da geçirilmiş kanser öyküsü olan hastalarda aşıya karşı ciddi alerjik reaksiyon-anaflaksi olmadığı sürece aşılamanın düzenli olarak yapılması önerilmektedir.

İmmunosüpresif sistemik tedavi alan kanser hastalarında 2 doz mRNA aşısı yapılmışsa 3. doz mRNA aşısının 2. dozdan en az 28 gün sonra yapılması önerilir. WU J.T. ve arkadaşlarının çalışmasında 2. doz aşıdan 2 hafta sonra yapılan değerlendirmede aşının enfeksiyonu önlemedeki etkinlik oranı %58 olarak bildirilmiştir.[52]

Kanser hastalarında aşının yapılması kadar zamanlaması da önemlidir. Zira aktif kemoterapi alan veya kemik iliği nakli yapılan hastalarda kan tablosu normale döndükten sonra aşılamanın yapılması önerilmektedir. Aynı şekilde anti-B hücre monoklonal antikor tedavisi alan hastalarda immün baskılanma ihtimali nedeniyle aşı cevabı düşük olacağından tedaviden birkaç hafta sonra aşılamanın yapılması tavsiye edilmektedir. Tirozinkinaz inhibitöleri ya da trastuzumab gibi monoklonal antikor tedavisi alan hastalarda bu ilaçlar direkt olarak immünosüpresyona yol açmamakta fakat T hücre aktivasyonu üzerinde istenmeyen inhibitör etkileri bulunmaktadır.Ancak hedefe yönelik ilaçları kullanan hastalar üzerinde influanze aşısının etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda, ilaçların aşının enfeksiyondan koruyucu etkisini azaltıcı etkilerinin olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla bu ilaçların COVID-19 aşısının etkinliği üzerindede genel olarak olumsuz bir etkilerinin olabileceği düşünülmemektedir.[51]

Kök hücre nakli öncesi kemik iliği supresyonunu sağlamak için yapılan total vücut ışınlaması (TBI) ya da total lenf nodu ışınlaması gibi geniş alan tedaviler dışında radyoterapiye bağlı immünsupresif etki daha düşük düzeydedir. Genel olarak radyoterapi almakta olan kanser hastalarında COVID-19 aşısı sonrası oluşan koruyucu immün cevabın yeterli düzeyde olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak aktif tedavi alan ya da daha önceden kanser öyküsü olan hastalarda aşılamanın düzenli olarak yapılması büyük önem taşımaktadır. Aşıların uzun dönem etkinliği ve uygulanan kanser tedavisinin türü ile ilgili çalışmalar ise halen devam etmektedir.

## 12.Sonuç

Kanser hastaları tümöre ve kemoterapi, immünoterapi gibi tedavilere bağlı olarak immünosüpresif olduklarından COVID-19 enfeksiyonuna karşı duyarlılıkları yüksek olan bir grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda akut dönemde dispne gibi solunum problemleri özellikle primer ya da metastatik akciğer kanseri tanısı olan hastalarda daha hızlı gelişebilmekte, enfeksiyonu akut dönemde hastaneye yatırılarak geçiren hastalarda post covid süreci de uzun sürmekte ve daha fazla sekel görülmektedir. Lösemi, lenfoma gibi hematolojik malignitesi olan hastalarda ise özellikle anti-CD 20 gibi monoklonalantikor tedavisi alan grupta uzamış viral atılım ön plana çıkmaktadır.

Kanser hastalarında görülen bir diğer önemli sorun, kanser semptomları ile post covid semptomları benzerlik gösterdiğinden bu iki durumun ayırt edilmesinde yaşanan güçlüklerdir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren kanser hastalarında post covid sürecinde görülen kemik ağrısı, halsizlik, başağrısı, unutkanlık vs. gibi semptomların var olan tümör nüksünü maskelememesi için hastaların bu süreçte kontrollerini düzenli olarak yaptırmaları büyük önem taşımaktadır.

COVID-19 pandemi sürecinde hastaların enfeksiyon riski ve izolasyon korkusu nedeniyle hastaneye başvurularının azalması ve tarama programlarına katılmamaları ileri evrede tanı konulan ve tanı anında metastatik olan kanser oranlarında önemli bir artışa yol açmıştır. Dolayısıyla kanserin erken evrede tespit edilmesi ve küratif tedavi şansının kullanılabilmesi için pandemi süreçlerinde mamografi, servikal smear gibi tarama yöntemlerinin ihmal edilmemesi, özellikle semptomatik olan hastaların hastaneye başvurularını geciktirmemeleri büyük önem taşımaktadır.

Pandemi döneminde tedavi süreçlerinde cerrahi kliniklerinde elektif amaçla yapılan cerrahi işlemler ertelenirken, sistemik kemoterapi alan hastalarda immunosupresif etki nedeniyle birtakım düzenlemeler yapılmıştır. Radyasyon onkolojisi kiniklerinde ise hastaların hastanede kalış sürelerini kısaltmak amacıyla kısa süreli hipofraksiyone tedavi şemaları daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hastaların aktif kanser tedavisi devam ederken COVID-19 enfeksiyonu geçirmeleri, özellikle enfeksiyonu hastaneye yatarak geçiren ağır vakalarda, semptomların post covid sürecinde de devam etmesi nedeniyle tedavi süreçlerinde önemli aksamalara yol açmıştır.

Hasta takibinde ise akut enfeksiyon dönemi ve semptomların devam ettiği post covid süreçlerinde kanser hastalarının tedaviye sekonder yan etki takibi ve rutin kontrollerinde videolu ve videosuz telefon görüşmeleri gibi teletıp sistemlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır.

Akut COVID-19 süreci ve sonrasında yaşanan post covid sürecinde kemoterapi, immunoterapi, radyoterapi gibi tedavi süreçlerinin aksamaması için enfeksiyondan korunma ve aşılama, kanser hastalarında ön plana çıkan konulardır. Yararları risklerinden daha fazla olduğu için kanser hastalarında aşılamanın yapılması önemlidir. Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alan hastalarda aşıların etkinliği açısından zamanlamaya dikkat edilerek yapılması önerilmektedir. Aşıların uzun süreli etkinliği ve kanserin türü ile ilgili devam etmekte olan çalışmalar ilerleyen süreçte kanser hastalarının enfeksiyondan korunma yöntem ve ilkelerine önemli ölçüde ışık tutacaktır.

## Kaynaklar


1. Li J-Y, Duan X-F, Wang L-P, Xu Y-J, Huang L, Zhang T-F, et al. Selectivedepletion of regulatory T cellsubsetsbydocetaxeltreatment in patientswithnonsmallcelllungcancer. J ImmunolRes. 2014;2014:286170.
2. Longbottom ER, Torrance HDT, Owen HC, Fragkou PC, Hinds CJ, Pearse RM, et al. Features of postoperativeimmunesuppressionarereversiblewith interferon gamma andindependent of interleukin-6 pathways. AnnSurg. 2016;264:370–7.
3. Sica A, Massarotti M. Myeloidsuppressorcells in cancerandautoimmunity. J Autoimmun. 2017;85:117–25.
4. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinicalcharacteristics of COVID-19 -infected cancerpatients: a retrospectivecasestudy in threehospitalswithinWuhan, China. AnnOncol. 2020;31:894–901.
5. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patientswithcancerappearmorevulnerableto SARS-COV-2: a multicenterstudyduringthe COVID-19 outbreak. CancerDiscov. 2020;10:783–91.
6. Yang F, Shi S, Zhu J, Shi J, Dai K, Chen X. Clinicalcharacteristicsandoutcomes of cancerpatientsWith COVID-19 . J MedVirol. 2020
7. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancerpatients in SARS-CoV-2 infection: a nationwideanalysis in China. LancetOncol. 2020;21:335–7.
8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiologicalandclinicalcharacteristics of 99 cases of 2019 novelcoronaviruspneumonia in Wuhan, China: a descriptivestudy. Lancet. 2020;395:507–13
9. Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohul T, Basse C, Diakite S, Noret A, et al. COVID-19 in breastcancerpatients: a cohort at theinstitutecuriehospitals in the Paris area. BreastCancerRes. 2020;22:55.
10. Geetanjali Saini,RituAneja: Cancer as a prospectivesequela of long COVID-19. Bioessays 2021 Jun; 43(6): 2000331.
11. Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H.-H. , Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., Lavin, Y., Swartz, T. H., Madduri, D., Stock, A., Marron, T. U., Xie, H. , Patel, M., Tuballes, K. , Van Oekelen, O., Rahman, A. , Kovatch, P. , Aberg, J. A., Schadt, E., … Gnjatic, S. (2020). An inflammatorycytokinesignaturepredicts COVID-19 severityandsurvival. Nature Medicine, 26(10), 1636–1643.
12. R Ilnaz,ShariatiL, Dana N et al: CancerOccurance as the UPCOMİNG Complications of COVID-19:Front MolBiosci 2021;8:813175
13. Saini G., Aneja R. (2021). Cancer as a ProspectiveSequela of Long COVID-19. Bioessays 43 (6), 2000331. 10.1002/bies.
14. Muz, B., De La Puente, P. , Azab, F., &Azab, A. K. (2015). The role of hypoxia in cancerprogression, angiogenesis, metastasis, andresistancetotherapy. Hypoxia (Auckl), 3, 3–92.
15. Abassi, Z. ,Higazi, A. A. R., Kinaneh, S., Armaly, Z., Skorecki, K., &Heyman, S. N. (2020). ACE2, COVID-19 infection, inflammation, andcoagulopathy: Missingpieces in thepuzzle. Frontiers in Physiology, 11, 574753.
16. Kiwerska, K.,&Szyfter, K. (2019). DNA repair in cancerinitiation, progression, andtherapy-a double-edgedsword. Journal of Applied Genetics, 60(3-4), 329–334

17. Turgeon, M.-O. , Perry, N. J. S. , &Poulogiannis, G. (2018). DNA damage, repair, andcancermetabolism. Frontiers in Oncology, 8, 15] .

18. Ye M., Song Y., Pan S., Chu M., Wang Z.-W., Zhu X. (2020). EvolvingRoles of LysylOxidaseFamily in TumorigenesisandCancerTherapy. Pharmacol. Ther. 215, 107633. 10.1016/j.pharmthera.2020.107633

19. Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike 190 TurkMikrobiyolCemiyDerg 2020;50(4):183-91 glycoprotein of SARS-CoV-2 on virusentryanditsimmunecross-reactivitywith SARS-CoV. NatCommun. 2020;11(1):1620.

20. Zapatka M., Borozan I., Borozan I., Brewer D. S., Iskar M., Grundhoff A., et al. (2020). TheLandscape of ViralAssociations in Human Cancers. Nat. Genet. 52 (3), 320–330. 10.1038/s41588-019-0558-9

21. Zhang L., Richards A., Barrasa M. I., Hughes S. H., Young R. A., Jaenisch R. (2021). Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA Can IntegrateintotheGenome of Cultured Human Cellsand Can Be Expressed in Patient-DerivedTissues. Proc. Natl. Acad. Sci. 118 (21), e2105968118. 10.1073/pnas.2105968118

22. Caruso D., Zerunian M., Polici M., Pucciarelli F., Polidori T., Rucci C., et al. (2020). Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. Radiology 296, E79–E85. –E85. 10.1148/radiol.2020201237

23. Ghetti C., Ortenzia O., Maddalo M., Altabella L., Sverzellati N. (2020). DosimetricandRadiationCancer Risk Evaluation of High ResolutionThorax CT during COVID-19 Outbreak. PhysicaMed. 80, 119–124. 10.1016/j.ejmp.2020.10.018

24. Chai C., XiaojunF.Meixia Lu et al.One- yearmortalityandconsequences of COVID-19 in cancerpatients: A cohortstudy, IUBMB Life, 2021 Oct; 73(10), 1244-1256.

25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinicalcourseand risk factorsformortality of adultinpatientswith COVID-19 in Wuhan, China: a retrospectivecohortstudy. Lancet2020;395:1054–62. 29.Bellan M, Baricich A, Patrucco F et al.,Longtermsequelaearehighlyprevalentoneyearhospitalization of severe COVID-19.

26. Bellan M, Baricich A, Patrucco F et al.,Longtermsequelaearehighlyprevalentoneyearhospitalization of severe COVID-19.

27. Sagidov A, AkhundovS,AgayevaA.,RiskfactorsforlungcancerinindividulaswithCOVID-19 withoutcancerhistory. RespiratoryCareOctober 2021, 66 (suppl.10) 3566906.

28. Passaro A,PetersS,Mok TSK, et al.TestingforCovid- 19 in lungcancerpatients.AnnOncol. 2020; 31:832-834

29. Liang W, Guan W, Chen R, et al.Cancerpatients in SARS-Cov-2 infection, a nationwideanalysis in Chine. LancetOncol. 2020;21:335-337

30. Ferrari A, Trevenzoli M, Sasset L, Prolonged SARS-Cov-2 RNA detectionfromnasopharyngealswabs in an oncologicpatient: Whatimpact on cancertreatment. CurrOncol. 2021. Feb 8; 28(1):847-852

31. Remy Dulery, SylvainLamure, MarcDelord et al.Highincidence of prolonged COVID-19 amongpatientswithlymphomatreatedwith B celldepletingimmunotherapy.ENA Library Besson C 06/09/21,324623;5215.

32. Li J, Zhang L, Liu B, Song D. Case report: Viralsheddingfor 60 days in a womanwith COVID-19 . Am J Trop MedHyg. 2020;102(6):1210- 1213. [CrossRef]

33. Wang C, Xu M, Zhang Z. A case of COVID-19 withlongduration of viralshedding. J MicrobiolImmunolInfect. 2021;54(1):152-153

34. Qi L, Yang Y, Jiang D, et al. Factorsassociatedwiththeduration of viralshedding in adultswith COVID-19 outside of Wuhan, China: a retrospectivecohortstudy. Int J InfectDis. 2020;96:531-537. [CrossRef]

35. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factorsassociatedwithprolongedviral RNA shedding in patientswithcoronavirusdisease 2019 (COVID-19 ). ClinInfectDis. 2020;71(15):799-806. [CrossRef]

36. Mclntosh K. Coronavirusdisease 2019 (COVID-19 ): epidemiology, virology, clinicalfeatures, diagnosis, andprevention. UpToDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/corona virus-disease-2019-COVID-19 -epidemiology-virology-clinical-f eatures-diagnosis-and-prevention.

37. National Institutes of Health. COVID-19 TreatmentGuidelines Panel-CoronavirusDisease 2019 (COVID-19) TreatmentGuidelines. Available at: https://www.covid19treatmentguidelines.n ih.gov/.

38. Karataş A, İnkaya AÇ, Demiroğlu H, et al. Prolongedviralshedding in a lymphomapatientwith COVID-19 infectionreceivingconvalescentplasma. TransfusApherSci. 2020;59(5):102871.

39. Kaya B,Yılmam İ, Edis E et al.Case of ProlongedViralShedding : ChronicİntermittanCOVID-19 . TurkThorac J 2022;23(1):85-88

40. Victoria A, Jeremiah M, Stephanie N. et al.Prolongedinfectious SARS-Cov-2 sheddingfrom an asymptomaticimmunocompromisedindividualwithcancer.Cell 2020. Dec. 23; 183(7),1901-1912.

41. Karuppan M. K. M., Devadoss D., Nair M., Chand H. S., Lakshmana M. K. (2021). SARS-CoV-2 infection in thec entralandperipheralnervoussystem-associatedmorbiditiesandtheirpotentialmechanism. Mol. Neurobiol. 58 2465–2480.

42. Song E., Zhang C., Israelow B., Lu-Culligan A., Prado A. V., Skriabine S., et al. (2021). Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in humanandmousebrain. J. Exp. Med. 218:e20202135.

43. Lippi G, Mattiuzi C, Bovo C, et al.Headache is an importantsymptom in patientswithCoronavirüsdisease 2019 (COVID-19) .Diagnosis 2020.doi org/10.1515/dx-2020-0048

44. Bolay H, Gül A., Baykan B.COVID-19 is a Real Headache. Headache 2020 Jul; 60 (7),1415-1421

45. Groff D., Sun A., Ssentongo A., et al.Short- termandlongtermrates of post acutesequelae of SARS-Cov-2 infection. JAMA Netw Open. 2021; 4(10).

46. İlgün A.S., Özmen V. Theimpact ofthe COVID-19 Pandemic on BreastCancerPatients.Eur J BreastHealth 2022; 18(1):85-90

47. Altundağ M., Azak C.,Ertaş G, Atar C. Breastcancerpatientswithdelayedradiotherapyduringthepandemicprocess. AnatolianCurrentMedicalJournal 2022volume 4, issue 2, 158-161

48. PortaluriM., Barba M.C., Musio D et al. Hypofractination in COVID-19 radiotherapy: Amix of evidencebacedmedicineandopportunities. RadiotherOncol. 2020 Sep;150:191-194

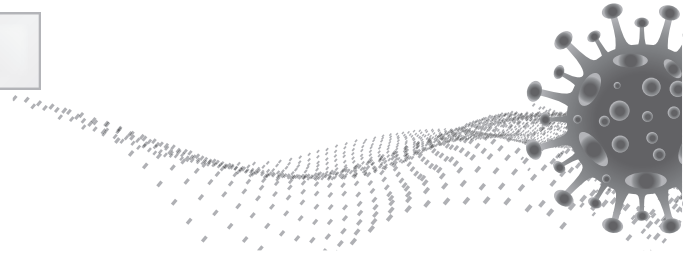
49. Orazem M, Oblak I, Spanic T, RatosaIvica.Telemedicine in RadiationOncology Post –Covid- 19 Pandemic:There is noTurningBack.Int J RadiatOncolBiolPhys 2020 Oct 1;108(2);411-415

50. Cortellini A, RoldanE.,Carmona G. et al.15 600 PR-Prevelanceandimpact of COVID-19 sequelae on treatmentpathwaysandsurvival of cancerpatientswhorecoveredfrom SARS-Cov-2 infection. Annals of Oncology (2021) , 32, (suppl-5)

51. Hwang J. K., Zhang T.,Wang A. Z. ,LiZ.COVID-19 vaccinesforpatientswithcancer:benefitslikelyoutweighrisks. Journal of HematologyandOncology. (2021) 14:38

52. Wu JT,La J, BranchElliman W, et al. Association of COVID-19 VaccinationWith Sars-Coc-2 Infection in PatientsWithCancer:A US NationwideVeteransAffairsStudy. JAMA Oncol 2022; 8:281

9. BÖLÜM



# COVID-19 ENFEKSİYONUNDA AĞRI TEDAVİSİ

*Prof. Dr. İdil Tekin*[1]
*1.Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Algoloji BD, Manisa*

## 1. Giriş

Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılının aralık ayında atipik pnömoni olguları görülmeye başlanması ile birlikte Dünya sağlık Örgütü bilgilendirilmiş ve bu olguların kaynağının yeni bir virüs olduğu belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (SARS-CoV-2)/(COVID-19) virüsü enfeksiyonunun pandemi oluşturduğunu duyurmuştur. Ülkemizde de ilk COVID-19 virüs enfeksiyonu 2020 yılının mart ayında ortaya çıkmıştır. 16 Mart 2020'de elektif ameliyatların ertelenmesi ile algoloji girişimlerinin büyük bir çoğunluğu da ertelenmek zorunda kalınmıştır.

Sağlıkta kaynakların akılcı kullanımı, bulaş riskinin azaltılması için birçok toplantılar yapılmış, kurullar oluşturulmuş, protokoller belirlenmiş, öneriler, algoritmalar ve yaptırımlar getirilmiştir. Sağlık çalışanlarının görev dağılımı yeniden düzenlenmiş, esnek çalışma uygulamaları mümkün olduğunca yürürlüğe konulmuştur. Karantina, kişisel izolasyon, koruyucu ekipmanlar, sosyal mesafe, hijyen ve dezenfektanlarla ilişkili bilgiler paylaşılmış ve hazırlık yapılmıştır. Bu virüsün insandan insana aerosol geçişi, kontamine damlacıklar, eller veya yüzeyler yoluyla gerçekleşen yüksek bulaşma potansiyeli olduğu bildirilmiştir.[1,2]

COVID-19 viral enfeksiyonu asemptomatik seyredebildiği hafif formdan, çoklu organ yetersizliğine varan ve ölümle sonuçlanabilen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Hastalığın bilinen semptomları içinde ağrı da yer almaktadır. COVID-19 enfeksiyonunun akut dönemde miyalji, yansıyan ağrı ve yaygın hiperaljezi görülebilmektedir. Ağrı hafif-orta düzeyde olabileceği gibi çok şiddetli ve uzun süreli olabilmektedir. Bazen ağrı tek başına COVID-19 semptomu olabilmektedir.

Pandemi sırasında ağrılı hastalara yönelik sağlık hizmetleri geçici olarak kesintiye uğramış ve mevcut kaynaklar kritik durumdaki COVID-19 hastalarına yönlendirilmiştir. COVID-19 enfeksiyonun neden olduğu ağrının, hastalığın komplikasyonlarına bağlı gelişen sekonder ağrının ve kronik ağrılı durumların yönetimi doğru bir bakış açısı ve iyi bir planlama gerektirmektedir.

## 2. Etiyoloji

COVID-19 virüsünün vücutta yarattığı değişikliklere yol açan birkaç mekanizma vardır. Bunlardan biri enflamatuar yanıtın artmasıdır. Proenflamatuar sitokinlerin artışı periferik ağrı reseptörlerini uyaran prostoglandin E2 oluşumuna yol açmaktadır.[3,4] Zaman zaman sitokin fırtınası dediğimiz bağışıklık sisteminin kontrolsüz aktivasyonu gerçekleşebilmektedir. Bunun sonucunda doku hasarı ve organ yetmezlikleri görülmektedir.[5,6]

COVID-19 virüsünün bir başka yayılım ve etki mekanizması, etmoid kemiğin cribriform plakasına ve bu bölgedeki kan dolaşımına yerleşmesidir. Daha sonra beyin dolaşımına girerek kılcal endotelde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile etkileşime girer. Ayrıca virüs partikülleri vasküler endotele zarar vererek virüsün beyine geçmesine neden olabilir. Bu şekilde nöronlarda eksprese olur ve nöronal hasar gelişebilir. COVID-19 hastaları arasında koku alma duyusunda değişiklik nedeni söz konusu bu mekanizmadır.[7,8]

COVID-19 virüsünün sinir sisteminde ve ağrı yolaklarında yol açtığı değişiklikler

1. Virüsün protein ve genetik materyali, beyin omurilik sıvısında veya beyin dokusunda bulunarak doğrudan hasara yol açabilir.[9]
2. SARS CoV-2 nadiren santral sinir sistemine kan dolaşımı yoluyla girerek mononükleer makrofajlarda çoğalır ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırır, böylece viral ensefalite neden olur.[10]
3. Virüsler duyusal veya motor sinir uçlarını retrograd veya anterograd olarak motor proteinler olan dynein ve kinesin yoluyla enfekte eder. Olfaktör nöron taşınması nöronal yollardan biridir. Burun boşluğu ve ön beyindeki olfaktör sinir COVID-19 virüsünün beyin dokusuna girmesini sağlar.[11,12]
4. Virüs akciğer dokusunda çoğalarak alveollerin bozulmasına neden olur. Bu santral sinir sisteminde hipoksiye yol açacaktır. Asit ortam, beyinde vazodilatasyona, interstisyel ödeme, serebral kan akımı obstrüksiyonuna ve hatta iskemiye bağlı baş ağrısına neden olur.[13]
5. Şiddetli pnömonide viral enfeksiyon sistemik enflamatuar yanıt sendromuna (SIRS) neden olabilir. COVID-19 virüsünün santral sinir sistemindeki makrofajları, mikrogliaları ve astrositleri enfekte etme yeteneği bulunmaktadır. Nörotropik virüsler, glial hücreleri aktive edebilir ve bir proenflamatuar durumu indükleyebilir.[14]
6. Santral sinir sistemi, virüslerin geçmesine engel olan çok sayıda parankimal yapıya sahiptir. Bununla birlikte virüs bir kez santral sinir sistemine eriştiğinde onu ortadan kaldırmak zordur. Sinir hücrelerinde virüs eliminasyonu sadece sitotoksik T hücrelerinin rolüne bağlıdır.[14]

## 3. COVID-19 Enfeksiyonunda Ağrı Yönetimi

COVID-19 enfeksiyonunda ağrı yönetiminde öncelikle ağrı hastaları için genel COVID-19 tedbirleri alınmalıdır. Hastaların daha acil olanlarına öncelik verilmeli, elektif vakalar sanal ortamda değerlendirilerek takip ve tedavi edilmelidir. Bu arada sağlık çalışanlarının sağlığını korumak için titizlik gösterilmelidir (Tablo 1). Ağrı tedavisinde farmakolojik olmayan, farmakolojik ve girişimsel stratejilerin bir kombinasyonu kullanılır. Hastanın şikayetlerinin detaylı bir şekilde öğrenilmesinden sonra gerekli laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri istenmeli ve tüm bunların sağladığı bilgiler ışığında tanı konulmalıdır. Tanı ve tedavi multidisipliner bir yaklaşımla gerçekleştirilmelidir. Farklı etki mekanizmalarını

kullanan ilaçların eşzamanlı kullanımı yani multimodal analjezi ile daha az yan etki ve daha iyi analjezi sağlanabilmektedir.[15-17] Pandemi sırasında tele-sağlık hizmeti ile non-farmakolojik ve farmakolojik tedaviler yürütülebilmektedir.

### 3.1. Akut Ağrı

Ağrı erken bir enfeksiyon belirtisi veya zaten var olan kronik ağrının şiddetlenmesi şeklinde karşımıza çıkabileceği gibi uzun süreli yatak istirahati, hareketsizlik, psikolojik stres de üzerine eklenerek ağır bir tabloya dönüşebilmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun neden olduğu ağrılı durumlar baş ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı ve karın ağrısı gibi çeşitlilikler göstermektedir. COVID-19'lu hastalar genellikle ateş, baş ağrısı ve viral kaynaklı miyaljileri düşündüren hafif ila orta derecede vücut ağrısından şikayet etmektedir.[18] COVID-19 enfeksiyonunda yaygın vücut ağrısı %11-44, eklem ağrıları %15, baş ağrısı %14, nöralji %5, göğüs ağrısı %14, karın ağrısı %10 oranında görülebilmektedir.[3]

#### 3.1.1 Baş Ağrıları

Kan dolaşımındaki virüsün serebral kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırması, böylece beyin omurilik sıvısında veya beyin dokusunda virüs proteinlerinin bulunması, bu proteinlerin duyusal veya motor sinir uçlarını retrograd veya anterograd olarak enfekte etmesi ile ağrı yolaklarında disfonksiyon ve nöronal kaynaklı ağrılar görülmektedir. Bunun yanısıra virüsün yol açtığı solunumsal sorunlar hipoksik bir ortam yaratmakta; hipoksinin yol açtığı asidite beyinde vazodilatasyon, interstisyel ödem, serebral kan akımı obstrüksiyonu ve hatta iskemi oluşturarak baş ağrısına neden olmaktadır.[13] Baş ağrısı çoğunlukla orta şiddette olmakla birlikte bazen aşırı şiddetli olup bulantı kusmaya da yol açabilmektedir. Kafada basınç artışı, sıkıştırma, zonklama, ağırlık hissi gibi algılanmaktadır. Baş ağrısı tek semptom olarak karşımıza çıktığında migren, sinüzit, baş ağrısı ve küme baş ağrısı gibi durumlarla karıştırılabilmektedir. Baş ağrısı COVID-19 enfeksiyonundan sonra da uzun süre devam ederek bazen kronik hale gelebilmektedir. Ayrıca zaman zaman diğer nörolojik değişiklikler de eşlik edebilmektedir.

#### 3.1.2. Kas Ağrıları

Daha çok erişkinlerde karşımıza çıkan kas ağrıları az veya yaygın oranda kas hasarından kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda serum kreatinin kinaz enzimi 200U/L'nin üzerine çıkabilmektedir.[19,20] Bu hastalarda aynı zamanda nötrofil sayısı artmakta, lenfosit sayısı azalmakta, C-reaktif protein ve D-dimer yükselmektedir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu da tabloya eşlik edebilmektedir. Kas iskelet sistemi ağrılarının bir başka mekanizması da virüsün bağlandığı ACE-2 reseptörleri üzerinden oluşmaktadır. Bu reseptörler kas iskelet sisteminde de bulunmaktadır.[3] Bu mekanizmalar sonucu COVID-19 enfeksiyonunda yaygın bir yorgunluk, halsizlik, çeşitli derecelerde miyalji tablosu ortaya çıkmaktadır.

#### 3.1.3. Karın Ağrıları

Akut karın ağrısı, enfeksiyon şiddetli olduğu için hastanede yatan hastalarda çok sık görülmektedir. ACE-2 reseptörleri ince bağırsakta da bulunmaktadır. Karın ağrısı semptomlarının ortaya çıkması, bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasında, yani endokrin (kortizol), bağışıklık sistemi (sitokinler) ve sinirler (vagus siniri ve enterik sinir sistemi) arasında etkileşim ile ilişkilidir.[3] COVID-19 enfeksiyonunda bağışıklık sistemi ağrı oluşumunda en büyük role sahiptir. Bir çalışmada ACE-2 ekspresyonunun esas olarak ince bağırsak epitel hücrelerinin luminal yüzeyinde yer aldığı, buna karşın kript ve kolon hücrelerinde daha düşük ekspresyon gözlendiği bildirilmiştir.[21] Ayrıca virüs enfeksiyonu ile antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunun azaldığı ve sindirim sisteminin mikrobiyal bileşiminde değişiklikler oluştuğu gösterilmiştir.[21]

### 3.1.4. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı somato-sensoriyel sistemi etkileyen bir lezyon veya hastalıktan kaynaklanan ağrı ile karakterizedir. Nöropatik ağrı, periferik nöropati, omurilik bozuklukları, multipl skleroz, felç ve hatta enfeksiyon gibi altta yatan bir hastalıktan kaynaklanabilir. Altta yatan bu hastalıklar genellikle tedavi edilemez ise bunlara eşlik eden nöropatik ağrı da uzun süreli tedavi gerektirir. Allodini, hiperaljezi ve spontan ağrı, nöropatik ağrının tipik semptomlarıdır. Allodini kalın afferent lifleri (Aβ) içeriyor gibi görünürken, periferik duyu nöronlarına verilen hasar, hiperaljezi ve spontan ağrıya neden olur. COVID-19 enfeksiyonunda baş ağrısı, bilinç bozuklukları, akut serebrovasküler hastalık ve konvülsiyonlar gibi santral sinir sistemi problemleri nöropatik ağrıya yol açabilmektedir. Ayrıca tat bozuklukları, koku alma bozuklukları, görme bozuklukları, nevralji ve iskelet kası ağrısı gibi periferik sinir sistemi kaynaklı nöropatik ağrılar da görülebilmektedir.[3]

### 3.2. Kronik Ağrı

Kronik ağrı, genel nüfusun %14-47'sini etkileyen önemli bir tıbbi ve sosyoekonomik sorundur.[15] Kronik ağrı toplumda yaygındır ve hemen hemen tüm yetişkinler, yaralanma veya aşırı kullanımla ilişkili en az bir kas-iskelet ağrısı epizodu yaşamıştır.[15] Kronik ağrı sorunlarının kalıpları yaşa ve cinsiyete göre büyük ölçüde değişir.

### 3.2.1. Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrı yakınması olan tüm hastalarda ağrı tipini, şiddetini, fonksiyonel etkisini ve bağlamını belirleyen güçlü bir öykü alınmalıdır. Bu etkili olması muhtemel tedavi seçeneklerinin seçilmesine yardımcı olacaktır. Genel olarak ağrı şiddetini ölçen araçlar görsel analog skala (VAS), sayısal ağrı derecelendirme skalası (NPRS), sözel derecelendirme skalası (VRS), pediatrik hastalar için yüz ifadesi gibi tek boyutlu ölçeklerdir. Kronik ağrının değerlendirilmesi için McGill Ağrı Anketi ve Kısa Ağrı Envanteri gibi çok boyutlu ölçekler de kullanılmaktadır. Nöropatik ağrı tanı ölçekleri, bir dizi ağrı semptomunu, klinik muayeneyi veya laboratuvarları içerir (Leeds Assessment of Neuropathic Semptom and Signs (LANSS), Douleur Neuropathique en 4 soru (DN4) ve Pain DETECT) vb.). Amerikan Bölgesel Anestezi ve Ağrı Derneği (ASRA) ve Avrupa Bölgesel Anestezi ve Ağrı Derneği (ESRA), pandemi döneminde kronik ağrılı hastaların yönetimi için önerileri içeren ortak bir bildiri hazırlamıştır. Bakım ihtiyacını sınıflandırma ve hastayı COVID-19'a yakalanma riski açısından değerlendirme ile ilgili öneriler getirmişlerdir.[22-24]

### 3.2.2. Risk Belirleme

Hafif ve orta şiddette ağrısı olan yandaş hastalıkları kontrol altında olan hastalar elektif olarak kabul edilir. Elektif durumlarda tüm prosedürlerin ertelenmesi ve hasta takibinin tele tıp yoluyla yapılması önerilmektedir. Yarı acil olarak kabul edilen durumlar tedavinin ve prosedürün yarar ve zararları göz önünde bulundurularak ayrı ayrı tanımlanmalıdır. Acil durumlarda hastayla yüz yüze ilgilenilmeli ve hastalığın yayılmasını önlemek için uygun koruma önlemleri alınmalıdır.[23]

Kronik ağrı yaşlılarda ve diğer komorbiditelerde yaygın olduğundan, hastalar mümkün olduğu kadar az kişiyle temas ederek yatırılmalı ve izole odalarda izlenmelidir. Bakım sırasında kontaminasyonu önlemek için ellerin uygun şekilde yıkanması ve profesyonellerin temizlikten önce yüzlerine veya herhangi bir yüzeye dokunmaktan kaçınmaları önemlidir.[23]

### 3.2.3. Esnek Çalışma

COVID-19 ile enfekte olmuş hasta sayısının çoğalmaması için planlama yapılması gerekmektedir.[23] Elektif prosedürlerin ertelenmesi ile sağlık kuruluşlarındaki insan yoğunluğu azaltılmalıdır. Bu hastalar uzaktan da olsa multiprofesyonel bir ekip tarafından izlenmelidir. Ayrıca sağlık çalışanlarını virüsün yayılmasından korumak için de titizliğe ihtiyaç vardır. Pandemi sırasında, sağlık hizmeti sağlayıcılarının enfeksiyon riskinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Anestezi ve algoloji hekimleri de yüksek enfeksiyon riskine maruz kalmaktadır. Sağlık çalışanlarının enfeksiyon önlemleri alabilmesi için acil hastaların COVID-19 riski açısından değerlendirilmesi gerekir.

Hastane personelinin virüse maruz kalmasını en aza indirmek için çalışma saatleri mümkün olduğu kadar azaltılmalıdır. Yalnızca doktor-hasta etkileşimi için gerekli olanların hastane ve hasta bakım alanlarına girmesine izin verilmelidir. Bu doğrultuda prosedürler minimum sayıda personel ile yapılmalıdır. Potansiyel hekim ve hasta maruziyetini en aza indirmek için tüm prosedürlerin aynı seansta gerçekleştirilmeye çalışılması tavsiye edilmektedir.[22]

### 3.2.4. Teknolojilerin Kullanımı

Telesağlık ve teletıp, sanal toplantılar ve elektronik ziyaretler sunarak maliyeti düşürebilir ve hastalara zaman kazandırabilir. Akıllı telefon uygulamalarını içeren internet tabanlı platformlar, özellikle bir halk sağlığı krizi sırasında etkili altyapılardır. Bu yöntemlerin kültürel olarak ayarlanması gerekmektedir. Sağlık hizmeti sunucuları uygulamalarında lisans gerekliliklerinin farkında olmalı ve COVID-19 pandemisi sırasında iptal edilen bazı kural ve düzenlemelerin pandemi çözüldüğünde geri alınacağını kabul etmelidir.[3]

Kronik ağrılı hastalarda anksiyete ve depresyon yaygın olduğundan bu hastaların ruh sağlığı sosyal izolasyon ile tehlikeye girmektedir. Hastalar ve sağlık profesyonelleri arasındaki etkili iletişimin önemi burada ortaya çıkmaktadır.[25]

Pandemi sırasında kronik ağrısı olan hastalar için bilişsel-davranışçı terapi, gevşeme teknikleri, farkındalık, anksiyete- depresyon- korku ve felaket düşüncelerinin takibi gibi uygulamaların tele tıp ile yönetilebileceği belirtilmiştir. Kronik ağrı semptomlarının izlenmesi için teknolojinin kullanılması stabil durumdaki hastaların evde izolasyonda kalmasına izin vererek COVID-19 kontaminasyon riskini azaltır. Google, Skype, Twitter ve Facebook araçları da dahil olmak üzere çoğu ücretsiz veya ucuz olan çeşitli video iletişim teknolojileri kullanılabilir.[22]

Hekim ve hasta önceden kararlaştırılan tarihlerde düzenli olarak bir araya gelmeli, sessiz ve kesintisiz görüşme yapılacak bir ortam sağlanmalı ve mümkünse görüntülü görüşmeler yapılmalıdır.[18,22]

Tele tıp özellikle kriz ve afet durumlarında hekimler ve hastalar için giderek daha değerli bir araç olarak kabul edilmektedir.[26] Tele tıp kronik ağrılı hastalarda maliyetlere kıyasla mükemmel faydalar sağladığı ve çeşitli çalışmalarda tatmin edici sonuçlar sunduğu için pandemiden sonra bile ayakta tedavi takibi için geçerli bir strateji olabilir.

Tele tıp hastaların ağrı eğitimi, ilaç kullanımının izlenmesi, tedaviye uyumun değerlendirilmesi, girişimsel prosedürlerin klinik kontrolü, ilaçların uygulanması ve olası istenmeyen reaksiyonlar hakkında rehberlik gibi diğer hizmetler için de uygundur.[18] Öğretici videolar aracılığıyla psikoterapiler, fizik tedavi ve ağrının giderilmesi için fiziksel egzersiz gibi tedavinin diğer yönlerini de tedavi etmek mümkündür.[22] Bazı durumlarda tele tıp intratekal pompada sürekli opioid ve diğer ilaçları kullanan veya nöromodülasyon cihazları olan hastalar için ev ziyaretlerinin yerine geçebilir.[18] Tele tıp kullanımının artmasıyla elektronik sağlık kayıtlarına entegrasyon da daha yaygın hale gelecektir (Tablo 2) .

## 3.2.5. Ağrı İlaçlarının Kullanımı

**Parasetamol / Asetaminofen:**

Parasetamol/Asetaminofen, siklooksijenaz izoenzimlerinin inhibisyonu yoluyla araşidonik asitten prostaglandin sentezini azaltmak için hem santral, hem de periferik olarak etki etmektedir. Multimodal analjezinin bir parçası olarak hafif ila orta şiddette ağrının tedavisinde tek başına veya nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ile birlikte kullanılabilir.[15] Parasetamol ayrıca ateş, baş ağrısı gibi akut COVID-19 semptomlarını ve veya kronik ağrıyı hafifletmek için güvenle kullanılabilir. Bununla birlikte, yüksek dozlarda parasetamol alındığında karaciğer toksisitesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

**Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAEİ):**

NSAEİ, siklo-oksijenaj-1 (COX-1) ve siklo-oksijenaj-2 (COX-2) enzimlerinin inhibisyonu yoluyla prostaglandinleri azaltarak hafif ila orta şiddette ağrı için etkilidir. NSAEİ'ın uzun süreli kullanımı bronkokonstriksiyon, gastrointestinal hasar (dispepsi, gastrit, peptik ülser), renal toksisite, trombosit fonksiyonunun inhibisyonu dahil olmak üzere daha yüksek yan etki riski ile ilişkilidir.

NSAEİ, önceden solunum hastalıkları olan hastalarda nispeten kontrendikedir. COVID-19 enfeksiyonunda NSAEİ'ın kullanımıyla ilgili özel endişeler mevcuttur. İngiliz Ağrı Derneği 14 Mart 2020'de yayınlanan bir raporunda COVID-19 şüphesi olan kişilerde ateş ve ağrıyı yönetmek için ibuprofen ve NSAEİ'ın kullanımı hakkında çekinceler olduğu belirtilmiştir.[3] NSAEİ'ın ACE- 2 reseptörleri yoluyla virüs girişini artırabileceği ve böylece virüse duyarlılığı artırabileceği öngörülmektedir. NSAEİ'ın basit solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanan komplikasyonları artırabileceği veya enfeksiyondan iyileşmeyi geciktirebileceği öne sürülmüştür.[27] Şu anda, ibuprofen gibi bazı NSAEİ'ın kullanımı ile COVID-19'a yakalanma duyarlılığı veya semptomlarının kötüleşmesi arasında bir bağlantı kurmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır.[3] Seçici COX-2 inhibitörleri (örn., etoricoxib ve celecoxib), spesifik olmayan NSAEİ muadillerine kıyasla daha az gastrik yan etkiye sahip olan prostaglandinleri hedefler. COX-2 inhibitörleri, hafif ila orta şiddette ağrının tedavisinde klasik NSAEİ kadar etkilidir, ancak artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir.[15] NSAEİ ve COVID-19 sitokin fırtınası arasındaki ilişki hakkında bilgiler çok yetersizdir. Bir antienflamatuar ajan belirli sitokinleri etkileyebilir, ancak diğerlerini etkilemeyebilir. NSAEİ, sitokin fırtınasında kullanılan glukokortikoidler ve hidroksiklorokin gibi ilaçların etkisine katkıda bulunabilir.[28] NSAEİ'ın antienflamatuar ve antipiretik etkileri, COVID-19 enfeksiyonunun semptom ve belirtilerini maskeleyebilir. COVID-19 enfeksiyonu olduğu doğrulanmış veya COVID-19 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen hastalar ibuprofen yerine parasetamol kullanmaya yönlendirilmektedir.[27] DSÖ, şu anda NSAEİ kullanımının bir sonucu olarak COVID-19'lu kişilerde ciddi yan etkiler, akut sağlık hizmeti kullanımı, sağkalım veya yaşam kalitesi azalması ile ilgili olumsuz kanıtların bulunmadığı sonucuna varmıştır.[3]

Hekimler, düzenli olarak nonsteroid antienflamatuar ilaçlar alan tüm hastalara yan etkileri konusunda eğitim vermelidir. Ayrıca NSAEİ alan hastalar, hafif ateş veya yeni miyalji olursa hemen hekimlerine haber vermelidirler. Bir kişiye ibuprofen veya başka bir NSAEİ reçete edilmişse ve düzenli olarak alıyorsa, bir sağlık uzmanından tavsiye almadan ilaç bırakılmamalıdır.[27]

COVID-19 enfeksiyonunda mide ve böbreklerle ilgili yan etkilerin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonunda NSAEİ kullanımında yüksek riskli durumlar:[27]

- ✓ Yaşlılar (>65 yaş),
- ✓ Gastroduodenal ülser veya gastrointestinal perforasyon veya kanama öyküsü olan veya reflü tanısı konmuş hastalar,
- ✓ Uzun süreli ilaç kullanımı olanlar,
- ✓ Kronik enflamatuar hastalığı olanlar (romatoid hastalık, şiddetli, kalıcı veya enflamatuar osteoartrit),
- ✓ Komorbiditeleri olanlar (diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- ✓ Antikoagülanların eşzamanlı kullanımı olanlar
- ✓ Kronik antienflamatuar tedaviye ihtiyaç duyan hastalar.

Kısa süreli kullanım ve proton pompası inhibitörlerinin (PPI) kullanımı, gastrointestinal yan etkilerde %55 oranında azalma sağlamaktadır (Tablo3).[27]

**Opioidler:**

Opioidler genellikle multimodal ağrı tedavisinin bir parçası olarak kullanılmalıdır. Tek başlarına kullanıldığında hızla taşifleksi ya da tolerans gelişimi söz konusu olabilmektedir. Farmakolojik olmayan tedaviler; NSAEİ, adjuvan ilaçlar, fizik tedavi, ağrı psikolojisi, girişimsel prosedürler ve diğer yardımcı tedavileri içeren bir tedavi planının yalnızca bir parçası olarak kullanılır. Kronik kanser ağrısının tedavisinde etkinlikleri konusunda fikir birliği olmasına rağmen, kronik malign olmayan ağrı için uzun süreli opioid kullanımı tartışmalıdır.[29] Buna rağmen opioidler hem nosiseptif hem de nöropatik ağrı dahil olmak üzere çok çeşitli ağrılı durumlar için kullanılmıştır.

Opioidler beyinde, omurilikte ve santral sinir sistemi dışındaki bölgelerde bulunan çeşitli opioid reseptörlerinde agonist olarak etkilerini üretirler. Opioidler farklı formlarda mevcuttur; oral, dil altı, damar içi, kas içi, deri altı, transdermal ve nöraksiyel gibi farklı uygulama yollarıyla kullanılabilir. Kabızlık, kaşıntı, bulantı/kusma, sedasyon, solunum depresyonu, fiziksel bağımlılık ve opioid kullanım bozukluğu gibi geniş bir yan etki spektrumuna sahiptir. Aşırı opioid kullanımının kronik ağrı durumunu artıracağını düşündüren kanıtlar da vardır.[30]

COVID-19 hastalarında önemli bağışıklık sistemi değişiklikleri meydana gelir. Opioidler hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen ve otonom sinir sistemi üzerinde etkilidir. Bağışıklık sisteminde depresyona yol açabilmektedir. Yüksek doz ve uzun süre opiod alan bir hastada endokrin anormallikler ortaya çıkabilir. Opioid toleranslı hastalarda, opioidler pnömoni gibi enfeksiyonlarla bağlantılıdır.[15]

Opioidlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri karmaşıktır ve opioid tipine, doza, bağışıklığın doğasına ve hastanın durumuna bağlıdır. Bununla birlikte, ağrının kendisinin immünosupresif bir etkisi olabilir. Bunu akılda tutarak, akut ve kronik ağrıyı hafifletmek için opioid kullanımının aslında bağışıklık tepkisini arttırabilmesi de mümkündür.[31]

Opioidler ile ağrı tedavisinde önemli yan etkiler olmadan yeterli analjezi sağlanması gerekir. Minimal immünosupresif özelliklere sahip opioidler tercih edilmelidir. Morfin ve fentanilin, en fazla immunosüpresif etkiye sahip opioidler olduğu gözlemlenmiştir. Mevcut verilere dayanarak, enfeksiyona yatkın yaşlı hastalar için buprenorfin en güvenlisi gibi görünmektedir. Tramadol ve oksikodon ikinci bir seçenek olarak kullanılabilir (Tablo 4).[32]

**Opioid toleranslı hastalar**

COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili birçok kılavuz, opioidin kesilmesi riskini azaltmak için teletıp ziyareti veya E-sağlık yoluyla opioid reçetelerine izin vermiştir. Makul sebeplerden dolayı opioid dozunu artırması gereken hastalar için de buna izin verilir. İlaçları bitmiş olabilecek hastalar için yoksunluk belirtilerinin değerlendirilmesi zor olabilir. Ajitasyon, terleme, piloereksiyon ve yüksek nabız hızı gibi bazı belirtiler teletıp ile gözlemlenebilir.[15]

Yoksunluk sendromu olan hastalar yatarak tedavi edilmelidir. Opioidleri almada zorluk olduğunda geri çekilme sendromunu önlemek için opioid olmayan stratejiler kullanılmalıdır. Mevcut pandemi ile karantina ve sosyal izolasyon alkol bağımlılığı ve opioid kullanım bozukluklarına yol açtığından, opioid reçetesi yazarken dikkatli olunmalıdır.[15]

Akut ağrı için opioidler kesinlikle endike olduğunda kullanılmalıdır. Malign olmayan akut ağrı için maksimum 7 gün önerilmektedir.[24] Akut ağrısı olan veya şiddetli kronik ağrı alevlenmesi olan ve kısa süreli opioidlere ihtiyaç duyan hastalar için, teletıp veya E-sağlık yoluyla değerlendirmeden sonra kısa *süreli* bir elektronik reçete yazılabilir. Reçeteden önce, letarji, mide bulantısı ve gastrointestinal semptomlar dahil olmak üzere COVID-19 ile ilişkili kırmızı bayraklar hariç tutulmalıdır. Hastaların daha uzun süre opioidlere ihtiyacı varsa yüz yüze görüşme veya hastaneye yatış gerekebilmektedir.

**Transdermal opioidler**

Fentanil yamaları kullanan hastalarda yüksek ateş durumlarında, ilacın emiliminde bir artış olabileceği ve bunun sonucunda solunum depresyonu riskine yol açabileceği unutulmamalıdır. Transdermal opioidler ateş düşene kadar azaltılabilir veya kısa etkili opioid formülasyonları ile değiştirilebilir. Hastanın giderek uykulu hale gelmesi, yama gücünün azaltılmasını veya alternatif olarak kısa etkili opioid formülasyonları ile değiştirilmesini gerektirebilir. Bu durum semptomatik enfeksiyon çözülene ve ateş düşene kadar devam etmelidir.[33]

Opioidler ayrıca öksürük bastırıcılardır ve COVID-19 enfeksiyonunun ilk semptomlarını maskeleyebilir veya geciktirebilirler. COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili yorgunluk, mide bulantısı ve gastrointestinal semptomlar, opioidler ve antikonvülzan ilaçlar ile şiddetlenebilir.[33] Solunum depresyonu etkileri fentanilden daha az olmasına rağmen, buprenorfin gibi diğer ilaçların yamalarıyla da aynı önlemler alınmalıdır.[24]

**Özel durumlarda opioidler**

Yeniden doldurulması gereken implante edilebilir intratekal pompaları olan hastalar için, yatan hasta veya klinik randevusu gereklidir. Doz yaklaşık 1 yıl gibi uzun bir süre boyunca sabit kaldıysa ve hasta kötüleşen ağrı veya yan etkilerden *şikayet* etmiyorsa, evde sağlık hizmeti gibi özel servisler tarafından evde pompa dolumu yapılabilir.[34]

**Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler bağışıklık sistemini baskılamakta ve enfeksiyon riskine neden olmaktadırlar. Epidural steroidlerin yanı sıra sistemik steroidlerle de immün baskılanma bildirilmiştir.[34] Ayrıca, bu hastalar immunosupresif etkileri olan opioidleri kullanmakta olabilirler. Bu durumda, kortikosteroid kullanılan ağrı prosedürlerinde minimum gereken doz kullanılmalı; böylece hem opioid hem de kortikosteroid dozu düşük kalmalıdır.

Kortikosteroidlerin COVID-19 hastalarının bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak sağkalım yararlarının azalması ve avasküler nekroz, psikoz, diyabet ve gecikmiş viral klirens dahil olmak üzere olası yan etkiler hakkında endişeler dile getirilmektedir. COVID-19 ile ilişkili komplikasyonlar ve mortalite, özellikle yaşlılarda ve komorbiditesi olanlarda daha yüksektir.[34] Kanıt değeri yüksek olan çalışmalarda algoloji girişimlerinde düşük doz kortikosteridlerin, yüksek doz ile benzer etkinlik gösterdiği gösterilmiştir. 40 mg metilprednizolon, 20 mg triamsinolon ve 10 mg deksametazonu aşan epidural steroid enjeksiyon dozlarının, düşük dozlara kıyasla fark edilebilir bir ağrı kesici farkı sağlamadığı saptanmıştır.[34] Bazı çalışmalar, 10 mg triamsinolon veya 4 mg deksametazondan daha yüksek dozlar için hiçbir ek fayda göstermemiştir (35,36). Rainvith ve ark.[37] steroid dozundan bağımsız olarak epidural hacim ile ağrının giderilmesi arasında güçlü bir korelasyon göstermiştir.

Kronik ağrı hastaları, çeşitli kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları için oral steroidler kullanabilir veya steroid enjeksiyonları alabilir. Kortikosteroidler, tetik nokta enjeksiyonları da dahil olmak üzere ağrı enjeksiyon prosedürlerinde sıklıkla kullanılır ve bağışıklık fonksiyonunu azaltabilirler. Tetik nokta enjeksiyonlarında, steroidlerin salinle karşılaştırıldığında hiçbir ek faydası görülmemiştir.[38]

Eklem içi enjeksiyonlarla ilgili olarak, klinik deneyler diz enjeksiyonları için 40 ve 80 mg triamsinolon arasında hiçbir fark göstermemiştir.[39] Geniş bir retrospektif çalışmada, eklem içine kortikosteroid enjeksiyonu alan hastada grip olma eğilimi saptanmıştır.[15]

COVID-19'un patofizyolojisinde aşırı aktif bağışıklık ve sitokin fırtınası gösterilmiştir. COVID-19 da dirençli şok durumunda yüksek doz steroid kullanımı önerilmektedir. Destekleyici hiçbir kanıt olmamasına rağmen steroidlerin birçok hastalıkta rutin olarak kullanıldığı da bilinmektedir. COVID-19 pandemisi sırasında, endike olduğunda seçilmiş hastalar için epidural ve diğer kortikosteroid enjeksiyonları uygulanmaya devam edilebilir. Kronik ağrı için kullanılması önerilen steroid metilprednizolondur.[15]

#### 3.2.6. Elektif ağrı girişimleri

Girişimsel ağrı yönetimi genellikle ayakta tedavi bazen de yataklı servisde gerçekleştirilir ve tanısal, prognostik veya terapötik amaçlar için kullanılabilir. Algoloji girişimsel prosedürleri akut ve kronik ağrıyı hafifleten ve ayrıca analjezik kullanımını en aza indiren minimal invaziv prosedürlerdir.

Pandemi sırasında hastane ziyaretçi sayısını azaltmak için birçok hastane enjeksiyon işlemlerini sınırlandırmış veya durdurmuştur. Bunun nedeni, sağlık hizmetinin hem zaman hem de yatak kapasitesi açısından COVID-19 hastalarına yönlendirilebilmesidir. Bu nedenle, acil olmayan kronik ağrı girişimlerinin ertelenmesi kaçınılmaz hale gelmiştir. Bu dönemde hastane çevresinde minimum hasta hareketi olmalıdır.

Pandemi döneminde ağrı tedavisi planlanırken hastaların triyajı önem kazanmıştır. Elektif olarak değerlendirilen hastaların girişimsel tedavisi 4 haftadan fazla bekleyebilir ve prosedürün ertelenmesiyle hastaya önemli bir zarar gelmesi beklenmez. Yarı acil olarak değerlendirilen prosedürün birkaç haftadan fazla ertelenmesinin potansiyel olarak hastanın durumunun kötüleşmesine yol açabileceği öngörülmektedir. Acil prosedüre devam etmede gecikme, acil servise başvuru, hastanede yatış veya analjeziklerin istenmeyen sonuçları gibi durumun önemli ölçüde alevlenmesine ve kötüleşmesine neden olabilir (Tablo 5).

**COVID-19 pandemi döneminde girişimsel ağrı tedavisi için;**

***Genel hazırlıklar:*** COVID-19 salgını sırasında zarar olasılığını en aza indirmek için DSÖ tavsiyelerine göre genel yönergeler ve enfeksiyon kontrol önlemleri izlenmelidir. Hastalar müdahaleden önce olası enfeksiyon riski konusunda bilgilendirilmelidir. Tüm hastalar yüzlerini kapatmalıdır ve solunum semptomları veya ateşi olanlar birincil doktorlarına başvurmalıdır.[40,41]

Bulaşma riskinin en yüksek olduğu, koruyucu donanımın çıkarılması sırasında, eldivenleri ve maskeleri çıkarmak ve atmak için uygun önlemler alınmalıdır. İşlemden sonra ellerin iyice yıkanması ve yüz veya diğer yüzeylere dokunmaktan kaçınılması gerekmektedir. Hastalara el hijyeni, solunum hijyeni ve öksürük görgü kuralları hakkında bilgi verilmelidir. Ateş, ve solunum semptomları sorgulanmalıdır. Gereksiz hasta yakınları polikliniğe ve yataklı servise alınmamalıdır. Hastaları mekansal olarak ayırmak için ideal olarak en az 1.5-2 m aralıkla bekletmek uygundur. Hastalar, daha önce COVID-19 hastalarına maruz kalmamış, temiz odada görülmelidir. El hijyeni %70-95 alkol bazlı maddeyle 15 saniye boyunca el ovma ile veya sabun ve su ile 20 saniye yapılmalıdır. Herhangi bir hastayla etkileşim sırasında cerrahi, yüz maskesi kesinlikle takılmalıdır. Hasta bakımı sırasında eldiven giyilmeli ve her hastada değiştirilmelidir. Prosedürler sırasında, hasta tedavisi sağlandıktan sonra steril kıyafetler atılmalıdır. Değerlendirmeler ve rutin aerosol olluşturmayan işlemler sırasında cerrahi maskeler yeterli kabul edilir ve N95 maskeleri gerekmemektedir. Yüksek riskli hastalar için, partikül filtreleme maskeleri kullanılmalıdır. Her hastadan sonra, hasta bakım ortamındaki tüm yüzeyleri, masaları, yatakları, sandalyeleri, kapı kollarını ve ekipmanı, temizlemek ve dezenfekte etmek gerekmektedir.[40,41]

***Yüksek riskli hastalar*** Prosedürler, yukarıda belirtildiği gibi, yarı acil veya acil vakalarla sınırlandırılmalıdır. Prosedür, bu amaçlar için belirlenmiş bir odada yapılmalıdır (örneğin, negatif basınçlı oda). Yüksek riskli hastaları tedavi eden hekimler yeterince korunmalı ve N95 maskelerinin kullanımına önem verilmelidir. İşlemden sonra hasta evine taburcu edilene kadar aynı odada izlenmelidir.[40,41]

***Kişisel koruyucu ekipman (KKD)*** Hasta bakımı sırasında cerrahi yüz maskeleri, göz koruyucuları ve eldivenlerin kullanımını önemlidir. N95 maskeleri, COVID-19 semptomları olan hastalar veya pozitif temaslılar, acil prosedürler veya yüksek riskli hastalar için kullanılmalıdır. İşlemler sırasında steril kıyafet giyilmeli ve hasta tedavisi sonrası bu kıyafet atılmalıdır.[40,41]

**Ağrı girişimleri**

Ağrı tedavi girişimleri planlanırken mümkün olduğu kadar hastane ziyaret sayısını azaltma ve hastanede bulunma süresini kısaltma hedeflenmelidir. Girişim sırasında hekim hastanın solunum alanının dışında konumlanmaya çalışmalıdır.[40,41]

İmmün sistemi baskılanmış ve yüksek riskli hastalarda, en düşük doz steroidli veya steroidsiz epidural enjeksiyon düşünülmelidir. İntranazal sfenopalatin ganglion blokları ve intraoral enjeksiyonlar gibi aerosolizasyon potansiyeli olan işlemler için N95 maskeleri önerildiği şekilde kullanılmalıdır. Solunum sıkıntısından kaçınmak için derin sedasyondan kaçınılmalıdır.[15]

Prosedüre ait onam ile birlikte, pandemi sürecine ilişkin risklerin ve alınan tedbirlerin detaylarıyla anlatıldığı ayrı bir onam alınmalıdır.

Bulaşı engellemek için iyi havalanan bir odada, olası en az kişi bulundurarak, olabildiğince kısa sürede hasta değerlendirilmelidir. Prosedürler deneyimli bir kişi tarafından yapılmalıdır. Gerekli ilaçlar ve ekip-

man sterilite açısından dikkatle hazırlanmalı ve korunmalıdır. Skopi, ultrason, radyofrekans jeneratörü vb cihazlar örtülerek kontaminasyondan korunmalıdır. Cerrahi maske, göz koruması, cerrahi önlük ve çift eldiven kullanılmalıdır. Hasta cerrahi maske takmalıdır. Prosedürün uygulanması sırasında mevcut personel sayısı en aza indirilmelidir. Rutin aseptik teknik izlenmelidir.[40,41]

Ağrı girişimleri çoğu zaman aerosol oluşumuna yol açmaz, N95 maskesi kullanımı her durum için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Sağlık çalışanları başkalarıyla gereksiz temastan, gereksiz seyahatlerden kaçınmalıdır. İyi beslenme, uyku ve hidrasyon sağlanmalıdır. Bağışıklık sistemini optimize etmek için sigara ve tütünü bırakma, alkol kullanımını sınırlama, diyet ve egzersizi arttırma gibi davranış değişiklikleri yapmalıdır. İzolasyon zamanında sosyalleşme ve iletişim için alternatif metodlar planlanmalı, stres ve tükenmişliği engellemek için gereken tedbirler alınmalıdır.[15]

#### 3.2.7. Sosyal izolasyonun olumsuz etkileri ile mücadele

Kronik ağrı hastalarında anksiyete, depresyon ve hatta intihar düşüncesi yaygındır. Bu durumlar pandemi döneminde daha da ağır yaşanacaktır. Bilişsel-davranışçı terapi yaklaşımlarının, teletıp yaklaşımı ile etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bilişsel-davranışçı terapi sırasında, kendilerini hatalı düşünceler, yıkıcı ağrılar ve kinezyofobi gibi işlevsiz davranışlarla bir kısır döngü içinde bulan hastalar, bunları daha fazla işlevsellik getiren başkalarıyla değiştirmeye teşvik edilir.[22] Sosyal izolasyon ve finansal stres hastaların psikolojik sağlıklarını, sosyal durumlarını ve devam eden kronik ağrılarını kötüleştirmektedir.

Pandemi döneminde ağrı hastalarının sorunlarına biyopsikososyal ve bütüncül bir bakış açısı sağlanmalıdır. Kronik ağrı hastalarına, bunaltıcı ağrılarını psikologlara ve fizyoterapistlere danışmaları tavsiye edilir. Kronik ağrılı bir hastada stres yönetimi için uyku hijyenini geliştirmek, farkındalık sağlamak, sağlıklı bir yaşam tarzına sahip kılmak, fiziksel egzersiz ve sosyal desteğe ulaştırmak, internet üzerinden yapılabilecek müdahalelerden bazıları olabilir.[22,42] Hasta evde günlük kısa yürüyüşler yapabilir. Kitaplar, web siteleri ve diğer kendi kendine yardım materyalleri gibi tamamlayıcı kaynaklar faydalı olabilir.[22,43]

#### 3.2.8. Kronik Ağrı Hastalarının Karşılaştığı Diğer Sorunlar

Pandemi sırasında hastalara yeterince zaman ayırılamaması, yanısıra yüz yüze görüşme ve muayenelerin azalması önemli sorunlara yol açmaktadır. Hem akut hem de kronik ağrı durumları ve kanser dışı ağrı yönetimi için opioidlerin daha fazla tercih edilmesi ve kronik ağrı için mevcut opioid tedavilerinin sürekli tekrarlanması ile aşırı kullanım ortaya çıkabilmektedir.[15] Karantina nedeniyle hareketsizlikteki artış, anksiyete, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu ve alkol bağımlılığı bozukluğu dahil olmak üzere ruh sağlığı sorunlarının başlaması söz konusudur. Tedaviye erişimin azalması, bağımlılık gelişimine ve bağımlılık tedavisine ulaşamamaya yol açabilmektedir.[15] *İster* kronik opioid tedavisi ister oral veya enjekte edilebilir steroidlerin kullanımı (örneğin girişimsel ağrı prosedürlerinde) olsun, immünosupresyon endişe vericidir. Görüntülemenin aşırı kullanımı, pandeminin bir sonucu olarak başka bir sorundur. Teletıp ile fizik muayeneler azaldıkça, görüntülemeye daha fazla güvenme potansiyeli vardır. Bu davranış, COVID-19'a maruz kalma ve ardından enfeksiyon riskini artırabilir.[15]

## 4. Sonuç

COVID-19 enfeksiyonunun yol açtığı pandemi, ağrı yakınması olan hastalar üzerinde derin bir etki yaratmıştır. Hastalığın her aşamasında ağrı başlı başına önemli bir yer teşkil etmekte, hastanın yaşam kalitesinin azalmasına yol açmaktadır. Başlangıç dönemindeki ağrının yeterince kontrol edilememesi ağrının kronikleşmesi ve daha ileri tedavilere gereksinim duyulması ile sonuçlanabilmektedir. Şiddetli kronik ağrıdan

mustarip hastaların tedavisini geciktirmek veya durdurmak, hastalar için ağrı, sakatlık ve depresyonda artış gibi olumsuz sonuçlar getirebilmektedir. Bunun, kötüleşen ruh sağlığı ve bağımlılık bozukluklarının yanı sıra gelecekteki sağlık harcamalarının artması dahil olmak üzere önemli etkileri olabilir.

COVID-19 pandemisi sırasında kronik ağrı yönetimi için teletıp ile değerlendirme, biyopsikososyal ağrı yönetimi, elektif işlemlerin aciliyetine uygun olarak ertelenmesi, farmakolojik tedavide öncelikle parasetamol, yeterli olmadığı hallerde nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, opioidler ve steroidlerin kullanımında dikkatli olunması gibi özellikler dikkati çekmektedir.

**Tablo 3.1.** COVID-19 enfeksiyonunda ağrı yönetimi prensipleri

- ✓ Ağrı hastaları için genel COVID-19 tedbirleri
- ✓ Sanal değerlendirmelerin artırılması
- ✓ Daha acil olanlara öncelik vermek
- ✓ Uzaktan değerlendirme ve yönetim seçenekleri
- ✓ Sağlık çalışanlarının sağlığını korumak

**Tablo 3.2.** Teletıp uygulamaları için öneriler

- ✓ Sağlam bir İnternet bağlantısı
- ✓ Görüşmeler, hekim ve hastanın dikkatini dağıtmayacak ortamda gerçekleştirilmeli
- ✓ Tamamlayıcı kaynakları kullanılabilir (slayt, video vb)
- ✓ Problem çözme ve kendi kendine yardım aktiviteleri eklenebilir

.**Tablo 3.3.** COVID-19 enfeksiyonunda non steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAEİ)

- ✓ Parasetamol ağrı tedavisi için ilk seçenek.
- ✓ Yeterli olmadığı durumlarda NSAEİ kullanımı gündeme alınmalı
- ✓ NSAEİ'ın kontrendike olduğu hastalarda NSAEİ'dan kaçınmalı
- ✓ Kronik ağrı durumları için reçete edilen NSAEİ'lerin kesilmesi şu anda önerilmemekte
- ✓ Yeni reçete edilen oral NSAEİ yalnızca çok kısa bir süre kullanılabilir

**Tablo 3.4.** COVID-19 enfeksiyonunda opioidler

- ✓ Kronik opioid alan tüm hastalarda, 3 ayda bir kontrol yapılmalı
- ✓ Opioidler yalnızca ağrının giderilmesi için kullanılmalı, uyku, anksiyete veya depresyon gibi durumları hafifletmek için kullanılmamalı
- ✓ Opioidler öksürük baskılayıcı oldukları için COVID-19 enfeksiyonunun ilk semptomlarını maskeleyebilir; COVID-19'u düşündüren solunum semptomlarının izlenmesi önemli
- ✓ COVID-19 enfeksiyonuyla ilişkili uyuşukluk, mide bulantısı ve gastrointestinal semptomlar, opioidlerin yanı sıra nöropatik ağrı için kullanılan gabapentin veya pregabalin gibi başka ilaçlarla daha da kötüleşebilir

**Tablo 3.5.** Ağrı hastalarında risk belirleme

**Elektif girişimler** (Ertelenebilir ve sanal ortamda takip edilebilir)

- Tetik nokta enjeksiyonları
- Kronik ağrı için epidural steroid enjeksiyonları
- Seçici sinir kökü blokları
- Diagnostik ve terapötik medial dal blokları, radyofrekans denervasyon
- İntraartiküler faset blokları
- Tanısal diskografi
- Periferik intraartiküler eklem enjeksiyonları (kalça, diz vb.)
- Nöromodülasyon (geleneksel spinal kord stimülasyonu veya periferik sinir stimülasyonu)
- Ketamin ve diğer intravenöz infüzyonlar

**Yarı Acil girişimler** (Her olguda duruma göre karar verilmelidir)

- Kansere bağlı inatçı ağrı için nörolitik prosedürler
- Akut disk hernisi veya akut ağrı alevlenmesi için epidural steroid enjeksiyonları
- Radyofrekans tedavileri
- Akut vertebral kompresyon kırıklarında refrakter ağrı için kifoplasti vertebroplasti
- Tedavinin aniden kesilmesinin dekompansasyona yol açma olasılığının yüksek olduğu nörostimülasyon cihazlarının değiştirilmesi
- Kompleks bölgesel ağrı sendromunda sempatik bloklar
- Nörolojik defisit yaratan tuzak nöropatiler
- Akut baş ağrıları (örneğin oksipital nevralji, küme baş ağrısı vb)
- Akut/subakut herpes zoster veya dirençli postherpetik nevralji ağrıları
- Trigeminal nevralji
- Diğer, medikal tedaviye dirençli ağrılar

**Acil girişimler** (Ertelenmez, hastanede yüz yüze değerlendirilir)

- Spinal kord stimülatöründe komplikasyon, enfeksiyon veya yara açılması
- Nörolojik defisitlere veya şiddetli ağrıya yol açan spinal kord stimülatörü veya dorsal root ganglion elektrodunun migrasyonu
- İntratekal pompa dolumu veya disfonksiyonu
- Postdural ponksiyon baş ağrısı veya inatçı intrakraniyal hipotansiyon için epidural kan yaması
- Kaburga kırıkları için epidural veya paravertebral kateter

## Kaynaklar


1. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med. 2020;288(2):192-206.
2. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. Infect Dis Poverty 2020; 9: 29.
3. Widyadharma PE, Sari NNSP, Pradnyaswari KE, Yuwana KT, Adikarya PGD, Tertia C, I. Wijayanti S, Indrayani S, Utami DKI. Pain as clinical manifestations of COVID-19 infection and its management in the pandemic era: a literature review. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2020;56(1):121.
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan. China. JAMA Neurol. 2020;77(6):1–9.
5. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Anal. 2020;10(2):102–8.
6. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020;130(5):2620–9.
7. Purwata TE, Henny AS. Yudiyanta, Anwar Y, Amir D, Asnawi C, et al. Characteristics of neuropathic pain in Indonesia: a hospital based national clinical survey. Neurol J Southeast Asia. 2015;20(3):389–94.
8. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the perfusion conformation. Science. 2020;367(6483):1260–3.
9. Palasca O, Santos A, Stolte C, Gorodkin J, Jensen LJ. TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression. Database (Oxford). 2018;1–12.
10. Leber AL, Everhart K, Balada LJM, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multi center evaluation of bio fire film array meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. J.Clin Microbiol. 2016;54(9):2251–61.
11. Unni SK, Ruzek D, Chhatbar C, Mishra R, Johri MK, Singh SK. Japanese encephalitis virus: from genome to infectome. MicrobesInfect. 2011;13(4):312–21.
12. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dube M, et al. Human corona viruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system. Viruses. 2019;12:1–28.
13. Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. Curr OpinVirol. 2015;11:44–54.
14. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by corona virus disease 2019 and the corresponding immunotherapies. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2020;36(6): 471–5.
15. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Pergolizzi JV, Gharibo C. Pain management during the COVID-19 pandemic. Pain Ther. 2020 Dec;9(2):453-466.
16. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol. 2016;33:160–71.
17. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Guidelines on the management of postoperative pain management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. J Pain. 2016;17(2):131–57.
18. Song XJ, Xiong DL, Wang ZY, Yang D, Zhou L, Li RC. Pain management during the COVID-19 pandemic in China: lessons learned. Pain Med. 2020. https://doi.org/10.1093/pm/pnaa143.
19. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708–20.
20. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province. China. Infection. 2020;48:445–52.

21. Kim J, Thomsen T, Sell N, Goldsmith AJ. Abdominal and testicular pain: an atypical presentation of COVID-19. Am J Emerg Med. 2020;38(7):1–3.

22. Moraes ÉB, Garcia JBS, Antunes JM, Daher DV, Seixas FL, Ferrari MFM. Chronic Pain Management during the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review. Pain Manag Nurs . 2021 Apr;22(2):103-110.

23. Shanthanna, H., Cohen, S. P., Strand, N., Lobo, C., Eldabe, S., Bhatia, A., & Narouze, S. (2020a). Recommendations on chronic pain practice during the COVID-19 pandemic. Retrieved from https://www.asra.com/page/2903/recommendations-on-chronic-pain-practice-during-the-COVID-19-pandemic.

24. Shanthanna, H., Strand, N. H., Provenzano, D. A., Lobo, C. A., Eldabe, S., Bhatia, A.,…Narouze, S. (2020b). Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: Consensus recommendations from an international expert panel. Anaesthesia.

25. Mico Segura, J. A. Coronavirus COVID-19 y dolor cronico: incertidumbres. Revista de la Sociedad Espanola de Dolor. 2020;27(2):72-73.

26. Lurie, N., & Carr, B. G. The role of telehealth in the medical response to disasters. JAMA Internal Medicine. 2018;178(6:745-746.

27. The British Pain Society. Pain Management during COVID-19 viral infection 2020. https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/Pain_Management_during_COVID-19_viral_infection.pdf.

28. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of antiinflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020;214:108393.

29. Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. Exp Clin Psychopharmacol. 2008;16(5):405–16.

30. Reuben DB, Alvanzo AAH, Ashikaga T, Bogat GA, Callahan CM, Ruffing V, Steffens DC. National institutes of health pathways to prevention workshop: the role of opioids in the treatment of chronic pain. Ann Intern Med. 2015;162(4):295–300.

31. Page GG. Immunologic effects of opioids in the presence or absence of pain. J Pain Symptom Manage. 2005;29:S25–31.

32. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. Curr Opin Support Palliat Care. 2008;2(1):14–8.

33. Dey S, Usmani H, Hussain A. Pain practice during the COVID-19 pandemic: transitioning to a new normal. Indian J Pain. 2020;34:61.

34. Cohen S, Baber Z, Buvanendran A, et al. Pain management best practices from multispecialty organizations during the COVID-19 pandemic and public health crises. Pain Med. 2020;21(7):1331–46.

35. Lee JH, Kim DH, Kim DH, et al. Comparison ofclinical efficacy of epidural injection with or without steroid in lumbosacral disc herniation: a systematic review and meta-analysis. Pain Phys. 2018;21(5):449468.

36. Van Boxem K, Rijsdijk M, Hans G, et al. Safe use of epidural corticosteroid injections: recommendations of the WIP Benelux Work Group. Pain Pract. 2019;19:61–92.

37. Rabinovitch DL, Peliowski A, Furlan AD. Influence of lumbar epidural injection volume on pain relief for radicular leg pain and/or low back pain. Spine J. 2009;9:509–17.

38. Cummings TM, White AR. Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review. Arch Phys Med Rehabil. 2001;82: 986–92.

39. Popma JW, Snel FW, Haagsma CJ, et al. Comparison of 2 dosages of intraarticular triamcinolone for the treatment of knee arthritis: results of a 12-week randomized controlled clinical trial. J Rheumatology. 2015;42:1865–8.

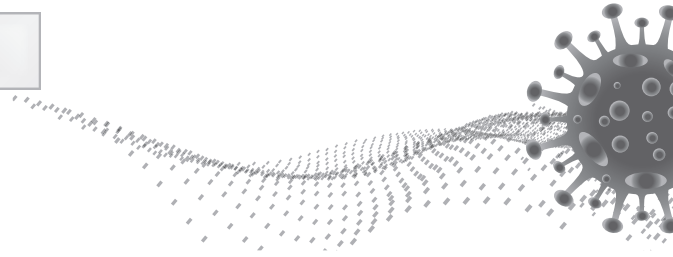
40. Centers for Disease Control and Prevention. Strategies for optimizing the supply of N95 respirators: Crisis/alternate strategies. 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ respirators-strategy/crisis-alternatestrategies.html.

41. American Society of Anesthesiologists. UPDATE: The use of personal protective equipment by anesthesia professionals during the COVID-19 pandemic. 2020. https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2020/03/update-the-useofpersonal-protective-equipment-by-anesthesiaprofessionals-during-the-COVID-19pandemic.

42. Bohmwald K, Galves NMS, Rios M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. Front Cell Neurosci. 2018;12:12–386.

43. Meyer-Frießem CH, Gierthmühlen J, Baron R, Sommer C, Üçeyler N, Enax-Krumova EK. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge. Pain Rep . 2021;20;6(1):e893.

10. BÖLÜM



# POST COVID MİYOKARDİT

*Prof. Dr. İbrahim Faruk Aktürk[1], Dr. Güngör İlayda Bostancı Alp[1]*
*1.Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İSTANBUL*

Koronavirüs hastalığı COVID-19 olarak bilinen SARS-CoV-2 pandemisi, şu anda dünya çapında bir halk sağlığı acil durumudur. COVID-19 hastalığı öncelikle respiratuar sistemi etkilemektedir. Bununla birlikte, olgu raporlarında SARS-CoV-2 'nin kardiyovasküler sistemi de belirgin şekilde etkilediği gösterilmiştir.

Kardiyak biyobelirteçlerin yükselmesi olarak tanımlanan miyokard hasarı ciddi COVID-19 pnömonisi olan önemli sayıda hastada tespit edilmiş ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.[1] COVID-19 hastalarında akut miyokard hasarını açıklamak için; hipoksemiye sekonder oksijen arz talep uyumsuzluğu, stres kardiyomiyopati, protrombotik ve mikrovasküler hasar, doğrudan viral miyokard hasarı ve sistemik hiperinflamatuar yanıt gibi birçok mekanizma tanımlanmıştır. Bununla birlikte COVID-19 hastalarında kardiyak disfonksiyon, kalp yetmezliği ve miyokardit görülebilmektedir.

Miyokardit, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan çeşitli hastalıklara bağlı kalp kasının inflamasyonudur. Viral etyoloji miyokarditin önde gelen nedenlerindendir. Coxsackievirus, Parvovirus B-19, H1N1'i içeren enterovirus ailesi ve MERS, SARS COV-2 içeren koronavirus ailesi miyokardit etyolojisinde yer almaktadır.

## COVID-19 Hastalarında Miyokardit İnsidansı, Prelevansı ve Mortalitesi:

COVID-19 hastaları arasında miyokarditin insidansı kesin olarak bilinememektedir. Bunun nedeni erken olgu raporlarda miyokarditi değerlendirmek için spesifik tanısal kriterlerin olmamasıdır. Çok merkezli çalışmalarda COVID-19 ve miyokardit ilişkisi saptanmaya çalışıldı. Bu ilişki; Centers for Disease Control and Preventation (CDC) merkezi tarafından ABD'de 900'den fazla hastaneyi içeren büyük bir veri tabanını kullanarak değerlendirildi. 36.005.294 hasta kohortunda, 1.452.773 (%4) hasta Mart 2020-Ocak 2021 arasında COVID-19 tanısı aldı. Aynı dönemde miyokardit tanısı alan 5.069 (%0,01) hasta vardı. Miyokardit tanısı ile yatan hasta sayısı 2020'de 2019'a göre %42,3 daha yüksekti. COVID-19 pandemisine denk gelen Mart 2020-Ocak 2021 döneminde miyokardit riski; COVID-19 tanısı alan hastalarda %0,146 iken COVID-19 tanısı almayan hastalarda %0,009 bulundu. Aynı dönemde COVID-19 tanısı alan hastalarda; COVID-19 tanısı almayanlara kıyasla ortalama olarak 15,7 kat daha fazla miyokardit riski saptandı. COVID-19 hastaları arasında miyokardit riski erkeklerde (%0,187) kadınlara göre (%0,179) daha yüksek bulundu.[2]

2021 yılında COVID-19'lu 718.365 hasta ile retrospektif yapılan başka bir çalışmada 35.820 hastada (%5) akut miyokardit geliştiği görüldü. Altı aylık tüm nedenlere bağlı mortalite miyokarditli hastalarda

%3,9 (n=702) iken miyokarditi olmayan kontrol grubunda ise bu oran %2,9 (n=523) idi ($p < .0001$).[3]

## SARS- COV-2 Miyokarditinin Patofizyolojisi:

Tüm viral miyokardit vakalarının küçük bir nedeni olmasına rağmen, insan koronavirüsleri tüm yaş grubundaki hastalarda miyokardit ile ilişkilendirilmiştir.[4] SARS-CoV-2'nin yakın akrabaları olan MERS-CoV ve SARS-CoV'un viral RNA'larının enfekte hayvanların kalp dokularında bulunması bu koronavirüslerin kardiyotropizme sahip olduğunu düşündürür.[5]

SARS-CoV-2 spike proteini, bir zar proteini olan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2'ye (ACE2) bağlanarak insan hücrelerine giriş sağlar. Bununla birlikte, ACE2'ye bağlanabilmesi için spike proteinin önce S1/S2' ve ardından S2' subünitine parçalanması gerekir. S1/S2 bölgesindeki bölünmeye, bir serin proteini olan TMPRSS2 aracılık ettiği düşünülmektedir.[6] ACE2, solunum yollarının siliyer kolumnar epitel hücrelerinde, tip II pnömositlerde ve kardiyomiyositlerde bulunur. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin, özellikle kalp yetmezliğinde (ACE2 up-regulasyonu olduğundan) insan kalbini enfekte etmesi olasıdır.[7] Hücre içi SARS-CoV-2, stres granül oluşumunu bozar böylelikle virüs çoğalmaya ve hücreye zarar vermeye başlar. Naif T lenfositleri, antijen sunan hücreler aracılığıyla viral antijenlerle ve kalp tarafından üretilen hepatosit büyüme faktörü (HGF) ile kardiyotropizm için hazırlanır. HGF, T-lenfositler üzerindeki bir HGF reseptörü olan c-Met'e bağlanır. Hazırlanan CD8+ T-lenfositleri kardiyomiyositlere göç eder ve hücre aracılı sitotoksisite yoluyla miyokardiyal inflamasyona neden olur. Proinflamatuar sitokinlerin dolaşıma salındığı sitokin fırtınası sendromunda, T-lenfosit aktivasyonu artar ve daha fazla sitokin salgılanır böylece immun aktivasyonun kısır döngüsü başlar ve miyokardiyal hasar meydana gelir. [8] SARS-CoV-2 genomu tarafından kopyalanabilen bilinen en az 6 yardımcı protein vardır. [9] Yardımcı proteinlerden herhangi birinin MERS-CoV ve SARS-CoV'da olduğu gibi bulaşıcılık avantajı sağlayıp sağlamadığı henüz belirlenmemiştir.

Çin'de yayınlanan uzlaşı raporunda; yenidoğanlarda kalp hasarının daha çok doğrudan viral hasar ile ilişkili olduğu, ancak yetişkinlerde miyokart hasarından daha çok immün yanıtın sorumlu olduğu belirtilmiştir.[10] Viral yükte belirgin değişiklik olmadan hastaların büyük çoğunluğunda miyokart işlevlerinde düzelme olması; doğrudan virüsle ilişkili hasardan çok oluşan immün yanıt ve sitokin fırtınasının miyokarditin altta yatan temel mekanizması olduğunu düşündürmektedir.[11]

## COVID-19 Hastalarında Miyokardit Semptomları ve Tanısı:

Miyokardit, geçici EKG değişiklikleriyle ilişkili hafif göğüs ağrısı semptomları, dispne ve çarpıntılardan, yaşamı tehdit eden kardiyojenik şok ve ventriküler aritmiye kadar birçok klinik prezantasyonda ortaya çıkar.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Miyokardiyal ve Perikardiyal Hastalıklar Çalışma Grubu'nun 2013 tarihli uzlaşı raporu, klinik olarak şüpheli ve tanımlanmış miyokarditi ayırt eder. Klinik olarak şüpheli miyokardit için tanı kriterleri ; hastanın klinik prezantasyonu (akut göğüs ağrısı,dispne, çarpıntı), elektrokardiyogram (EKG) ( ST-T segment değişiklikleri, atrial ve ventriküler taşiaritmiler), laboratuvar testleri (serum troponin T/I artışı), kardiyak görüntülemede fonksiyonel veya yapısal anomalilerin saptanması (Ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans (CMR) veya anjiyografide) ve MR'da klasik miyokardit paterninin veya ödemin saptanmasıdır.( $\geq$1 klinik semptom ve $\geq$1 diagnostik kriterin olması, Asemptomatik hastalarda $\geq$2 diagnostik kriter olması klinik olarak şüpheli miyokardit tanısı koydurmak-

tadır) Tüm şüpheli miyokardit vakalarında, koroner arter hastalığını (koroner stenozun ≥ 50'den fazla olması), klinik tabloyu açıklayabilen diğer kardiyovasküler hastalıkları (örn. Hipertansiyon) ve ekstra kardiyak non- inflamatuar hastalıkları ekarte etmek gerekir. Kesin miyokardit tanısında endomiyokardiyal biyopsi (EMB) altın standartdır.[12] EMB etyolojiye yönelik bilgi vermesi bakımından da önemlidir ancak invaziv bir yöntem olması ve bu konuda deneyimli personelin bulunmasındaki güçlük gibi nedenlerle rutin prosedürde uygulanamamaktadır. Amerikan Kalp Derneği (AHA)/Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) 2007 tarihli konsensusunda EMB'yi sadece hemodinamik instabil ve akut başlangıçlı kalp yetmezliği olan hastalarda, dev hücreli, hipersensitivite ve eozinofilik miyokardit ayırıcı tanısı için Klas I endikasyonla önerir çünkü tüm bu patolojiler tedavi edilmezse kötü prognoza sahiptir ancak etyolojiye yönelik tedavi yapılırsa dramatik olarak iyileşirler.[13]COVID-19 hastalarında miyokardit tanı kriterleri diğer miyokardit hastalarıyla aynıdır. Bununla birlikte tanı koyarken tüm sağlık hizmeti çalışanlarını SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskinden korumak elzemdir. Hastanın stabil veya instabil olmasına göre tanı prosedürü belirlenebilir. Ekokardiyografi non invaziv bir test olması, yatakbaşı yapılabilmesi ve sadece gerekli pencerelerden görüntülerin hızlı olarak alınabilmesiyle ilk basamak görüntüleme yöntemlerindendir. Ancak bu tekniğin miyokardit teşhisi için sınırlamaları vardır. Öncelikle ejeksiyon fraksiyonun ekokardiyografiyle normal tespit edilmesi miyokardit tanısını dışlamaz. Buna ek olarak hem global hem de bölgesel ventriküler sistolik disfonksiyonlar akut miyokarditin spesifik belirteçleri değildir. Ventriküler disfonksiyon, hem iskemik hem de non- iskemik etiyolojiye sahip bir dizi başka kalp hastalığına bağlı olabilir.[14]

Stabil olmayan bir COVID-19 hastasını kardiyak kateterizasyon laboratuvarına getirmenin kabul edilen bir nedeni, perkütan koroner müdahale ile tedavi edilecek akut ST yükselmeli miyokard enfarktüsünün ortaya çıkmasıdır. Bu durumda, koroner obstrüksiyon kanıtı yoksa ve miyokardit şüphesi ortaya çıkarsa operatörler için ek bir risk olmadan EMB yapılabilir. Klinik olarak stabil hastalarda, COVID-19 hastalarına ayrılmış bir radyoloji bölümünde miyokardit teşhisi için hem MR (Lake Louise kriterleri kullanılarak miyokardit teşhisi konabilir) hem de koroner bilgisayarlı tomografi (Koroner BT) çekilebilir.

## COVID-19 Miyokardit Ayırıcı Tanısı:

COVID-19 hastalarında troponin yükselmesi sıklıkla görülebilmektedir, ancak sadece troponin yükselmesine bakılarak miyokardit tanısı koymak doğru değildir. COVID-19 pozitif hastalarda görülebilmeleri, kardiyak troponindeki artışa ve miyokardite benzer klinik tabloya neden olmalarından dolayı ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar şunlardır:

1. Akut Koroner Sendrom: Koroner anjiyografi ile ekarte edilebilir.
2. Sepsis ilişkili Kardiyomiyopati: Bir vaka serisi çalışması, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarının %67'sinin vazopresöre ihtiyaç duyduğunu ve %33'ünün kardiyomiyopati geliştirdiğini gösterdi.15 Bu, geri dönüşümlü miyokard disfonksiyonu ile karakterize bir hastalık olan sepsis ile ilişkili kardiyomiyopati şüphesini artırır. Miyokardiyal hasarın, kardiyomiyositlerin kalsiyuma tepkisini baskılayan ve kalbin beta 1-adrenerjik reseptörlerini down regüle eden yüksek nitrik oksit üretimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Sepsis ile ilişkili kardiyomiyopatinin üç ana belirtisi sol ventrikül dilatasyonu, bozulmuş ejeksiyon fraksiyonu ve 7-10 gün içinde iyileşmenin görülmesidir.16

3. Takotsubo kardiyomiyopatisi: Sol ventirkül apeksin balonlaşması ile karakterize non- iskemik bir kardiyomiyopatidir. Klinik belirtileri akut koroner sendromunkileri taklit etmekle beraber Takotsubo kardiyomiyopatisinde öncelikle duygusal veya fiziksel bir stres etkeni gelir.[17]

**COVID-19 Hastalarında Miyokardit Tedavisi:**

AHA 2020 yılında fulminan miyokarditin tanınması ve ilk tedavisi hakkında bir bildiri yayınladı.[18] Bu bildiride fulminan miyokarditi olan hastalarda kardiyojenik şok tedavisi için mekanik ventilasyonun, inotropların ve/veya vazopresörlerin uygulanması önerilmektedir. Daha uzun süreli yönetimde, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, ventriküler destek cihazı veya intraaortik balon pompası gibi mekanik dolaşım destekleri yer almaktadır. ESC, kanıttaki yetersizlik nedeniyle intravenöz immünoglobulin kullanımını ve aktif enfeksiyonlu miyokarditte kortikosteroidlerin kullanımını önermemekle beraber randomize kontrollü bir çalışmada kortikosteroidlerin etkisizliğine atıfta bulundu.[19,20]

Koronavirüs ile ilişkili miyokardit vaka raporları, yukarıda bahsedilen tedavilerin bazılarının etkinliği hakkında bilgi vermektedir. Koronavirüs ile ilişkili miyokarditli hastaların 9 vaka raporu incelendiğinde 7 vakanın 2'sinde mekanik dolaşım desteği uygulandığı görülmektedir. [21,22] Hemodinamik olarak daha stabil hastalarda, inotroplardan veya vazopressörlerden oluşan medikal tedavi ventriküler sistolik disfonksiyonu azaltmak için yeterliydi.[23,24] Bazı vakalarda immunmodülator tedaviler uygulandı. Zeng ve arkadaşları ile Hu ve arkadaşları COVID-19 miyokarditli hastalarda kortikosteroid ve IV Immunglobulin kullanımını bildirdiler.[21,24] Pediatrik hasta grubunda miyokarditte kortikosteroid ve intravenöz immünoglobulin kullanımının incelendiği bir meta-analizde, intravenöz immünoglobulinin ventriküler sistolik fonksiyonu iyileştirebileceği sonucuna varıldı ancak kortikosteroid kullanımı için destekleyici veri bulunamadı.[25] Bununla birlikte, immünosupresyon, özellikle aktif viral replikasyon varlığında daha ciddi klinik hastalık riski oluşturabilir. Bu nedenle, SARS-CoV-2 hastalarında, özellikle de EMB'de pozitif bir viral genomun bulunduğu durumlarda immünosupresyon kullanımını durdurmak veya en aza indirmek mantıklıdır. Bir anti-IL-6 reseptör monoklonal antikoru olan Tocilizumab, yüksek IL-6 seviyelerine sahip COVID-19 hastalarını içeren çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada test edilmektedir. Bu antikor, sitokin fırtına sendromunun oluşumunda faydalı olabilir ve miyokardiyal inflamasyonu azaltmaya yardımcı olabilir.[26] Ateş düşürücü ve ağrı kontrolü için Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç (NSAII) kullanımı sodyum retansiyonu, böbrek yetmezliği ve miyokardiyal hasara neden olarak COVID-19 hastalığını kötüleştirebileceği için kaçınılmalıdır. Buna ek olarak pandemi sürecinde COVID-19 tanısı alan hastalarda kronik hastalıklar için başlanmış NSAİİ tedavisinin kesilmesi veya rutin tedaviye eklenmesi önerilmemektedir.[27] Kolşisinin ise COVID-19 miyokardit tedavisinde yararına dair bir kanıt olmamasına rağmen, perikardit tedavisinde kullanımı yararlı olabilir.[28]

## COVID-19 Aşıları ve Miyokardit:

Aşılama sonrası miyokardit, özellikle çiçek hastalığı aşısı, grip, hepatit B veya diğer aşılardan sonra nadir görülen bir advers olay olarak rapor edilmiştir.[29] Yakın zamanda, CDC Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi, Pfizer-BioNTech ve Moderna'dan alınan iki COVID-19 mRNA aşısı (BNT162b2 mRNA-Pfizer-BioNTech ve mRNA-1273-Moderna) ile miyokardit ve perikardit vakaları arasında olası bir ilişki tespit etti. Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi'ne göre, 11 Haziran 2021'e kadar uygulanan ≈300 milyon COVID-19 mRNA aşı dozunun ardından %67'si ikinci dozu takip eden 1226 olası miyokardit/perikardit vakası raporlandı. Bu vakların %79 erkekti, çoğunluğu 30 yaşın altındaydı.

Semptomların başlama zamanı ortalama 3. gündü, en yüksek oran 16-18 yaş bireyler arasında aşılamadan sonraki 2. gündeydi. CDC tarafından incelenen ve karakterize edilen 29 yaş altı hastalardan oluşan 484 olası miyokardit/perikardit vakasında %86'sında başvuru sırasında göğüs ağrısı, %61'inde EKG'de ST veya T dalgası değişiklikleri bildirilmiştir, %64'ünde yüksek kardiyak enzim raporları vardı ve %17'sinde anormal kardiyak görüntüleme raporları vardı. Gözlenen miyokardit/perikardit raporlarında, erkeklerde oran kadınlardan daha yüksek bulundu. Genç yaşlarda ileri yaşlara göre daha yüksek vaka oranı saptandı. CDC'nin doğrulanmış miyokardit/perikardit tanımını karşılayan raporların 323'ünün %96'sı hastaneye yatırıldı. COVID-19 aşı miyokarditi tedavisiyle ilgili bir çalışma mevcut olmamasına rağmen hastalara klinik durumlarına göre destek tedavi, NSAII, IV Ig, glukokortikoidler ve kolşisin verildi. Çoğu vaka semptomları düzelerek taburcu edildi.[30]

COVID-19 aşısı sonrası miyokardit vakalarında klinik seyir hafif görünse de semptomlar, belirtiler, hemodinami, ritim, tanısal ve biyobelirteç anormallikleri tamamen düzelene kadar yorucu fiziksel aktivite ve rekabetçi sporları kısıtlamak veya ertelemek mantıklıdır. Bir kişi bir mRNA aşısının ilk dozundan sonra miyokardit veya perikardit geliştirirse, CDC ikinci dozun ertelenmesini veya yeniden değerlendirilmesini önerir. [30] CDC, COVID-19 aşısı sonrası tüm miyokardit ve perikardit vakalarının 'Aşı Olumsuz Olay Raporlama Sistemi'ne (VAERS) bildirilmesini önerir.

Bu nadir miyokardit vakalarına rağmen COVID-19 aşısının fayda-risk değerlendirmesi tüm yaş ve cinsiyet grupları için COVID-19 aşı uygulamasının lehine bulunmuştur. COVID-19 aşısı yalnızca COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışları ve ölümü değil, aynı zamanda COVID-19'a bağlı miyokardit, multisistem inflamatuar sendrom ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akut komplikasyonlarını ve uzun süreli COVID-19 gibi komplikasyonları da önler. Hastaneye yatışlar ve genç erişkinlerde bile ölüm dahil olmak üzere COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili bilinen potansiyel komplikasyon riski göz önüne alındığında (12-29 yaş arası kişiler için ölüm oranı 100.000'de 0.1–1'dir), risk-fayda kararı aşı için ezici bir şekilde olumlu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, şu anda ≥12 yaşındaki herkese COVID-19 aşısı önerilmektedir. [30]

## KAYNAKLAR


1. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020;5(7):802–10.
2. Boehmer, Tegan K et al. "Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021." MMWR. Morbidity and mortality weekly report vol. 70,35 1228-1232. 3 Sep. 2021, doi:10.15585/mmwr.mm7035e5
3. Buckley, BJR, Harrison, SL, Fazio-Eynullayeva, E, Underhill, P, Lane, DA, Lip, GYH. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. Eur J Clin Invest. 2021; 51:e13679.
4. Chantreuil J, Favrais G, Soule N, et al.: Tachycardie atriale chaotique au cours d'une infection respiratoire à coronavirus NL63. Archives de Pediatrie [Internet] 2013 [cited 2020 Apr 22]; 20:278–281.
5. Agrawal AS, Garron T, Tao X, et al.: Generation of a Transgenic Mouse Model of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection and Disease. Journal of Virology American Society for Microbiology, 2015; 89:3659–3670.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al.: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell Cell Press, 2020; 181:271-280.e8.
7. Guo J, Wei X, Li Q, Li L, Yang Z, Shi Y, Qin Y, Zhang X, Wang X, Zhi X, Meng D: Single-cell RNA Analysis on ACE2 Expression Provides Insight into SARS-CoV-2 Blood Entry and Heart Injury. medRxiv [Internet] Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2020 [cited 2020 Apr 22]; :2020.03.31.20047621
8. Siripanthong, Bhurint et al. "Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management." Heart rhythm vol. 17,9 (2020): 1463-1471.

9. Kim D, Lee J-Y, Yang J-S, Kim JW, Kim VN, Chang H: The architecture of SARSCoV-2 transcriptome [Internet]. bioRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory, 2020 [cited 2020 Apr 22], p. 2020.03.12.988865.

10. Wang D, Li S, Jiang J, Yan J, Zhao C, Wang Y, et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis. Sci China Life Sci 2019;62:187–202. 1

11. Aktoz M, Altay H et al.(2020) Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşı Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler. Turk Kardiyol Dern Ars 2020;48 Suppl 1: 1-87 doi: 10.5543/tkda.2020.36713

12. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E et al (2013) Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 34:2636–264

13. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Circulation 116:2216–2233

14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR et al (2019) Fourth universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 40:237–269

15. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al.: Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2020

16. Sato R, Nasu M: A review of sepsis-induced cardiomyopathy. Journal of Intensive Care. BioMed Central Ltd., 2015

17. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG: Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. Circulation. Lippincott Williams and Wilkins, 2017, pp. 2426–2441

18. Kociol R.D., Cooper L.T., Fang J.C. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e69–e92

19. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013;34:2636–2648

20. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. N Engl J Med. 1995;333:269–275.

21. Zeng J.-H., Liu Y.-X., Yuan J. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. Published online April 10. Infection. 2020 doi: 10.1007/s15010-020-01424-5.

22. Rao S., Sasser W., Diaz F., Sharma N., Alten J. Coronavirus associated fulminant myocarditis successfully treated with intravenous immunoglobulin and extracorporeal membrane oxygenation. Chest. 2014;146:336A

23. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) JAMA Cardiol. 2020;5:819–824.

24. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. Eur Heart J. 2020 ehaa190.

25. Li Y., Yu Y., Chen S., Liao Y., Du J. Corticosteroids and intravenous immunoglobulin in pediatric myocarditis: a meta-analysis. Front Pediatr. 2019;7:342.

26. Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease. 2019.

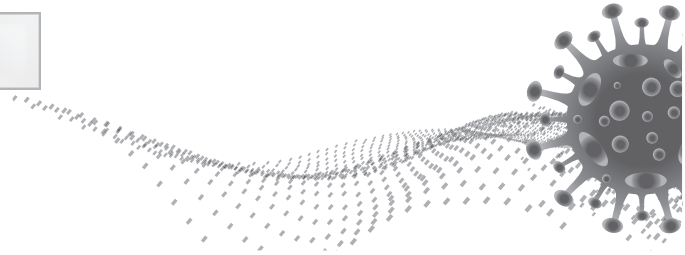
27. Nurlu Temel E. Colchicine and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Applications in the Treatment of COVID-19. Med J SDU 2021; (ozelsayi-1):157-162

28. Henwood M, Lake D, Allen F, Sange M. Myocarditis in SARS-CoV-2 negative patients with suspected preceding infection. BMJ Case Rep. 2021;14(1):e239513. Published 2021 Jan 12.

29. Su JR, McNeil MM, Welsh KJ, Marquez PL, Ng C, Yan M, Cano MV. Myopericarditis after vaccination, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2018.Vaccine. 2021; 39:839–845. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.046

30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines.Accessed July 6, 2021.

11. BÖLÜM



# ÇOCUKLARDA POSTCOVİD NÖROLOJİK TUTULUM

*Arş. Gör. Dr. Havva İpek DEMİR*[1]
*1.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı*

Çin'in Wuhan eyaletinde Aralık 2019'da ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılan koronavirus hastalığı (COVID-19) 2020 yılında pandemiye dönüşmüştür. Akut solunum yetmezliği coronavirusu (SARS-CoV-2) başlıca ateş ve solunum sistemi bulguları ile seyrederek pnömoniye neden olmakta ancak çeşitli organ ve dokuları da etkileyebilmektedir. SARS-CoV-2'nin neden olduğu viral sendrom akciğer dışında hematolojik, kardiyovasküler, hepatobilier, gastrointestinal, kas-iskelet, endokrin, kutanöz, genitoüriner, psikiyatrik, oküler ve nörolojik sistemleri etkilemektedir.[1]

COVID-19'lu çocuklar hastalığı genel olarak asemptomatik veya hafif semptomatik olarak geçirmekte ancak uzun dönem COVID-19'un yetişkinlerde tanınmaya başlaması ile çocuklarda da ortaya çıkabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir.[2,3] İngiltere'de yapılan bir çalışmada COVID-19 akut enfeksiyonu geçiren çocukların %12-15'inde semptomların beş haftaya kadar uzadığı gösterilmiştir.[4] Bazı hastalarda ilk üç ay içinde semptomlarda iyileşme görülürken, diğerlerinde uzun süreli semptomlar devam edebilmektedir. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, semptomların başlangıcından altı ay sonra bile yorgunluk, kas zayıflığı, bilişsel bozukluklar, uyku bozuklukları, saç dökülmesi, anksiyete, depresyonun yaygın olduğu bildirilmiştir.[5]

Post covid durumlar: SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastada enfeksiyon sonrası dört hafta ya da daha uzun süre devam eden, bazen de başlangıç semptomları tamamen düzeldikten sonra yeni, yineleyen veya devam eden semptom ve klinik bulguların görülmesidir. Post covid durumlar uzamış covid, post akut COVID-19, uzun süreli covid etkileri gibi farklı isimlerle adlandırılmaktadır.[6] Bilimsel verilerin sınırlı olması nedeni ile terminolojide henüz netlik sağlanamamıştır. Hastalık Kontrol Merkezi (CDC)'ye göre COVID-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen akut semptomların dört haftadan daha uzun süre devam etmesi uzamış covid veya post covid sendrom olarak tanımlanmaktadır. CDC'nin ilgili tanımında PCR negatifliği ve ilgili tabloya alternatif tanı konmama şartı mevcuttur. Çocuklarda yaşı büyük hastalar (>6 yaş), kız cinsiyet, atopi varlığı post covid sendromlar açısından yüksek riskli durumlar olarak bilinmekle birlikte; infantlarda solunum semptomları, okul çağı ve adolesan yaş grubunda ise yorgunluk ve nörolojik semptomlar postcovid dönemde daha sık görülmektedir.[7]

Uzun dönem Covid nedeniyle takip edilen çocukların immun profilini inceleyen bir çalışmada inflamatuar yanıt ve oto inflamatuar süreçlerin mediatörü olan IL-6 ve IL-1 semptomları uzun süre devam eden hastalarda, iyileşmiş çocuklara göre sürekli olarak daha yüksek saptanmıştır.[8]

Bu yazıda, çocuklarda post covid dönemde görülen nörolojik komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

SARS-CoV-2, pozitif polariteli ve tek iplikçikli RNA virüsü olan yeni tip bir koronavirüstür. Nöroinvazyon yapabilme potansiyeli olduğu bilinen Betacoronavirus cinsi içinde yer almaktadır.[14] Virüs, ACE-2 reseptörlerine bağlanarak hücre içine girebilmekte ve beyine iki yol ile ulaşabilmektedir. Birinci yol lökositler aracılığı ile veya kan beyin bariyeri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyerindeki endotel ve epitel hücrelerini enfekte eder ya da lökositler aracılığı ile beyine ulaşabilmektedir. Beyin mikrosirkülasyonunda kan akım hızının görece yavaş olmasının viremi sırasında virüs ile kapiller endotelde bulunan ACE-2 reseptörlerinin etkileşimini artırdığı bu durumun kapiller endotel hasarı sonrası SSS'ye girmesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir.[15] Diğerinde virüs III, V, IX, ve X. kraniyal sinirler ve periferik sinirler aracılığı ile retrograd aksonal yol ile beyne ulaşmaktadır.[16]

SARS-CoV-2, sistemik ve hücresel inflamasyona neden olabilen nörotrop bir virüs olarak değerlendirilmektedir. Kas hasarına direkt olarak ACE-2 reseptörlerine bağlanıp kas dokusuna girmesi sonucu neden olduğu düşünülmekteyken, postmortem çalışmalarda kas dokusundan virüs izole edilememiştir. Olası sitokin fırtınasının kas hasarına yol açabileceği düşünülmektedir.[16]

Nörotropik bir virüs olarak kabul edilen SARS-CoV-2'nin nörolojik semptomlara neden olma ve santral sinir sistemine (SSS) ulaşma mekanizması, doğrudan viral invazyon veya sistemik enfeksiyonun otoimmun reaksiyonları tetiklemesi gibi dolaylı mekanizmalara dayanmaktadır.[9] Vücuda ağız, burun veya gözler aracılığı ile giren SARS-CoV-2, yüzeyindeki S1 diken proteinleriyle nazal mukoza, solunum yolu epiteli, damar endoteli ve beyinde bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE-2) reseptörlerine bağlanarak insan hücrelerini enfekte eder.[10] Nöroinvaziv eğilim, koronavirüslerin ortak bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Transgenik farelerin kullandığı birtakım deneysel çalışmada SARS-CoV-2'nin intranazal yolla verildiğinde olfaktor sinir yolu ile beyine ulaşabildiği gösterilmiştir.[11] COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ateş, baş ağrısı, anosmi, nöbet ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişimi sonrası kaybedilen bir hastanın postmortem üçüncü saatte yapılan otopsisinde olfaktor sinir ve beyin sapındaki nöronlarda şiddetli ve yaygın bir doku hasarı saptanmıştır.[12]

COVID-19, viral bir etkenle tetiklenen ve özellikle hastalığı ağır geçirenlerde aşırı inflamatuar yanıt ile karşımıza çıkan bir immun sistem hastalığı gibi de tanımlanabilir. İmmun sistemin hem yetersiz, hem de aşırı aktif olduğu durumlar prognozu belirlemektedir. Ancak bağışık yanıtın nasıl seyredeceği virüs yüküne, genetik faktörlere ve eşlik eden komorbid durumlara bağlıdır. [8]

Koronavirüslerin, doğrudan ya da dolaylı olarak sinir sistemi bulgularına neden olabildiği bildirilmiştir. Bir ensefalit hastasının beyin omurilik sıvısında virüsün gen sekanslaması ile gösterilmesinin ardından virüsün nöroinvazyon yapabildiği ve merkezi sinir sistemini enfekte edebildiği düşünülmeye başlanmıştır. [9]

Çocukluk çağında uzamış Covid ile ilgili klinik veriler sınırlıdır. İsveç Stockholm'de yaş ortalaması 12 olan bir grupta yapılan bir çalışmada baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, kas güçsüzlüğü, baş dönmesi gibi nörolojik semptomların akut COVID-19 tanısı konduktan sonra 6-8 haftaya kadar devam ettiği görülmüştür.[13]

2002-2003 yılları arasında görülen SARS-CoV epidemisi sırasında da ensefalit, polinöropati ve iskemik inme gibi nörolojik sendromların görüldüğü bildirilmiştir. Miyopati ve rabdomyoliz gelişen olguların da saptandığı salgında bu durumun virüsün sinir ya da kas dokusuna zarar vermesi ile gelişebileceği

öne sürülmüştür.[17] Epileptik nöbet ve ensefalopati tablosuyla başvuran hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinde virüsün genetik materyalinin saptandığına dair olgu bildirileri de bulunmaktadır.[18] SARS epidemisi sırasında da kritik hastalığı olan enfekte hastalarda koronavirüsün hiperkoagülasyona yol açarak iskemik inmeye neden olabileceği bildirilmiştir.[19]

"European Academy of Neurology"nin 28 Mart 2020'de yayınlanan "Special Report COVID-19: Neurologists adapt in Northern Italy" başlıklı yazısında Dr Padovani, Brescia Üniversitesi'ndeki nöro-COVID-19 ünitesinde Bickerstaff serebellitine benzeyen bir olgu takip edildiğini bildirmiştir.[20] Bu nedenle COVID-19'a bağlı akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM) veya Guillain Barre Sendromu gibi immun aracılı komplikasyonların gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Merkezi sinir sistemi, kaslar ve periferik sinir sistemini içeren klinik tablo hastaların üçte birinde bildirilmektedir. Hastalarda görülen santral sinir sistemi bulguları baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, bilinç değişikliği, akut serebrovasküler hastalık, nöbetler, ensefalit-meningoensefalit tablosu, ADEM, akut hemorajik nekrotizan ensefalopati olarak sayılabilir. Tat ve koku almada bozukluklar, görme bozukluğu, nöropati, nevralji, Guillain Barre Sendromu, Miller Fischer Sendromu ve polinöritis kraniyalis ise periferik sinir sistemi tutulumuna örnek olarak gösterilebilir.[22] Koku ve tat alma bozuklukları COVID-19 hastalığının erken döneminde ortaya çıkar ve diğer semptomların iyileşmesinden sonra da devam etme eğilimindedir.[21] Kas tulumuna örnek olarak da miyozit ve miyastenia gravis verilebilir.

Virüsün neden olduğu sistemik inflamasyon kan beyin bariyerini bozar ve beyini proinflamatuar faktörlerle doldurur. Virus olfaktor sinir yolu ile kan beyin bariyerini geçebilir, reaktif gliozisi tetikler; bu da sitokinlerin ve proinflamatuar faktörlerin artmış üretimine neden olur. Ayrıca SSS'nin kanlanmasının ve oksjenizasyonunun bozulması ile anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıkların da tetiklenmesi söz konusu olabilmektedir.[22]

SARS-CoV-2'nin SSS etkileme mekanizmasını detaylandırmak gerekirse; üç farklı yol ile nörolojik etkilenmenin gerçekleştiği söylenebilir. Birinci durumda virüs direkt hematojen yol ile veya nöronal retrograd yayılım ile SSS etkilenmesine neden olmaktadır. Bu şekilde olan yayılım, sitokin salınımına bağlı gelişen inflamatuar hasar veya virüsün nöronlardaki ACE-2 reseptörlerini etkilemesi ile gerçekleşmektedir.[23] Ayrıca koronavirüs lökositleri de enfekte ederek kan beyin bariyerini geçip SSS'ye ulaşabilmektedir. Nöronal retrograd yayılımda ise virüs olfaktor sinir tutulumu yaparak retrograd aksonal taşınma yollarına ulaşmaktadır.[24] İkinci durum post enfeksiyöz immun aracılı mekanizma ile ilişkilidir. Akut enfeksiyon sonrası belirli bir latent periyod sonrası gelişen otoimmun yanıt ile geliştiği düşünülmektedir.[25] Çin'de yapılan bir çalışmada virüsün kendini nöronların içinde immun yanıttan koruyabileceğine ve akut enfeksiyon bulguları geriledikten sonra bile vücuttan tam olarak temizlenmemiş olabileceğine, yani tıpkı Herpes virüslerde olduğu gibi latent kalabileceğine değinilmiştir.[26] Post enfeksiyöz immun aracılı mekanizma ile gelişen hastalıklara örnek olarak Guillain Barre Sendromu, transvers miyelit, ADEM, akut nekrotizan ensefalopati ve beyin sapı ensefaliti verilebilir. COVID-19 enfeksiyonunun SSS'de immun hücreleri aktive ederek kronik inflamasyon ve beyin hasarına neden olabileceği, bu durumun da demiyelinizan hastalıkların gelişme insidansını artırabileceği düşünülmektedir.[27] COVID-19 gibi viral enfeksiyonlarla demiyelinizan hastalıkların gelişmesi arasında potansiyel bir bağlantı olduğu deneysel çalışmalarda da gösterilmiştir.[28] Farelere COVID-19 aşısının yapıldığı deneylerde enfeksiyonun akut fazında farelerin omuriliklerinde miyelin kaybı, enfeksiyondan üç hafta sonra ise miyelin yıkımı olduğu görülmüştür.[29]

Guillain Barre Sendromu sıklıkla simetrik güçsüzlük ve refleks kaybı ile karakterize akut inflamatuar polinöropatidir.[30] Geçirilmiş viral veya bakteriyel enfeksiyonların tetiklediği otoimmun bir hastalıktır.[31] Çocukluk çağı olgularında mortalite solunum yetmezliğine bağlı ve %1-2 oranındadır. Her iki cins eşit olarak etkilenir. Tablo sıklıkla nonspesifik enfeksiyondan birkaç gün veya haftalar sonra ortaya çıkan progresif güçsüzlük, asendan paralizi ve BOS incelemesinde albuminositolojik disosiasyon ile karakterizedir.[32]

Akut dissemine ensefalomiyelit, post enfeksiyöz ensefalomiyelit olarak da adlandırılan monofazik inflamatuar demiyelinizan SSS hastalığıdır. Multifokal nörolojik belirtiler ve ensefalopati tablosu ile kendini gösterir.[33] Hastalık sıklıkla nonspesifik viral veya bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra gelişir. Hastalık ile ilişkili olabilecek birçok enfeksiyon etkeni tanımlanmıştır. En sık gösterilen etkenler coronavirüsler, coxackie, sitomegalovirüs, ebstein bar virüs, herpes simpleks virüs, hepatit A ve influenza virüstür.[34] Olguların %5'ten azı kuduz, hepatit B, influenza, kızamık-kızamıkçık-kabakulak, suçiçeği aşılarından sonra gelişmektedir.[35] Tanı, klinik ve nörogörüntüleme ile konulmakta, tedavide yüksek doz glukokortikoid, intravenöz immunglobulin veya plazmaferez uygulanmaktadır.[36]

Transvers miyelit, yetişkinlerde daha sık görülürken olguların %20'sini çocuklar oluşturmaktadır. Çoğu hastanın öyküsünde aşılanma veya viral enfeksiyon öyküsü vardır.[37] Semptomlar genelde saatler veya haftalar içerisinde ilerleme gösterir. En sık etkilenen bölge spinal kordun torasik kısmıdır. En sık görülen semptomlar bel ağrısı, üriner inkontinans, alt ekstremitede parestezi ve seviye veren duyu kusurudur. [38] En sık nedeni idiopatik olmakla birlikte hücresel otoimmun yanıt, spinal kordun direkt viral invazyonu ve otoimmun vaskülit olmak üzere üç hipotez öne sürülmüştür.[39] Standart tedavisi yüksek doz steroid ve gerekli olgularda plazmaferez tedavisidir.[37]

İlk COVID-19 ilişkili akut nekrotizan ensefalopati olgusu 31 Mart 2020 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan erişkin bir hastada bildirilmiş olup, benzer immunolojik mekanizmalar ile çocuk hastaların da etkilenebileceği düşünülmektedir.[40] İnfluenza ve diğer viral enfeksiyonların nadir bir komplikasyonu olan bu tablonun intrakranial sitokin fırtınası sonucunda kan beyin bariyerinin bozulması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu olgularda SSS'de direkt virüs invazyonunun saptanmadığı bildirilmektedir.[41]

Mandibular sinir duyusal yollarının etkilendiği altı COVID-19 hastasının otopsisinde trigeminal sinirde nöronal hücre kaybı ve aksonal dejenerasyon olduğu gözlenmiş olup, COVID-19 ile bağlantılı nöronal komplikasyon mekanizmalarının burun mukozasından giren virüsün trigeminal sinir duyu aksonlarını istilasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Trigeminal sinirin üç dalından gelen duyu aksonları, trigeminal gangliona girmekte ve ponstaki çekirdeklerde sonlanmaktadır. COVID-19 ile enfekte hastaların otopsilerinde trigeminal ganglionda yüksek viral yük saptanmıştır. Trigeminal yolun beyin kaudal bölgelerine ve solunum çekirdeklerine bağlanabilirliği, mikrovasküler koagülasyon ve sitokin fırtınasına neden olan SARS-CoV-2'nin enfekte hastalarda nucleus tractus solitarius bölgesinde hasara neden olabildiğini göstermektedir.[42]

COVID-19 hastalarının otopsi incelemelerinde ağır hipoksi ve viremi saptandığı bildirilirken, beyin dokularında ödem olduğunu belirten bir çalışma da mevcuttur. [43,44] Bu bulgular ağır olgularda görülen bilinç bulanıklığı ve diğer non spesifik nörolojik bulguların etyolojisinde toksik ensefalopatinin rol oynayabileceğini göstermektedir.[45] Beyin ödemi, özellikle beyindeki corpus callosumun splenium bölgesinde sitotoksik ödem gelişimi şeklinde görülmektedir. Bunun nedeni beynin bu bölgesinin fazla

miktarda sitokin ve glutamat reseptörü içermesi nedeniyle astrositlerden yüksek miktarlarda salınan glutamat ve sitokin düzeylerinden daha fazla etkilenmesi olarak açıklanabilir. Bir yayında izole tek taraflı hipoglossal sinir felci ile başlayıp üç gün sonra sol gözde oftalmopleji ve sağda abduksiyon kısıtlılığı gelişen polinöritis kranialis olgusu rapor edilmiştir.[26] 2020 yılında Kore'de 24 yaşındaki bir COVID-19 hastasında tek taraflı hipglossal sinir felci saptanmış ve manyetik rezonans görüntüleme ile izole hipoglossal sinir felcinin en sık bildirilen nedenlerinin dışlandığı, bu durumun SARS-CoV-2'nin nörolojik bir bulgusu olabileceği düşünülmüştür.[46]

Çoklu sistemik inflamasyon sendrom (MIS-C) ilk defa Nisan 2020'de SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çocuklarda ateş, karın ağrısı, hipotansiyon, nörolojik semptomlar ve miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna neden olan şiddetli bir hastalık olarak tanımlanmıştır.[47,48] Çoklu sistemik inflamatuar sendrom, post covid sendrom olarak değil, daha çok postenfeksiyöz bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir. Epidemiyolojik verilere göre, toplum içindeki COVID-19 vakalarının en fazla görüldüğü zaman dilimi ile MIS-C vaka sayısının en çok olduğu zaman arasında birkaç haftalık bir süre olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, özellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çocuklarda MIS-C'nin post viral immünolojik yanıtlara bağlı geliştiğini düşündürmektedir.[49]

İnsanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ikinci haftasında antikorlar gelişir. MIS-C tablosunun SARS-CoV-2 enfeksiyonundan bir süre sonra ortaya çıkması hastalığın nedeninin virüsün direkt etkisi olmayıp post viral immünolojik yanıtlara bağlı geliştiğini düşündürmekle birlikte nedeni tam olarak açığa kavuşmamıştır.[52] Çoklu sistemik inflamatuar sendrom hastalarının hava yollarında genellikle virüs tespit edilmez yani nazofarengeal PCR testleri negatifken SARS-CoV-2'ye karşı antikor testleri pozitiftir. Bu nedenle MIS-C, enfeksiyon sonrası gelişen IgG aracılı yanıt olarak düşünülmektedir. [51] Ateş MIS-C'de saptanan en önemli bulgudur. Dirençli ve uzun seyreder.[52] Ateşe kusma, karın ağrısı, ishal gibi gastrointestinal semptomlar, konjonktivit ve döküntü gibi Kawasaki Hastalığı'nı anımsatan mukokutanöz semptomlar ile baş ağrısı, sinirlilik, mental durumda değişiklikler, konfüzyon, meningeal irritasyon bulguları, papil ödem, inme, ensefalopati gibi nörolojik semptom ve bulgular eşlik edebilir.[53-55] İtalya'da MIS-C tanısı konan on olgunun altısında gastrointestinal semptomlar görülürken, dördünde meningeal irritasyon bulguları saptanmıştır.[47] MIS-C enfeksiyonuna eşlik eden nörolojik etkilenme koronavirüsün neden olduğu artmış TNF alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-12 ve IFN gama düzeyleri ile karakterize sitokin fırtınası ile açıklanmaktadır.[25] Bu hiperinflamatuar durum koagülasyona yatkınlık yaratmakta ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olmaktadır.[17] MISC'li olgularda CRP, prokalsitonin, ferritin, fibrinojen, D dimer ve IL-6 gibi akut faz reaktanlarının düzeyleri de yükselmekte; bu inflamatuar markerlar MISC patogenezine katkıda bulunmaktadır.[17] Ağır MIS-C olgularında ise ADEM, psödotümör serebri, beyin ödemi, konvülsiyonlar ve inme gibi nörolojik durumlar gözlenmiştir. Nörolojik semptom ve bulguların çeşitliliğine rağmen hastaların prognozu genellikle iyi seyretmektedir.

Londra'da yapılan bir araştırmada geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonuna bağlı MIS-C gelişen 27 çocuktan dördünde (%14,8) baş ağrısı, ensefalopati, serebellum ve beyin sapı tutulumunu gösteren bulgular, kas güçsüzlüğü ve derin tendon reflekslerinde azalma gözlendiği bildirilmiştir.[56] Mao ve arkadaşlarının 214 COVID-19 hastasını değerlendirdiği raporunda akut serebrovasküler hastalıklar, bilinç bozukluğu ve iskelet kas hasarını içeren nörolojik bulguların çalışmaya dahil edilen hastaların %36,4'ünde gözlendiği bildirilmiştir.[46]

Salgının psikolojik ve evrensel etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise; ajitasyon, kabus görme, uyku düzeninde bozulma, ailede kayıp endişesi, ekran karşısında geçirilen sürede artış çok artmış olmakla birlikte; ergenlerin erişkinlerden daha çok depresif semptomlar geliştirdiği gösterilmiştir.[57]

Uzun dönem COVID-19 araştırmalarının nispi az sayıda olması nedeniyle bu sendromun çocuklar ve ergenlerdeki gerçek insidansı belirsizliğini korumaktadır. Çocukluk çağında yaş, hastalık şiddeti ve süresi, virüs suşu gibi faktörlerin de uzun dönem COVID-19 riski üzerindeki etkisi de henüz belirlenememiştir.[58] Pandeminin çocuklar üzerindeki etkilerinin yanı sıra uzun dönem COVID-19'un etkilerinin de acilen çalışılması gerekmektedir. Bu tür araştırmalar klinik özelliklerin detaylandırılmasına ve gerekli stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Ayrıca çocukları ve gençleri pandeminin ömür boyu sürebilecek potansiyel olumsuz etkilerinden koruyabilmek için geliştirilecek sağlık politikalarına bu tür araştırmalar yön verecektir.[59-61] COVID-19'un hastalığı asemptomatik geçirenler dahil olmak üzere çocuklar üzerinde de uzun dönem etkileri olabileceğine dair artan kanıtlar pediatristlere, ruh sağlığı uzmanlarına ve pandeminin çocuklar üzerindeki etkilerini azaltıcı önlemler alma konusunda politika yapıcılara duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır. Uzun dönem COVID-19'un çocuklar üzerindeki yükünü daha iyi anlayabilmek için multidisipliner, prospektif, mümkünse bir kontrol kohortu ile, tekrarlayan örneklemeler ile, çocukların sağlık ve iyilik hallerini kendilerinin bildirebileceği çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalar, COVID-19 sekellerini daha iyi anlayabilmek için biyolojik örnek toplamayı içeren yöntemlerle de yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR


1. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin D-Y, Li S, Liu S-L, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. The Lancet. 2020;395(10228):949-50.
2. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992). 2021;110(7):2208.
3. Roge I, Smane L, Kivite-Urtane A, Pucuka Z, Racko I, Klavina L, et al. Comparison of Persistent Symptoms After COVID-19 and Other Non-SARS-CoV-2 Infections in Children. Frontiers in pediatrics. 2021;9.
4. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. bmj. 2021;372.
5. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. The Lancet. 2021;397(10270):220-32.
6. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. Viruses. 2021;13(4):700.
7. Arslan G, Allen K-A. Exploring the association between coronavirus stress, meaning in life, psychological flexibility, and subjective well-being. Psychology, Health & Medicine. 2022;27(4):803-14.
8. Di Sante G, Buonsenso D, De Rose C, Valentini P, Ria F, Sanguinetti M, et al. Immune profile of children with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (Long Covid). medRxiv. 2021.
9. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. The Lancet Neurology. 2020;19(11):919-29.

10. von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. The Lancet. 2020;395(10241):e109.

11. Puccioni-Sohler M, Poton AR, Franklin M, Silva SJd, Brindeiro R, Tanuri A. Current evidence of neurological features, diagnosis, and neuropathogenesis associated with COVID-19. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2020;53.

12. Satarker S, Nampoothiri M. Involvement of the nervous system in COVID-19: The bell should toll in the brain. Life Sciences. 2020;262:118568.

13. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. Acta Paediatrica. 2021;110(3):914-21.

14. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses. 2020;12(4):372.

15. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. AAN Enterprises; 2020.

16. Chen PCH, Hsiao CH. Re: To KF, Tong JH, Chan PK, et al. Tissue and cellular tropism of the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome: an in-situ hybridization study of fatal cases. J Pathol 2004; 202: 157–163. The Journal of pathology. 2004;203(2):729.

17. Tsai L, Hsieh S, Chang Y. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. Acta neurologica Taiwanica. 2005;14(3):113.

18. Bohmwald K, Galvez N, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. Frontiers in cellular neuroscience. 2018:386.

19. Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim C, Pang BC, Yeo TT, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). Journal of neurology. 2004;251(10):1227-31.

20. Padovani A. Special Report COVID-19: Neurologists adapt in Northern Italy. EANpages. 2020.

21. Agarwal P, Ray S, Madan A, Tyson B. Neurological manifestations in 404 COVID-19 patients in Washington State. Journal of neurology. 2021;268(3):770-2.

22. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. The Lancet Psychiatry. 2020;7(7):611-27.

23. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, et al. Neurological issues in children with COVID-19. Neuroscience letters. 2021;743:135567.

24. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. Nature Reviews Neurology. 2020;16(11):636-44.

25. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: a review. Neurocritical care. 2021;34(3):1062-71.

26. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. Journal of medical virology. 2020;92(6):552-5.

27. Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. Ocular immunology and inflammation. 2020;28(3):391-5.

28. Duffy L, O'Reilly SC. Toll-like receptors in the pathogenesis of autoimmune diseases: recent and emerging translational developments. ImmunoTargets and therapy. 2016;5:69.

29. Wu GF, Perlman S. Macrophage infiltration, but not apoptosis, is correlated with immune-mediated demyelination following murine infection with a neurotropic coronavirus. Journal of virology. 1999;73(10):8771-80.

30. Barzegar M, Toopchizadeh V, Maher MH, Sadeghi P, Jahanjoo F, Pishgahi A. Predictive factors for achieving independent walking in children with Guillain-Barre syndrome. Pediatric research. 2017;82(2):333-9.

31. Meythaler JM. Rehabilitation of Guillain-Barré syndrome. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1997;78(8):872-9.

32. Rantala H, Uhari M, Niemelä M. Occurrence, clinical manifestations, and prognosis of Guillain-Barre syndrome. Archives of disease in childhood. 1991;66(6):706-9.

33. Wang CX. Assessment and management of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in the pediatric patient. Pediatric Drugs. 2021;23(3):213-21.

34. Fitouchi S, Heger B, Kremer L, Kremer S, Ohlmann P. A case of acute disseminate encephalomyelitis after SARS-CoV-2 related acute respiratory distress syndrome. Journal of Neuroradiology. 2021;48(6):464.

35. Lotze TE, Chadwick DJ. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. 2020.

36. Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents. Children. 2021;8(4):280.

37. Defresne P, Meyer L, Tardieu M, Scalais E, Nuttin C, De Bont B, et al. Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2001;71(2):272-4.

38. Awad A, Stuve O. Idiopathic transverse myelitis and neuromyelitis optica: clinical profiles, pathophysiology and therapeutic choices. Current neuropharmacology. 2011;9(3):417-28.

39. Group* TMCW. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology. 2002;59(4):499-505.

40. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. Radiology. 2020;296(2):E119-E20.

41. Boziki MK, Mentis A-FA, Shumilina M, Makshakov G, Evdoshenko E, Grigoriadis N. COVID-19 immunopathology and the central nervous system: implication for multiple sclerosis and other autoimmune diseases with associated demyelination. Brain sciences. 2020;10(6):345.

42. Manganotti P, Bellavita G, D'Acunto L, Tommasini V, Fabris M, Sartori A, et al. Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barré syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: a case series. Journal of medical virology. 2021;93(2):766-74.

43. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak–an update on the status. Military Medical Research. 2020;7(1):1-10.

44. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The Lancet respiratory medicine. 2020;8(4):420-2.

45. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain, behavior, and immunity. 2020;87:18-22.

46. Ju H, Im K, Roh H. A Case of Polyneuritis Cranialis with the Initial Symptom of Isolated Hypoglossal Nerve Palsy. Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea). 2020;16(4):702.

47. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. The Lancet. 2015;385(9984):2255-63.

48. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. The Lancet. 2020;395(10239):1771-8.

49. Nasirigerdeh R, Torkzadehmahani R, Matschinske J, Frisch T, List M, Späth J, et al. sPLINK: a federated, privacy-preserving tool as a robust alternative to meta-analysis in genome-wide association studies. BioRxiv. 2020.

50. Weisberg SP, Connors T, Zhu Y, Baldwin M, Lin W-H, Wontakal S, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. 2020.

51. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. Pediatric cardiology. 2020;41(7):1391-401.

52. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, Abel D, Sewell TB, Landau EG, et al. Discriminating multisystem inflammatory syndrome in children requiring treatment from common febrile conditions in outpatient settings. The Journal of pediatrics. 2021;229:26-32. e2.

53. Feldstein L, Rose E, Horwitz S, Collins J, Newhams M, Son M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in US Children and Adolescents [published online ahead of print June 29, 2020]. New Eng J Med DOI.10.

54. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. New England Journal of Medicine. 2020;383(4):347-58.

55. Julie T, Clément P. Corsia Alice, Bajolle Fanny, Fourgeaud Jacques, A ngoulvantFrançois et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study BMJ. 2020;369:m2094.

56. Deigendesch N, Sironi L, Kutza M, Wischnewski S, Fuchs V, Hench J, et al. Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. Acta neuropathologica. 2020;140(4):583-6.

57. Zhou S-J, Zhang L-G, Wang L-L, Guo Z-C, Wang J-Q, Chen J-C, et al. Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19. European child & adolescent psychiatry. 2020;29(6):749-58.

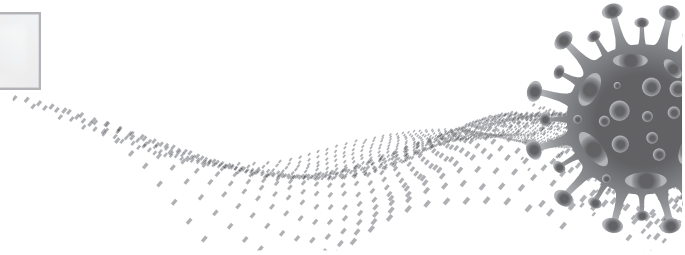
58. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? The Pediatric infectious disease journal. 2021;40(12):e482.

59. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Gamirova A, Shikhaleva A, Andreeva M, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. European Respiratory Journal. 2022;59(2).

60. Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. Eur Respiratory Soc; 2022.

61. Munblit D, Simpson F, Mabbitt J, Dunn-Galvin A, Semple C, Warner JO. Legacy of COVID-19 infection in children: long-COVID will have a lifelong health/economic impact. Archives of disease in childhood. 2022;107(3):e2-e.

12. BÖLÜM



# POST COVID KARDİYAK ARİTMİLER

*Doç.Dr.Veli Polat[1], Uzm.Dr.Murat Erdem Alp[1]*
*1.Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İSTANBUL*

## Giriş

Şiddetli akut solunum yetmezliğine yol açan SARS-CoV-2 salgını Aralık 2019'dan itibaren dünyada, Mart 2020'den itibaren ülkemizde görülmekte ve yayılmakta olup dünya çapında bir pandemiye dönüşmüştür. Hastalığın kardiyak komplikasyonları çok çeşitli olup hastalığın başlangıcından itibaren izlenebilmektedir. Miyokardit, kalp yetmezliği, koroner arter trombozu ya da COVID-19'a bağlı plak rüptürüne bağlı akut koroner sendrom en sık görülen komplikasyonlardır. Bunun yanında aritmilerin de kaynağı olabileceği gösterilmiştir. Viral enfeksiyonun neden olduğu inflamasyon miyokardda elektrofizyolojik ve yapısal yeniden şekillenmeye yol açarak farklı aritmilere sebep olmaktadır. Liu ve ark. yaptığı bir çalışmada COVID-19'a yakalananların %7'si çarpıntı tariflemekte iken Çin merkezli yapılan bir çalışmada hastaneye yatanların %16.7'si yoğun bakıma yatanların % 44,4'ünde kardiyak aritmi mevcuttu.[1-2] Ancak aritmilerin süresi ve tipi bu çalışmalarda belirlenememiştir. Aritmi için temel mekanizma konak faktörleri ile viral faktörler arasındaki ilişkiyle ilgilidir. Bu mekanizmalar temelde hücreler arası eşleşmenin değişmesi, interstisyel ödem ve kardiyak fibrozisi içerir. Gaaloul ve ark. viral infeksiyonun sebep olduğu iyon kanalı değişiklikleri ve elektrofizyolojik ve yapısal yeniden şekillenmenin aritminin mekanizmasını oluşturduğunu bildirmektedir.[3-4] COVID-19 ile enfekte olmuş kişilerde ani kardiyak ölüme dahi varan çeşitli aritmiler gözlenmiştir.

COVID-19'a yakalananlarda en yaygın görülen aritmi sinüs taşikardisi olup, atriyal fibrilasyon en sık görülen patolojik aritmidir. Aritmilerin %9,6'sı yeni başlangıçlı olup toplamda hastaların % 15,8'inde görülmüştür. AF'den sonra en sık görülen aritmi olan ventriküler erken atımlar hastaların %13'ünde görülmektedir. Malign aritmiler VT veya VF %2,6 oranında görülmekte iken en düşük oranda %0,4 ile atriyoventriküler blok görülmektedir. Bu aritmiler yaş, cinsiyet ve hipoksiden bağımsız olarak gerçekleşmekte iken hastalığın şiddeti, miyokard hasarının yüksek belirteçleri, inflamasyon ve fibrinoliz ile ilişkili bulunmuştur. COVID-19 hastalarında aritmi izlenmesi 30 günlük mortalite için bağımsız bir risk göstergesidir.[5]

## Taşiaritmiler

COVID-19 hastalarında en sık aritmi sinüs taşikardisidir ve genelde bu taşikardi inflamasyon, hipoksi gibi viral enfeksiyona bağlı sekonder nedenlere bağlı olmakta ve enfeksiyon geriledikten sonra taşikardi

de düzelmektedir. Ancak taşikardi kalıcı hale gelirse SARS'dan sonra görülen uygunsuz sinüs taşikardisi COVID-19 sonrası da görülebilir. Uygunsuz sinüs taşikardisinin temel mekanizması sinüs düğüm hiperaktivitesi, otonomik disfonskiyon ve hiperadrenerjik duruma bağlı olabilir. COVID-19'da inflamatuar sitokinlere bağlı iyon kanal işlevleri bozulup taşikardi tetiklenmektedir. Tedavide ise hastaya beta bloker ve ivabradin düşünülebilir.[6-9] Çok merkezli bir İtalyan çalışmasında atrial fibrilasyon veya atrial flutter dışı supraventriküler aritmi sıklığı %1,2 bulunmuştur.[5] Koronavirüs salgını sırasında supraventriküler taşikardi (SVT) akut başlangıçlı veya daha önceden mevcut bir SVT'nin tetiklenmesi şeklinde olabilir. Böyle bir durumda hasta değerlendirilirken katater ablasyonu erken dönemde düşünülmemeli, ancak medikal tedavide antiaritmik tedavinin olası etkileşimleri de göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır. Acile başvuru sırasında intravenöz adenozin güvenle uygulanabilir. Beta bloker ya da kalsiyum kanal blokerleri bradikardiye bağlı QT uzamasından kaçınmak için düşük dozda başlanmalıdır. Bu hastalar pandemi sonrası semptomatik olmaları halinde katater ablasyon açısından tekrar değerlendirilmelidir.[10]

## Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu

Postural ortostatik taşikardi sendromu otonomik disfonksiyona neden olan hipovolemi, artmış katekolamin düzeyi, baroreseptör disfonksiyonu ve periferik nöropati nedeniyle meydana gelebilir. Çoğu viral hastalıktan sonra görülebilen bu durum COVID-19 sonrası da görülmektedir. Farmakolojik olmayan tedavide hayat tarzı değişikliği olarak su ve tuz alımının artırılması, alt ekstremite kompresyon giysisi kullanımı, düzenli egzersiz önerilebilir. Farmakolojik olarak fludrokortizon, midodrin, alfa-2 agonistler veya pridostigmin kullanılabilir.[11-18]

## Atriyal Fibrilasyon / Atriyal Flutter

Atriyal fibrilasyon hastaneye yatan COVID-19 tanısı almış hastalarda %15-20 oranında görülür. Bunların %10'u yeni tanı olup kritik durumdaki hastalarda atriyal fibrilasyon insidansı daha da fazla (% 40'a varan oranda) görülmektedir.[19-24,5] Bu hastalarda atriyal fibrilasyonu tetikleyen çeşitli faktörler mevcuttur. Hipokalemi, hipomagnezemi, inotropik ajanların kullanımı, metabolik asidoz, ventilatör uyumsuzluğu, volüm yükü, hipoksi, sempatik aktivite, inflamasyon, iskemi, süperenfeksiyon ve miyokard hasarı bu faktörlerdendir. Yaş, erkek cinsiyet, kronik atriyal fibrilasyon, böbrek hasarı ise bu hastalarda atriyal fibrilasyon için bağımsız risk faktörleridir.[25]

ARDS, sepsis, ciddi pnömoni hastalarında atriyal fibrilasyon insidansı yüksektir. Yapılan bir çalışmada bu hastalarda atriyal fibrilasyon %22-33 arasında olup bunun %10'u yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyondur.[25-28] Yine pandeminin zirve olduğu dönemde Columbia Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada elektrofizyoloji ile ilgili konsültasyonlar %31 iken bunların sadece %13'ünde atriyal fibrilasyon tanısı mevcuttu. Bu yeni tanı alan hastalarda tipik atriyal fibrilasyon hastalarından farklı olarak antiaritmik ilaç kullanımı, ablasyon, kalp cerrahisi, taşiaritmi öyküsü yoktu.[29]Atriyal fibrilasyon gelişimi bu hastalarda kısa ve uzun dönem mortalite artışı ile ilişkilidir. Atriyal fibrilasyonu olan veya yeni atriyal fibrilasyon tanısı alan koronavirüs hastalarında mortalite atriyal fibrilasyonu olmayanlara göre daha yüksektir.[30] Çok merkezli bir Amerikan çalışmasında da COVID-19 hastalarında atriyal fibrilasyon gelişimi ile 30 günlük mortalite arasında ilişki bulunmuştur.[23] Bu hastalarda atriyal fibrilasyon geliştiğinde dikkat edilmesi ve dikkatle uygulanması gereken tedaviler şunlardır:

Hastada yeni gelişen atriyal fibrilasyon ve hemodinamik unstabil bir durum olduğunda elektriksel kardiyoversiyon ilk seçenektir. Bu hastalarda seçilecek antiaritmik tedavi ise amiodarondur. Amiodaron verilen hastalarda COVID-19 tedavisi için hidroksiklorokin ve azitromisin tedavisinden kaçınılmalıdır.[31]

(Olası QT uzamasını presipite etmemek için). COVID-19 hastalarında atriyal fibrilasyon geliştiğinde elektriksel ya da medikal olarak kardiyoversiyon ile ritm kontrolü sağlansa bile hastalığa bağlı hipokalemi, hipomagnezemi, metabolik asidoz, hipoksi, inflamasyon gibi atriyal fibrilasyonu tetikleyen sebeplerin düzeltilmemesi nedeniyle uzun süreli ritm kontrolü sağlanamamaktadır. Bu yüzden ritm kontrolünden ziyade hastalık süresince hız kontrolü ritm kontrolüne tercih edilmelidir. Ritm kontrolü planlanacaksa hastalığın hafiflemesi beklenmeli ya da enfeksiyon parametreleri normale gelmesinin ardından planlanmalıdır. Hız kontrolü amacıyla pulmoner kontrendikasyon yok ise kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerlere tercih edilmelidir.[10]

## Ventriküler Aritmiler

COVID-19 hastalarında malign ventriküler aritmilere bağlı ani kardiyak ölüm nadirdir. Özellikle asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda ventriküler aritmi nadir görülmektedir. Bu hastalarda ventriküler aritmiler; akut koroner sendrom, pulmoner emboli, miyokardit gibi altta yatan bir sebebe bağlı görülmektedir. Bu grup hastalarda bu etyolojiler ön planda değerlendirilmeli ve tedavi altta yatan patolojiye yönelik yapılmalıdır. Ancak kritik durumdaki COVID-19 hastalarında malign ventriküler aritmiler daha sık görülmekte olup prognoz belirtecidir.[32] Ventriküler aritmi gelişen COVID-19 hastalarında uygulanması gereken tedaviler şunlardır:

Hemodinamik stabil olmayan ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon durumunda kardiyoversiyon ve asenkron defibrilasyon hızla uygulanmalıdır. Hastada monomorfik ventriküler taşikardi durumunda elektriksel kardiyoversiyon özellikle hasta entübeyse tercih edilmelidir. Medikal tedavi olarak; intravenöz prokainamid ve lidokain kullanılabilir. Bu ilaçlar uygulanırken QT uzunluğu yakından takip edilmelidir. COVID-19 tedavisinde QT uzunluğunu artıran diğer ilaçlarla beraber verilirken dikkatli olunmalıdır. Yapısal kalp hastalığı, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu veya tekrarlayan ventriküler taşikardisi (ventriküler taşikardi fırtınası ) olan hastalarda ise amiodaron tercih edilebilir, amiodaron kullanılacaksa yine QT uzaması için yakın takip edilmelidir. Bunlara ek olarak sempatik blokaj açısından esmolol, ventriküler taşikardi fırtınasında entübasyon ve sedasyon, anjiografi ünitesinin varlığında geçici pacemaker yerleştirip overdrive pace uygulaması ventriküler taşikardi tedavisinde düşünülebilir. Bu grup hastada ventriküler taşikardiyi tetikleyebilecek hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları ve metabolik asidoz, hacim yüklenmesi, iskemi, katekolamin infüzyonu gibi sekonder nedenlere de dikkat edilmelidir. COVID-19 hastalarında özellikle QT uzamasına bağlı polimorfik ventriküler taşikardi olan Torsades De Pointes'e dikkat etmek gerekir. QT uzaması özellikle antiviral ilaçlar ile tetiklenebilir. Hipokalemi, hipomagnezemi, renal disfonksiyon, bradikardisi olanlar hastalarda daha erken ortaya çıkabilir. Tedavide QT uzatan ilaçların kesilmesi, intravenöz magnezyum desteği, potasyum seviyesinin 4,5 mEq/L'nin üstüne çıkarılması, bradikardiden kaçınmak bunun için izoproterenol infüzyonu veya geçici pacemaker uygulanması düşünülebilir. (Konjenital uzun QT sendromunda izoproterenol kontrendikedir)[10] Ek olarak net klinik veri olmamasına rağmen intravenöz lidokain veya oral meksiletin kullanılabilir.[33-34] Eğer polimorfik ventriküler taşikardi QT uzamasına bağlı değilse kardiyak biyobelirteçler olası bir akut koroner sendrom açısından takıp edilmeli koroner anjiografi ve ekokardiyografi ile hasta değerlendirilmelidir. Miyokardit şüphesi mevcutsa kardiyak MR ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda COVID-19 iyileştikten sonra intrakardiyak defibrilatör takılması, katater ablasyon veya özellikle miyokardite bağlı geçici kardiyak disfonksiyon halinde giyilebilir kardiyak defibrilatör uygulaması düşünülmelidir.

## İyon Kanal Defektleri

Doğuştan genetik hastalıklar olan Brugada Sendromu, uzun QT, kısa QT, katekolaminerjik ventriküler taşikardi hastalarının COVID-19'a yakalandıklarında aritmi açısından farklı risk faktörleri vardır.[35] COVID-19 hastalarında kullanılan hidroksiklorokin ve antimikrobiyal olarak hala kullanılan azitromisin QT uzunluğunu artırmaktadır.[36-37] Konjenital uzun QT'si olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu sırasında QT'nin sürekli olarak uzadığı gözlenmiştir. Bu durumun hipoksi, elektrolit bozukluğu gibi sebepleri varken yüksek IL-6 ve IL-1 seviyeleri de etkindir.[38] Antiviral ilaçlarla tedavi verilirken QT yakın takip edilmeli QTc 500 msn'nin üstüne çıktığında yada başlangıç değerine göre 60 msn'den fazla bir artış saptandığında QT uzatan bütün ilaçlar kesilmelidir. Antiviral ilaçlar QT uzatıcı etkileri açısından gözden geçirilmeli ve serum potasyum seviyeleri 4,5 mEq/L'nin üstüne çekilmelidir. Brugada sendromu hastalarında COVID-19'da korkulan özellik ateşle ölümcül ventriküler aritmilerin tetiklenmesidir.[39]Ateş tip 1 Brugada'yı ortaya çıkarabilir veya semptomatik Brugada'ya yol açabilir. Bu hastalarda ateş parasetamol ile agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Katekolaminerjik ventriküler taşikardi hastalarında ise beta bloker ve flekainid kullanımı ile antiviral ilaçların etkileşimi yakından izlenmelidir. Katekolamin infüzyonu sürekli monitör altında kritik hastalarda yüksek dozda uygulanabilir.

## Bradikardiler

COVID-19 hastalarında sinüs bradikardisinden 3. derece atriyoventriküler bloğa varan çeşitli ritm bozuklukları gözlenebilir. Wuhan merkezli bir çalışmada % 6 sinüs bradikardisi, %3,4 birinci derece AV blok, %0,6 ikinci derece AV blok izlenmiştir.[40] Başka bir Amerikan çalışmasında ise Mobitz tip 2 blok ve yüksek dereceli blok %0,4 oranında görülmüştür.[41] Genel olarak ciddi sinüs nod hastalığı ve yeni başlangıçlı AV blok %3 oranında görülmektedir. COVID-19 için kullanılan bazı tedaviler ileti sistemi hastalığını ortaya çıkarabilir. Bunların bazıları ise ancak birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Özellikle hafif ve orta dereceli ileti sistemi hastalığı veya antiviral tedaviye bağlı bradikardisi olan hastalara baş dönmesi, senkop, sersemlik belirtilerine karşı uyarılarda bulunulmalı bu belirtiler izlendiğinde hastaneye başvurusu önerilmelidir. Hastalarda ciddi sinüs bradikardisi, ciddi AV blok veya duraklamanın eşlik ettiği sinüs nod disfonksiyonunda; bütün bradikardi yapacak medikal tedavisi kesilmeli, isoprenalin ve atropin uygulanmalı, bu tedaviler yeterli gelmiyorsa geçici pacemaker takılması düşünülmelidir. Yeni başlayan bradiaritmi seconder nedenler ile açıklanamıyor ise kardiyak açıdan tanısal değerlendirme yapılmalıdır. Miyokardit düşünülüyorsa kardiyak MR, ventriküler disfonksiyon değerlendirmesi için ekokardiyografi düşünülmelidir.

## Kardiyak Cihazlar

Kardiyak implante edilebilir cihazların yönetiminde temel husus sağlık görevlisine temas riskini en aza indirerek tedavinin yapılmasıdır. Perioperatif dönemde kardiyak cihazın koter kullanımına bağlı bozulmasına veya anormal yanıt vermesini engellemek için cihazın antitaşikardik pace ve şoklama özelliğinin kapatılması amacıyla cihazın üzerine mıknatıs yerleştirilebilir. Bu durumda hem işlem sırasında hastanın güvenliği sağlanmış olmakta hem de işlem sonrası cihazın yeniden programlanmasına ihtiyaç olmamaktadır. Bunun dışında cihazın standart kontrollerinin olabildiğince uzaktan kontrolle yapılması önerilmektedir. Sadece bazı durumlarda kontrolün yüz yüze yapılması gerekmektedir. Bunların başlıcaları; hastanın MR'a girmesi gerekmesi, belgelenmiş bir ventriküler aritmiye ICD nin tedavi yapmaması, uygun olmayan pacing veya algılama hatası, pil ömrünün sonuna gelinmesi, anormal cihaz işlevine bağlı olduğu düşünülen semptomların değerlendirilmesidir.[42-43]

## Kaynaklar


1. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J. 2020;133(9):1025–31.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan. China JAMA. 2020;323:1061.
3. Gaaloul I, Riabi S, Harrath R, Evans M, Salem NH, Mlayeh S, et al. Sudden unexpected death related to enterovirus myocarditis: histopathology, immunohistochemistry and molecular pathology diagnosis at post-mortem. BMC Infect Dis. 2012;12:212
4. Tse G, Yeo JM, Chan YW, Lai ETHL, Yan BP. What is the arrhythmic substrate in viral myocarditis? Insights from clinical and animal studies. Front Physiol. 2016;7:308.
5. Russo V, Di Maio M, Mottola FF et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized COVID-19 patients with incident sustained tachyarrhythmias: a multicenter observational study. Eur J Clin Invest 2020;50:e13387.
6. Lau ST, Yu WC, Mok NS, Tsui PT, Tong WL, Cheng SWC. Tachycardia amongst subjects recovering from severe acute respiratory syndrome (SARS). Int J Cardiol. 2005;100(1):167–9.
7. Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GW, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. Postgrad Med J. 2006;82(964):140–4.
8. Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2013;61(8):793–801 This systemic review summarizes recommendations for treatment of IST.
9. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. Nat Rev Immunol. 2019;19(1):63–4
10. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2—care pathways, treatment, and follow-up, The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology, European Heart Journal, Volume 43, Issue 11, 14 March 2022, Pages 1059–1103,
11. Agarwal AK, Garg R, Ritch A, Sarkar P. Postural orthostatic tachycardia syndrome. Postgrad Med J. 2007;83(981):478–80.
12. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). Circulation. 2013;127(23):2336–42.
13. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? Neurology. 1993;43(1):132–7. 2 Page 8 of 9 Curr Cardiol Rep (2021) 23: 2
14. Umapathi T, Poh MQW, Fan BE, Li KFC, George J, Tan JYL. Acute hyperhidrosis and postural tachycardia in a COVID-19 patient. Clin Auton Res. 2020.
15. Romero-Sanchez CM, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. Neurology. 2020;95(8):e1060–70.
16. Sheldon RS, Grubb BP II, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. Heart Rhythm. 2015;12(6):e41–63.
17. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NA 3rd, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. Circulation. 2015;132(22): e273–80.
18. Hendren NS, et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. Circulation. 2020;141(23):1903–14 This comprehensive manuscript proposes management considerations for treatment of cardiovascular disease in acute COVID-19 infection.
19. Peltzer B, Manocha KK, Ying X et al. Arrhythmic complications of patients hospitalized with COVID-19: incidence, risk factors, and outcomes. Circ Arrhythm Electrophysiol 2020;13:e009121.
20. Colon CM, Barrios JG, Chiles JW et al. Atrial arrhythmias in COVID-19 patients. JACC Clin Electrophysiol 2020;6:1189–1190.
21. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. N Engl J Med 2020;382:2372–2374.

22. Iacopino S, Placentino F, Colella J et al. New-onset cardiac arrhythmias during COVID-19 hospitalization. Circ Arrhythm Electrophysiol 2020;13:e009040.

23. Peltzer B, Manocha KK, Ying X et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19. J Cardiovasc Electrophysiol 2020;31:3077–3085.

24. Sala S, Peretto G, De Luca G et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. Pacing Clin Electrophysiol 2020;43:891–893.

25. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L et al.; Group ESCSD. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace 2019;21:7–8.

26. Ambrus DB, Benjamin EJ, Bajwa EK, Hibbert KA, Walkey AJ. Risk factors and outcomes associated with new-onset atrial fibrillation during acute respiratory distress syndrome. J Crit Care 2015;30:994–997.

27. Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S et al.; MARS Consortium. Incidence, predictors, and outcomes of new-onset atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis. A cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2017;195: 205–211.

28. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. Chest 2014;146: 1187–1195.

29. Berman JP, Abrams MP, Kushnir A, Rubin GA, Ehlert F, Biviano A, et al. Cardiac electrophysiology consultative experience at the epicenter of the COVID-19 pandemic in the United States. Indian Pacing Electrophysiol J. 2020.

30. Li Z, Shao W, Zhang J, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Mortality Among Hospitalized Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med 2021; 8:720129.

31. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Morin DP, Perez-Quilis C, Laukkanen JA, Perez MV. Amiodarone in the COVID-19 era: treatment for symptomatic patients only, or drug to prevent infection? Am J Cardiovasc Drugs 2020;20:413–418.

32. Annane D, Sebille V, Duboc D et al. Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:20–25.

33. Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either 1100 C. Baigent et al. Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/11/1059/6429145 by guest on 14 April chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: possible benefits of intravenous lidocaine. HeartRhythm Case Rep 2020;6:244–248.

34. Badri M, Patel A, Patel C et al. Mexiletine prevents recurrent torsades de pointes in acquired long QT syndrome refractory to conventional measures. JACC Clin Electrophysiol 2015;1:315–322

35. Wu CI, Postema PG, Arbelo E et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. Heart Rhythm 2020;17:1456–1462.

36. Chorin E, Wadhwani L, Magnani S et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. Heart Rhythm 2020;17:1425–1433.

37. Szekely Y, Lichter Y, Shrkihe BA, Bruck H, Oster HS, Viskin S. Chloroquineinduced torsades de pointes in a patient with coronavirus disease 2019. Heart Rhythm 2020;17:1452–1455.

38. Offerhaus JA, Wilde AAM, Remme CA. Prophylactic (hydroxy)chloroquine in COVID-19: potential relevance for cardiac arrhythmia risk. Heart Rhythm 2020; 17:1480–1486.

39. Vidovich MI. Transient Brugada-like electrocardiographic pattern in a patient with COVID-19. JACC Case Rep 2020;2:1245–1249.

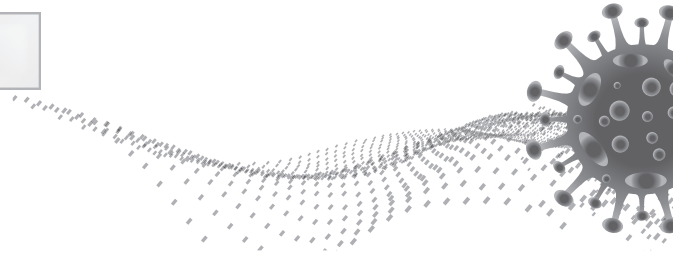
40. Li Y, Liu T, Tse G et al. Electrocardiograhic characteristics in patients with coronavirus infection: a single-center observational study. Ann Noninvasive Electrocardiol 2020;25:e12805.

41. Wang Y, Chen L, Wang J et al. Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. Ann Noninvasive Electrocardiol 2020;25:e12806.

42. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, et al. Kalp Ritim Derneği COVID-19 Görev Gücü'nden COVID-19 Pandemisi Sırasında Kardiyak Elektrofizyoloji Rehberi; Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin Elektrofizyoloji Bölümü; ve Klinik Kardiyoloji Konseyi'nin Elektrokardiyografi ve Aritmiler Komitesi, Amerikan Kalp Derneği. Dolaşım 2020; 141:e823.

43. https://www.hrsonline.org/hrs-COVID-19-task-force-update-april-15-2020 (Accessed on April 16, 2020)

13. BÖLÜM



# COVID-19'DA ANTİİNFLAMATUAR ve ANTİSİTOKİN TEDAVİLER

*Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Tanrıverdi*[1]
*1.Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, GAZİANTEP*

## 1.GENEL BİLGİLER

### 1.1. Epidemiyoloji

Coronavirüs'ler (CoV), soğuk algınlığı gibi basit hastalıkların yanı sıra Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS) gibi daha ciddi hastalıklara neden olabilen geniş bir virüs ailesidir. Koronavirüslerin insanlarda bulunan, insandan insana kolaylıkla bulaşabilen çeşitli alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) bulunmaktadır. İnsanlar arasında dolaşan bu alt türler çoğunlukla soğuk algınlığına veya nezleye sebep olan virüslerdir. Bununla birlikte hayvanlarda saptanan birçok koronavirüs alt türü mevcuttur ve bu virüslerin hayvanlardan insanlara geçerek insanlarda ağır hastalık tablolarına neden olabildiği bilinmektedir. 2003 yılında, daha önceden bilinmeyen bir virüs halinde ortaya çıkmış olup yüzlerce insanın hayatını kaybetmesine neden olan SARSCoV'un misk kedilerinden, Eylül 2012'de ilk defa insanlarda Suudi Arabistan'da tanımlanmış MERS-CoV'un ise tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı ortaya çıkmıştır.[1] 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir.[1] Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgınını 30 Ocak'ta "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır.[3] Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak'ta başlamış ve 22 Ocak'ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısı gerçekleştirilmiş, alınan önlemler ile ilk COVID-19 vakası Avrupa ve İran gibi komşu olduğumuz ülkelerden sonra 11 Mart'ta ülkemizde görülmüştür.

### 1.2. Klinik

Coronovirüs enfeksiyonun yaygın belirtileri ateş, öksürük ve dispnedir. Başağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda, pnömoni, ağır akut

solunum yolu yetmezliği, böbrek yetmezliği, çoklu organ yetmezliği ve sonuçta ölüm gelişebilmektedir. Fatalite hızı 2003 yılı Uzak Doğu Asya bölgesindeki SARS salgınında %11, Orta Doğu bölgesindeki MERS-CoV salgınında %35-50 arasında iken, DSÖ'nün Çin Halk Cumhuriyeti'ne ait COVID-19 raporuna göre fatalite hızı %3,8 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 02 Mayıs 2020 tarihi itibariyle bu hız %2,6'dır. Coronovirüs'ün yayılımı semptomlarının başlamasından 1-2 gün önce başlamakta ve semptomların son bulmasından sonraki 1-2 gün devam etmektedir. Boğaz sürüntülerinde semptomların ortaya çıkış döneminde viral yük doruğa çıkmakta ve yedi gün içerisinde hızla düşmekle birlikte ikinci haftanın ötesine uzayabilen vakalar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda semptomatik ve asemptomatik hastalarda viral yüklerin benzer bulunması asemptomatik kişilerin de bulaşmada rollerinin olduğuna işaret etmektedir. Ülkemizde de ilk vakaların çıkışı asemptomatik bir vakadan yakınlarına bulaşmasıyla başlamıştır. Bu vaka yakınlarından 9 kişiye coronovirüs bulaştırmıştır. Öte yandan ağır vakalarda viral yükün daha yüksek olduğuna bildiren çalışmalar da mevcuttur. Posterior farinksten alınan tükürük örneklerinde de semptomların ortaya çıkış döneminde doruk düzeylerinde saptanmaktadır. Hafif vakalarda viral temizlenme genellikle ilk 10 gün içerisinde gerçekleşirken, daha ağır vakalarda uzamakta; nazofarengeal sürüntü ve dışkı örneklerinde bir aydan uzun süre tespit edilebilmektedir. Zaman zaman ardışık iki solunum yolu örneğinde viral RNA negatif saptanmış olduğu halde daha sonra tekrar pozitifleşmektedir. Bu tarz pozitifliklerin reaktivasyon/reinfeksiyonlardan çok yöntemsel nedenlerden kaynaklı olduğu kabul edilmektedir. Virüs dışkıda özellikle hastalığın 2. haftasından sonra pozitif bulunsa da bugüne dek sadece bir vakanın dışkı örneğinden virüsün üretilebilmiş olması ve bu şekilde bulaşmanın bugüne dek bildirilmemiş olması fekal - oral bulaşmanın olası olmadığını düşündürmektedir. Virüs kan ve idrarda seyrek olarak pozitif bulunmakta, virüsün kan bankacılığı açısından bir güvenlik sorunu oluşturmadığı kabul edilmektedir. Bunun dışında süt, vajinal sürüntü ve sperm örneklerinde de virüs saptanmamıştır. Yaşlılarda viral yük daha fazladır. Viral yük hastalık şiddeti ve prognozu açısından önemli bir belirteçtir. Viral yükün ağır olgularda hafif olgulardan 60 kat fazla olduğu gösterilmiştir. COVID-19'da toplumun tümü duyarlıdır. Sağlık çalışanları etkenle karşılaşma yönünden en riskli meslek grubudur. Erkekler, 50 yaşın üstünde olan kişiler, komorbiditesi (Hipertansiyon, Kalp Hastalığı, Diyabet, Malignite, KOAH, Böbrek Hastalığı vb.) olan kişiler, mevsimlik tarım işçileri ile bakım ve rehabilitasyon merkezleri, okullar, kışlalar, ceza ve tevkif evleri ve göçmen kamplarında yaşayanlar COVID-19 açısından hassas gruplardır.[3]

### 1.3. Tanı

COVID-19'u asemptomatik veya semtomatik geçirenlerde genel olarak belirli bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. Bu nedenle serolojik testler hastalığın erken döneminde tanı amacıyla kullanılamaz. İlk antikor yanıtı IgM 6 - 7 günden sonra başlamakla birlikte hastaların çoğunda antikor pozitifliği belirtilerin başlamasından 10 gün sonra gelişmektedir. Tespit edilen antikorların bağışıklık sağlayıp sağlamadığı ve ne kadar süreyle tespit edilebileceği bugün için net değildir. Serolojik cevabı belirlemek için, ELISA ya da IgM/IgG saptayan hızlı antikor testleri kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 için, semptomun başladığı zamana bakılmaksızın, test yapmaya karar verildikten sonra numuneler mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. SARSCoV-2 tanısı için solunum yolu örneğinin alınarak test edilmesi önerilir. Numunelerin doğru zamanda, doğru yerden uygun şekilde elde edilmesi, bulaşıcı hastalıkların laboratuvar tanısında en önemli adımdır. Örneğin doğru şekilde alınmaması ve uygun koşullarda laboratuvara ulaştırılmaması yanlış negatif test sonuçlarına yol açabilir. Numune alındıktan sonra sürüntü çubukları hızla steril viral nükleik asit koruyucu sıvı ve/veya viral taşıma ortamına konulmalı ve laboratuvara gönderilene kadar +4ϒC de tutulmalıdır. Olası veya kesin COVID-19 vakalarından solunum yolu numuneleri

görevlendirilen sağlık personeli tarafından alınmalıdır. Bu konuda görevlendirilen sağlık personeline görevlendirme öncesinde, Enfeksiyon Kontrol Hemşireleri tarafından enfeksiyon kontrol önlemleri, kişisel koruyucu ekipman kullanımı, Enfeksiyon Kontrol doktoru tarafından uygun numune alımı konularında eğitim verilmelidir. Ancak sadece burun örneği alınacaksa sağlık çalışanı gözetiminde kişinin kendisi tarafından da alınabilir. Bu durumda da sağlık çalışanının tıbbi maske takması ve kişiye 2 m'den daha yakın mesafede bulunmaması yeterlidir. Kişinin sağlık çalışanı gözetiminde kendi örneğini kendisinin alması biyogüvenlik risklerini ve kişisel koruyucu ekipman sarfiyatını azaltacaktır. Olası vaka tanımına uyan ve enfeksiyon bulguları ağırlaşarak devam eden kişilerden alınan ilk numunenin üst solunum yolu numunesi olması ve test sonucunun negatif olması; COVID-19 şüphesini dışlamaz.

### 1.4. Antiviral ve Antibiyoterapi

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bu hastalığa etkili bir tedavi bulabilmek amacıyla şu anda çok sayıda ilaçla 100'den fazla randomize kontrollü çalışma yapılmakta, bir kısmının önümüzdeki aylar içinde sonuçlarının açıklanması beklenmektedir. Tedavi seçeneklerinin, randomize kontrollü çalışmalar çerçevesinde ve diğer bilimsel araştırmalar ile elde edilen bilgilere dayalı kullanımının, daha akılcı olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, içinde bulunulan durumun aciliyeti ve bilimsel verilerin kısıtlılığı nedeniyle, etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa veri bulunan tedavi seçenekleri, tüm dünyada yaygın bir şekilde bu hastalar için kullanılmaktadır. Hafif hastalık tablosuyla başvuran hastaların bu dönemde hastanede yatırılarak takibi gerekmeyebilir ve hastalar evde izlem önerilerine göre takip edilebilir. Hastanede veya evde izlem gereksinimine vaka özelinde takip eden hekim tarafından karar verilir. Evde veya hastaneye yatırılarak izlem kararı verilirken hastanın klinik tablosu, destek tedavisi gereksinimi, ağır hastalık tablosu gelişimi için risk faktörlerinin varlığı, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının iş birliğine uyup uyamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Ağır hastalık gelişme riskinin, hastalığın ikinci haftasında daha yüksek olduğu bilinmeli, ev takibine alınan hastalara, nefes darlığı gelişmesi, ateşin düşmemesi gibi durumlarda mutlaka hastaneye başvurması gerektiği bildirilmelidir. Benzer şekilde evde takibe alınmış ve ≥ 65 yaş olanlar, bağışıklığı baskılanmış (HIV'le enfekte olanlar, solid organ transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu olanlar, sistemik kortikosteroidler dahil immunosupresif ilaç kullananlar, bağışıklığı baskılanmış diğer konaklar), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kanser, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus , demans, Alzheimer hastalığı, Down sendromu, orak hücreli anemi, talasemi, serebrovasküler hastalık, obez, sigara içicisi, madde bağımlılığı ve gebe olanlarda da ağır hastalık gelişme riski daha yüksektir. Bu hastaların da evde takipleri daha yakından yapılmalı ve nefes darlığı gelişmesi, ateşin düşmemesi gibi durumlarda mutlaka hastaneye başvurması gerektiği bildirilmelidir.[4]

SARS-CoV-2'nin 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır. Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi, antiviral tedavinin hastalığın erken döneminde kullanılmasının daha yararlı olduğunu düşündürdüğü için de antiviral ilaçların mümkün olduğunca erken başlanması önerilmiştir. COVID-19 hastalarında olası tedavi seçeneklerinin kombine kullanımı, hasta özelinde ve var olan ilgili literatürün tümü değerlendirilerek düşünülmeli, kullanılan ilaçların etkileşimleri ve istenmeyen etkileri konusunda tedbirli olunmalıdır. COVID-19 salgınının başlangıcında, elde etkili bir antiviral bulunmaması ve hastalığın ölümcül olabilmesi nedeniyle, ülkemizde ve başta Avrupa ve ABD olmak üzere diğer ülkelerde

bu hastalığa karşı antiviral tedavi olarak, daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, ruhsatlı endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkililiğin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar yeniden konumlandırılarak tedavide kullanılması önerilmiş ve özel izinlerle çok sayıda hastada kullanılmıştır. İlerleyen süreçte bu ilaçların yaygın olarak kullanılması sırasında elde edilen, daha geniş hasta gruplarını içeren gözlemsel klinik araştırma sonuçlarının ortaya çıkması ve COVID-19'daki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmaların yayınlanmasıyla tedavi önerileri gözden geçirilerek güncellenmiştir. Yeniden konumlandırılan ilaçlardan hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavirle ilgili olarak güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları pandeminin daha erken döneminde ortaya çıkmış ve bu ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanılmalarından vazgeçilmiştir. Başta ABD ve Avrupa'da kullanılmakta olan remdesivir ile ilgili olarak yapılan ve güçlü kanıtlar sağlayan çalışmalarda da bu ajanın ağır COVID-19 hastalarında belirgin bir yararının olmadığı görülmüş, ancak bu ülkelerde, karşılanmamış antiviral gereksinimi nedeniyle remdesivirin ağır COVID-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir. Favipiravirle ilgili bilinen az sayıdaki çalışmalar dışında daha güçlü kanıtlar sağlayan çalışmaların sonuçları yeni olarak bildirilmiş ve bu sonuçlara dayanarak favipiravirin COVID-19 tedavisindeki yeri yeniden değerlendirilmiştir. Daha güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden, bu ilacın, hasta değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabileceği öngörülmüştür.[5]

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bakteriyel koenfeksiyon sıklığı oldukça düşük olup yapılmış çalışmalarda olguların sadece %3,5 kadarında koenfeksiyon olduğu ve COVID-19 hastalarında ampirik antimikrobik eklenmesinin klinik sonuçlara olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisiyle uyumlu olan hastalarda ampirik antibiyotik kullanımı önerilmez. Bu hastalarda CRP değerlerinin, hastalığın ikinci haftasında gözlenen makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişme sürecinde daha fazla olmak üzere yükselebileceği bilinmeli, tek başına yüksek CRP seviyelerinin varlığı antibiyotik başlanması için bir gerekçe oluşturmamalıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde prokalsitonin seviyelerinde CRP artışına eşlik eden hafif düzeyde yükselmelerin olabileceği de akılda tutulmalıdır. Sadece bakteriyel enfeksiyon düşündürecek klinik bulguları, görüntüleme veya mikrobiyolojik inceleme sonuçları (balgam Gram boyaması, kültür sonucu vb), özellikle enfeksiyonun ilk haftalarında olmak üzere prokalsitonin değeri de anlamlı derecede yüksek olan veya sepsis bulguları bulunan hastalarda ampirik antimikrobik eklenmesi düşünülebilir. Ampirik antimikrobik başlanmasına karar verilen hastalarda kullanılacak antibiyotiğin seçimi hastanın klinik durumuna (toplum kökenli pnömoni, sağlık bakımı ilişkili pnömoni, sepsis durumu, komorbiditeler, immünsüpresyon, son 3 ayda sağlık bakımı için başvuru, önceden antibiyotik kullanımı) göre yapılır. Antibiyotik tedavisi verilecekse, atipik pnömoniyi de içerecek şekilde betalaktam antibiyotik+makrolid veya solunum kinolonu planlanmalıdır. Antibiyotikler, herhangi bir şekilde bakteriyel enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda, gereksiz yan etkilere yol açarak klinik seyri de kötü etkileyebileceğinden kesinlikle başlanmamalıdır.[6]

Salgının ortaya çıkmasından bu yana COVID-19 enfeksiyonunda ölüm oranı yüksek seyretmektedir. Bu durum COVID-19 enfeksiyonunun patogenezinin tüm yönleri ile açıklanamamış olması ve aynı zamanda

etkene yönelik antiviral tedavinin henüz tam etkin geliştirilememiş olması ile ilişkilidir. Güncel tedavi uygulamaları, sıklıkla destek tedaviler ve ikincil enfeksiyonlar ile komplikasyonları ve artmış inflamatuvar yanıtı önlemeye yöneliktir. COVID-19 hastalığına bağlı artmış inflamatuvar yanıt gelişen hastaların bir kısmında, özellikle enfeksiyonun ilk haftasından sonra makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ya da sitokin fırtınası tabloları ile uyumlu bir durum gelişebilmektedir. Virüse karşı gelişen inflamatuvar yanıtın çok daha abartılı ve kontrolsüz olmasıyla ortaya çıkan bu durumun erken tanı ve etkin tedavisi, Akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) ve multi-organ yetersizliği başta olmak üzere ölümcül komplikasyonların gelişmesini engelleyebilmektedir.

## 2. MAKROFAJ AKTİVASYON SENDROMU

Oksidatif stres (OS) ve inflamasyon, COVID-19 patogenezinde önemli rol oynayabilir. Viral enfeksiyonlarda reaktif oksijen türleri (ROS) aşırı salınır ve nötrofil göçü meydana gelir.[7] ROS, akciğerin alveolar epitelyal ve endotelyal hücre fonksiyonlarına zarar verir.[8] SARS-CoV-2 enfeksiyonundan etkilenen olgularda hücresel hasardan sonra inflamasyon başlar ve hipoksik solunum yetmezliğine neden olur.[9] Son çalışmalar, oksidatif stresin pnömoni, astım, akut bronşiolit, kistik fibroz ve ARDS gibi farklı akciğer hastalıklarının patogenezine katkıda bulunabileceğini bildirmiştir.[10] Birçok çalışma; oksidatif stres ile COVID-19 patogenezi arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Sonuç olarak, oksidatif stres viral hastalıklarda konakçı bağışıklık sistemini etkileyerek inflamasyona sebep olmakta ve inflamasyon sonucunda MAS tablosu ortaya çıkmaktadır. MAS Akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) ve multi-organ yetersizliği gibi geri dönüşümü zor olan komplikasyonlarla sonuçlanmaktadır.[11,12]

COVID-19'un mekanizması, enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından tetiklenen potansiyel olarak ölümcül bir bağışıklık reaksiyonu olan bir sitokin fırtınasını içerir.[13] Sitokin fırtınaları, şiddetli inflamasyonun klinik tezahürü ve yüksek düzeyde proinflamatuar sitokin seviyeleri ile ilişkilidir.[14] Önceki araştırmalar sitokin fırtınalarının, şiddetli akut solunum sendromu ve Orta Doğu solunum sendromu gibi yüksek düzeyde patojenik insan koronavirüsü ile enfekte olmuş pnömoninin ana mekanizması olabileceğini öne sürmüştü.[15] Koronavirüs ailesinin bir üyesi olarak SARS-CoV-2'de benzer klinik özellikler sergilemektedir. COVID-19'un klinik özellikleri, sitokin fırtınalarının hastalığın ciddiyeti ile pozitif bir şekilde ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca sitokinler ve T hücre alt kümeleri, prognozu tahmin etmek için göstergeler olabilir. Bir immünopatoloji raporu, interlökin (IL) -6 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF) COVID-19'un neden olduğu hiperinflamatuar yanıtta ana faktörün sitokinler olduğunu, Th1 hücrelerinin ise özellikle hastalar için ilgili anahtar hücreler olduğunu öne sürmüştü.[16] Bu bulgular ve gözlemler, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarının ARDS geliştirdiğini doğrulayan bir otopsi çalışmasıyla doğrulandı. Ayrıca, T hücrelerinin aşırı aktivasyonunun ve hücre sayımlarındaki düşüşün sitokin fırtınalarının oluşumunu ve bir dereceye kadar ciddi immün hasarı açıklamıştır.[17] Tüm bu sonuçlar, sitokin fırtınalarının ve immünogenetik hasarın azaltılmasının, COVID-19'lu kritik hastalarda ana tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir.

Semptomların başlamasından sonraki ikinci haftada MAS tanısı koyarken, bir kez yapılan klinik değerlendirme ve laboratuvar ölçümlerinden kaçınılmalıdır. Klinik ve laboratuvar bulgularının ardışık değerlendirmelerin yapılması sonucu, saatler ya da günler içerisinde gelişen değişimler takip edilmelidir. MAS geliştiğini göstermede yardımcı bazı bulgular tanımlanmıştır:[18]

- ✓ Semptomların ikinci haftasında devam eden ateş

- ✓ Yüksek seyreden ya da artmaya devam eden C-reaktif protein (CRP) değeri
- ✓ Artmaya devam eden ferritin değerleri
- ✓ D-dimer yüksekliği
- ✓ LDH yüksekliği
- ✓ Lenfopeni ( < 800hücre/$mm^3$ )
- ✓ Nötrofili ( > 6000hücre/$mm^3$ )
- ✓ Eşlik eden sekonder enfeksiyonunun olmadığının negatif kalan kültürleri ve normal prokalsitonin değerleri ile gösterilmiş olması gereklidir.

Sonuç olarak, bu klinik ve laboratuvar bulguları için bir eşik değer belirlenmesinden ziyade, ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer, LDH ve nötrofil değerlerinde artışın olması ve bunların yanında lenfosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması ve prokalsitonin değerlerinin normal bulunması gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşımaktadır. MAS yakın takip ve erken tedavi gerektiren bir komplikasyondur ve vakitlice tedavi edilmediğinde gelişen sitokin fırtınasını baskılamak ve endotel hasarını önlemek çok daha güç ya da imkânsız hale gelebilmektedir. Tanı konan hastalara en kısa zamanda antiinflamatuar veya antisitokin tedavileri başlanmalıdır.

## 3. MAS TEDAVİSİNDE ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR

Bazı çalışmalar, COVID-19 bağlı olmayan ARDS için antiinflamatuar ilaçların kullanımı çelişkili sonuçlar göstermiştir.[19] 2003 ve 2005 yıllarında meydana gelen salgınlarla ilgili yapılan bu çalışmalar kortikosteroidlerin SARS-CoV ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) hastalarında viral yükü artırabileceği ifade edilmiştir.[20] Bir meta-analiz çalışmasında, influenzalı hastalarda kortikosteroidler ile daha yüksek mortalite arasında bir ilişki tespit edilmişti.[21] Tüm bu çalışmalara rağmen, COVID-19 hastalarını içeren randomize bir klinik araştırmadan elde edilen bulgular, ek oksijen veya mekanik ventilasyon gerektiren hastanede yatan hastalarda deksametazon kullanımının mortaliteyi azalttığını gösterilmiştir.[22]

Yapılan bir araştırmada, metilprednizolon verilen COVID-19 hastalarında klinik sonuçların iyileştiğini bildirmiş olsa da, büyük ölçekli randomize klinik çalışmalardan güvenilir kanıtların olmaması, COVID-19 hastalarında glukokortikoidlerin etkinliği konusunda belirsizliğin devam ettiğini gösteriyor.[23] Bu tür hastaların tedavisine yönelik birçok kılavuz, glukokortikoidlerin kontrendike olduğunu veya önerilmediğini belirtmiştir, Çin'de ise glukokortikoidler ciddi vakalar için önerilmiştir.[24] Sonuç olarak; Antiinflamatuar ilaç uygulaması dünya çapında büyük farklılıklar göstermesine rağmen, bazı serilerde hastaların %50 kadarı glukokortikoidlerle tedavi edilmiştir.[25]

Yapılan diğer bir çalışmada, kortikosteroidler, antiinflamatuar etkileri nedeniyle bu hastalar için uygun bir tedavi olabileceği ve farklı ARDS vakalarında test edilebileceği belirtilmiştir.[26] Deksametazonun erken kullanımının güvenli olduğunu ve COVID-19 olmayan ARDS hastalarında mekanik ventilasyon süresini azalttığı gösterilmiştir.[27] Bununla birlikte, veriler, SARS-CoV enfeksiyonu ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) enfeksiyonu olan hastalarda kortikosteroid kullanımının viral yükü artırabileceğini düşündürürken, bir meta-analiz çalışması, influenza pnömosinde kortikosteroidlerin yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[28] Daha hafif vakalarda erken kullanım ve ARDS seyrinde geç kullanım bu

popülasyondaki zararlı etkilerden sorumlu olabileceği bildirilmiştir.[29] Mevcut kılavuzlar, klinik deneyler dışında COVID-19'lu hastalarda kortikosteroidlerin kullanılmamasını önermektedir. Tüm bu bilgilerin yanında, şiddetli COVID-19 hastalarının sitokin fırtınası olarak bilinen hiperinflamatuar bir duruma sahip olabileceğini bilmekteyiz.[30] Bu hastalardaki sitokin profili, artmış interlökin (IL)-2, IL-6 ve tümör nekroz faktör alfa seviyeleri ile sekonder hemofagositik lenfohistiyositozda (sHLH) benzer bir tablo oluşmaktadır. Kortikosteroidler, sHLH tedavisi için terapötik köşe taşlarından biridir.[31] Bu nedenle, COVID-19'a bağlı orta ve şiddetli ARDS'li hastalarda 10 gün boyunca deksametazonun erken uygulanması mortalite üzerinde anlamlı bir düşüş sağlayacağını düşündürmektedir.

Diğer bir antiinflamatuar ajan ise Tofasitinib'dir. Tofasitinib, bir sitokin reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içi transdüksiyon yollarını bloke eden, Janus kinaz 2 (JAK2) için fonksiyonel seçiciliğe sahip, oral yoldan uygulanan seçici bir inhibitörüdür. Tofasitinib hiçbir hücresel yanıtı tetiklemeden ve sitokin üretimi dolaylı olarak baskılayabilir.[32] Ayrıca Tofacitinib, akut solunum sıkıntısı sendromunun patogenezinde rol oynayan tip 1 ve tip 17 yardımcı T hücreleri tarafından sitokinlerin salınımını azaltarak, interferonların ve interlökin-6'nın etkisini modüle eder.[33] Bu nedenle, Tofasitinibin inflamatuar kaskadın çoklu kritik yolları üzerindeki etkisi, hastanede yatan COVID-19 hastalarında ilerleyici, inflamasyona bağlı akciğer hasarını iyileştirebilir.

Tüm bu çalışma verilerine dayanarak özellikle solunum desteği ihtiyacı olan ve MAS tanısı alan hastalarda glukokortikoid başlanılması mortaliteyi azaltmakta ve hastanede yatış süresini kısaltmaktadır. MAS tanısı alan ve solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen tedavisi desteği ihtiyacı olan hastalarda 6mg/gün deksametazon veya 0,5-1mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon 10 güne kadar verilebilir. 10 gün sonunda tedricen azaltmaya gerek olmadan tedavi sonlandırılabilir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı veya akut faz yanıtı (CRP, ferritin, d-dimer) artan hastalarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak, daha yüksek dozda glukokortikoid (≥ 250 mg/gün metil prednizolon 3 gün) verilebilir. Pulse steroid sonrası 7 gün 40mg/gün prednizolon verilir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisi vaka bazında, hastanın yaşı ve komorbiditesine ( koroner arter hastalığı veya stent varlığı) göre daha yüksek dozlarda 1000mg/gün 3 gün verilebilir. Yüksek doz steroid uygulaması sonrasında 6mg/gün deksametazon veya 0,5-1mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon ile tedaviye 10 gün devam edilmelidir. En az 3 gün süreyle kullanılan glukokortikoid tedavisine cevap vermeyerek inflamasyon bulguları devam eden olgularda ya da çok hızlı ilerleyen ciddi MAS tablolarında anti-sitokin ilaçların kullanılması düşünülmelidir.[34]

## 4. MAS TEDAVİSİNDE ANTİSİTOKİN İLAÇLAR

Şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalarda, akciğerlerde ödem ve inflamatuar hücre infiltrasyonu dahil olmak üzere spesifik olmayan inflamatuar yanıt meydana gelir. SARS-CoV-2'nin spesifik patojenik etkisinin yanı sıra, bu zararlı aşırı konak immün yanıtı, hastalığın seyri sırasında önemli bir rol oynar.[35] En baskınlarından biri interlökin 6 (IL-6) olmak üzere bir dizi proinflamatuar sitokin ve kemokin içeren bir hiperinflamatuar durum oluşur. IL-6'nın COVID-19 pnömonisindeki potansiyel zararlı etkisi göz önüne alındığında, IL-6 reseptörü (IL-6R) monoklonal antikoru olan tosilizumabın (TCZ) yarar-risk etkisi birçok çalışmada değerlendirildi.[36] Tosilizumab membran IL-6R'yi bağlayarak IL-6 sinyalini inhibe eder ve romatoid artrit, jüvenil inflamatuar artrit ve refrakter dev hücreli arterit için onay almış bir ilaçtır. Tocilizumab ayrıca iyatrojenik hastalığa yanıt olarak proinflamatuar sitokinlerin yoğun salınımının neden olduğu sistemik inflamatuar yanıt için de onaylanmıştır. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen ön veriler,

orta, şiddetli veya kritik COVID-19 için TCZ'nin olası etkinliğinin olduğunun söylenmesine rağmen, şimdiye kadar randomize klinik çalışmalardan hiçbir veri mevcut değildir.[37]

Anakinra, interlökin antagonisti olan bir ilaçtır. Romatoid artrit ile ilişkili ağrı ve şişliği azaltmak için genellikle tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte reçete edilir. Kyriazopoulou ve ark. pnömoni geliştiren COVID-19 hastalarını anakinra ile tedavi etmenin ventilatör kullanımını önleyip önleyemeyeceğini ve ölüm riskini azaltıp azaltamayacağını dair bir çalışma yaptılar. Bulgular, COVID-19 hastalarına on gün boyunca 100 miligram anakinra enjeksiyonu ile tedavi etmenin, hiperinflamasyon ile mücadelede etkili bir yaklaşım olabileceğini gösteriyordu. Kyriazopoulou ve ark. bağışıklık tepkisinin çeşitli belirteçlerini inceleyerek, anakinra'nın bağışıklık fonksiyonunu iyileştirebildiğini ve önemli sayıda hastayı ventilatöre gitmekten koruduğunu belirttiler. Ayrıca ilacın güvenli olduğu ve önemli bir yan etkiye neden olmadığını ifade ettiler. Başka bir çalışmada, anakinra kullanılmasının, ciddi solunum yetmezliğine ilerleme riskini %70 oranında azalttığı ve ölüm oranlarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Anakinra tedavisinin takibinde CRP, suPAR biyobelirteçleri kullanılabilir. Tüm bu bu sonuçlar, şiddetli solunum yetmezliği açısından en yüksek riske sahip bireyleri belirlemek için suPAR'ı erken bir biyobelirteç olarak kullanmanın ve ardından onları anakinra ile tedavi etmenin faydalı olabileceğini düşündürmektedir.[38]

MAS tablosu gelişen hastalarda glukokortikoid tedavisine yeterli yanıt alınamadığında tosilizumab ya da anakinra tedavilerinin kullanılması mümkündür.

#### 4.1.Tosilizumab

MAS bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen solunum yetmezliği bulguları olan hastalarda tosilizumab tedavisi başlanabilir. Tosilizumab 8mg/kg dozunda (en fazla 800mg/gün) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400mg ya da 800mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değişimler göz önüne alınarak 24 saat içinde 200mg - 400mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir. Toplam 800mg/gün uygulamaya yanıt alınmakla beraber, hala MAS bulguları devam eden hastalarda bir kez daha (200mg veya 400mg) tosilizumab uygulaması verilebilir.[39]

Tosilizumab tedavisi steril 100ml izotonik sodyum klorür (%0,9) infüzyon çözeltisinden, aseptik koşullar altında hasta için hesaplanan tosilizumab konsantrasyonuna eşit hacimde sıvı (200mg için 10ml, 400mg için 20ml ve 800mg için 40ml) çekilir. Uygulanacak miktarda tosilizumab konsantresi flakondan çekilir ve 100mL'lik infüzyon torbasına eklenir. İnfüzyon torbasındaki son sıvı hacmi100mL olmalıdır. Torba içindeki çözelti yavaşça baş aşağı çevrilerek köpüklendirmeden karıştırılır. İntravenöz olarak bir saat içerisinde uygulanır.[40]

Tosilizumab tedavisi sonrasında, hastanın klinik ve laboratuar bulguları düzenli şekilde takip edilir. Hastanın ateşi ve oksijen satürasyonu takibe alınır. Akut faz yanıtının takibinde CRP yerine serum amiloid A proteini ya da IL-6 düzeyine bakılır. Çünkü, CRP değerleri ilacın klinik etkinliğinden bağımsız olarak düşer. Bunun nedeni; Tosilizumab IL-6 reseptörüne bağlanarak etkinlik gösteren bir antikordur. Bu nedenle tosilizumab uygulanan hastalarda serum IL - 6 düzeyi bir süre yüksek kalabilir. Yeterli düzeyde tosilizumab varlığında, reseptörler bloke edilmiş olacağından dolaşımdaki IL-6 biyolojik etkinlik gösteremez ve klinik yanıttan bağımsız serum CRP değeri düşer. Tedaviye yanıt olduğunda ferritin değerlerindeki düşmenin hızlı olmayacağı bilinmelidir ve bir süre değerlerin yüksek kalması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca, tedavi etkinliğini değerlendirmede inflamasyon bulguları (ateş, lökosit,

CRP, ferritin, vb.) yanı sıra mutlaka hipoksi, solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği bulguları da dikkate alınmalıdır. Anti-sitokin tedavi alan hastalarda, sekonder enfeksiyonlar geliştiğinde ateş, CRP, lökosit artışı gibi inflamasyon göstergelerinin baskılanmış olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tanı için kan ve diğer olası bölgelerden alınan kültürler ile birlikte prokalsitonin gibi ek incelemelerden yararlanılmalıdır.[41]

#### 4.2.Anakinra

MAS bulguları gelişen hastalarda anakinra (rekombinan IL-1 reseptör antagonisti) tedavisi kullanabilir. Kısa yarı ömrü (4-6saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları daha güvenli bir tedavi olanağı sunabilir. Anakinra' nın 100mg hazır enjektör (Kineret) formları mevcuttur. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da iki kez 100mg deri altına enjeksiyondan, şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200mg İV uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Ciddi MAS bulguları olan hastaların ancak yüksek doz İV uygulamalara yanıt verebildiği gözlenmiştir. Anakinra dozu bazı dirençli hastalarda 6 saatte bir 200mg dozuna çıkılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz tedricen düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir. Tosilizumab gibi doğrudan CRP sentezini engellemediğinden, anakinra tedavisi alan hastalarda CRP akut faz yanıtını takipte güvenli bir test olarak kullanılabilir.[42, 43]

## Kaynaklar


1. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. [(accessed on 28 March 2022)]; Numbers at a Glance. Available online: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a singlecentered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020;8:475- 81
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. . Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet 2020;395:497–506. 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers: Nikita Mehta 1, Maryann Mazer-Amirshahi , Nour Alkindi , Ali Pourmand : Am J Emerg Med. 2020 Jul;38(7):1488-1493
5. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S: Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results: N Engl J Med. 2021 Feb 11;384(6):497-511.
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial: Int J Antimicrob Agents. 2020 Jul;56(1):105949.

7. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab : Xiaoling Xu, View ORCID ProfileMingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun, View ORCID ProfileDongsheng Wang, Binqing Fu, Yonggang Zhou, Xiaohu Zheng, View ORCID ProfileYun Yang, Xiuyong Li, Xiaohua Zhang, Aijun Pan, and Haiming Wei : PNAS May 19, 2020 117 (20) 10970-10975

8. Laforge M., Elbim C., Frère C., Hemadi M., Massaad C., Nuss P., Benoliel J.-J., Becker C. Tissue Damage from Neutrophil-Induced Oxidative Stress in COVID-19. Nat. Rev. Immunol. 2020;20:515–516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1.

9. Schönrich G., Raftery M.J., Samstag Y. Devilishly Radical NETwork in COVID-19: Oxidative Stress, Neutrophil Extracellular Traps (NETs), and T Cell Suppression. Adv. Biol. Regul. 2020;77:100741. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100741

10. Aykac K, Ozsurekci Y, Tanir Basaranoglu S, et al. Oxidant and antioxidant balance in children with bacteremia [published online ahead of print Sep 3, 2020]. Minerva Pediatr. 2020;10. 10.23736/S0026-4946.20.05748-5

11. Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, Yu DY. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. World J Gastroenterol. 2010;16(48):6035-6043. 10.3748/wjg.v16.i48.6035

12. Derouiche S. Oxidative stress associated with SARS-Cov-2 (COVID-19) increases the severity of the lung disease—a systematic review. J Infect Dis Epidemiol. 2020;6:121

13. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. . Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer 2018;6:56. 10.1186/s40425-018-0343-9 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol 2017;39:529–39. 10.1007/s00281-017-0629-x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

15. Tu Y-F, Chien C-S, Yarmishyn AA, et al. . A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. Int J Mol Sci 2020;21:2657 10.3390/ijms21072657 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. . Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+ CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. bioRxiv 2020. [Google Scholar]

17. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. . Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020;8:420–2. 10.1016/S2213-2600(20)30076-X [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

18. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (7th Interim Edition). ChinaNHCOTPSRO.http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf. Accessed 3 March 2020.

19. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. ; Dexamethasone in ARDS Network . Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

20. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. . Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol. 2004;31(4):304-309. doi:10.1016/j.jcv.2004.07.006 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. ; Saudi Critical Care Trial Group . Corticosteroid Therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(6):757-767. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019;23(1):99. doi:10.1186/s13054-019-2395-8 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

23. Corral L, Bahamonde A, Arnaiz de las Revillas F, et al. GLUCOCOVID: a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. June 18, 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.17.20133579v1). preprint.

24. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the COVID-19 pandemic: rapid review. BMJ 2020;369:m1936-m1936. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

25. Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020;43:183-184. (In Chinese.) [PubMed] [Google Scholar]

26. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, Vattanavanit V, Udompanturak S, Kocak M, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. Crit Care. 2016;20(1):329–329. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

27. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, González-Higueras E, Conesa LA, Martín-Rodríguez C, Díaz-Domínguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Añón JM, Fernández RL, González-Martín JM, dexamethasone in ARDS network Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020;8(3):267–276. [PubMed] [Google Scholar]

28. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol. 2004;31(4):304–309. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

29. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Saudi Critical Care Trial Group Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(6):757–767. [PubMed] [Google Scholar]

30. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019;23(1):99–99. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

31. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020 Apr 27;:ciaa478. Online ahead of print. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

32. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. N Engl J Med 2020;383:2255-2273. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

33. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2017;376:1723-1736. [PubMed] [Google Scholar]

34. RECOVERY Collaborative Group; Peter Horby, Wei Shen Lim, Jonathan R Emberson, Marion Mafham, Jennifer L Bell, Louise Linsell, Natalie Staplin, Christopher Brightling, Andrew Ustianowski, Einas Elmahi, Benjamin Prudon, Christopher Green, Timothy Felton, David Chadwick, Kanchan Rege, Christopher Fegan, Lucy C Chappell, Saul N Faust, Thomas Jaki, Katie Jeffery, Alan Montgomery, Kathryn Rowan, Edmund Juszczak, J Kenneth Baillie, Richard Haynes, Martin J Landray: Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704.

35. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;46(5):846-848. doi:10.1007/s00134-020-

05991-x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. . Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. J med virol. Published online May 29, 2020. doi:10.1002/jmv.26085 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

37. Xu X, Han M, Li T, et al. . Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(20):10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco VB, Jean R, Fouche L, Bornet C, Pauly V, Mazodier K, Pestre V, Jarrot PA, Dinarello CA, Kaplanski G. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. PNAS. 2020;117:18951–18953. doi: 10.1073/pnas.2009017117. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

39. Xu X.L., Han M.F., Li T.T., Sun W., Wang D.S., Fu B.Q., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. http://chinaxiv.org/abs/202003.0 0 026 [accessed 11 March 2020].

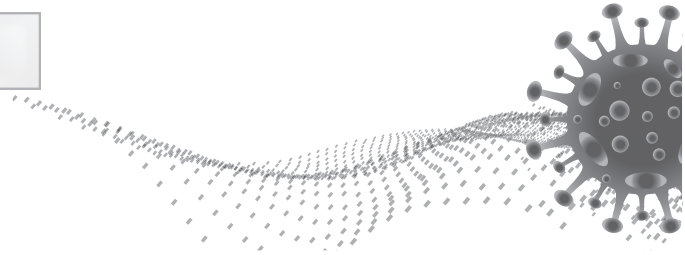
40. Genentech, Inc. Prescribing information. ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2019 https://www.gene.com/download/pdf/actemra prescribing.pdf [accessed 11 March 2020] .

41. Fraunberger P , Wang Y , Holler E , Parhofer KG , Nagel D , Walli AK , et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. Shock 2006;26:10–12

42. Huet T, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Lancet Rheumatol. 2020;2:e393–e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Pontali E, et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. J. Allergy Clin. Immunol. 2021;147:1217–1225. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.024. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. BÖLÜM



# Post COVID-19 İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI VE YÖNETİMİ

*Doç. Dr. Nigar Dirican*[1]
*1.İzmir Ekonomi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Medicalpoint Hastanesi, İZMİR*

Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) salgını yaklaşık 250 milyon kişiyi enfekte etmiş ve beş milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmuştur.[1] Dünya çapında benzeri görülmemiş ölçekte morbidite ve mortaliteye yol açmıştır. Hastalığın doğal seyri, olumsuz sağlık sonuçları ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQOL) üzerindeki etkisi ve uzun vadeli sekelleri tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın uzun vadeli yaşam kalitesi ve sakatlık üzerinde önemli etkilerine dair endişeler vardır.

Akut COVID-19'dan sonra kalıcı ve uzun süreli etkilere ilişkin artan sayıda rapor bulunmaktadır. Hastalık multisistemik tutulum gösterse de en sık etkilenen solunum yollarıdır. Akciğer komplikasyonları akut dönemde; pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks, pnömomediastinum, akut solunum yetmezliği, sepsis/septik şok ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) iken, uzun dönemde; interstisyel akciğer hastalığı, fibrozis, sekel zeminde gelişebilecek olası maligniteler, kronik tromboembolik hastalık/pulmoner hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kronik solunum yetmezliği olarak özetlenebilir.[2]

SARS-CoV-2'nin patogenezi henüz net bilinmemektedir. Spike proteini, konakçı hücrelere giriş sağlamak için solunum yollarındaki (ve vücudun başka yerlerindeki) epitel hücrelerinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)-II reseptörüne bağlanır. Bu da anjiyotensin 2 konsantrasyonunu artırarak interlökin-6, tümör nekroz faktörü (TNF)-α'nın aktivasyonuna, nötrofillerin ve makrofajların toplanmasına neden olarak epitelyal ve endotelyal hasara yol açar. Anjiyotensin 2 ayrıca, fibrotik yanıtta kritik faktörler olan transforme edici büyüme faktörü (TGF)-β ve diğer büyüme faktörlerinin (Fibroblast büyüme faktörü-FGF, Epidermal büyüme faktörü-EGF) artışına, ardından proinflamatuar- profibrotik yolakların aktivasyonuna ve bu da COVID-19 sonrası akciğer fibrozisinin gelişimine katkıda bulunur.[3]

COVID-19'da hastaların en önemli hastaneye yatış nedeni pnömonidir. Pnömoni nedeniyle hastaneye yatan hastaların yaklaşık %4-5'inde ARDS gelişmekte ve hastaların bir kısmı akut solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmektedir.

Klasik olarak ARDS, distal hava yollarının hasarı ile seyreden bir dizi ardışık patofizyolojik olaydır. Eksüdatif fazı, alveolar ve interstisyel kompartmanlarda ödem ile karakterize alveolar epitelyal-endotelyal bariyerin bozulmasına neden olan akut akciğer hasarına ilk reaksiyondur. İkincil olarak, proliferatif faz, eksüdatif sıvının temizlenmesiyle alveolar bariyerin yeniden kurulması yoluyla yaralanmayı onarmaya yönelik olarak ortaya çıkar. ARDS'nin bu ilk evrelerinin altında yatan karmaşık mekanizmaların ortaya çıkarılmasında dikkate değer ilerlemeler olsa da, üçüncü, fibrotik evre tam olarak anlaşılamamıştır. ARDS'li hastaların neden bir alt grubu aşırı fibrotik reaksiyona maruz kalırken, diğerlerinin başlangıçtaki inflamatuar süreçten kurtulabildiği belirsizliğini korumaktadır.

COVID-19 pnömonisi, histopatolojik olarak eksüdatif diffüz alveolar hasar, yoğun kapiller konjesyon ve ödem, organize pnömoni ile karakterizedir. COVID-19 pnömonisinde özellikle yaygın alveolar hasar, diğer nedenlerle olan ARDS'ye çok benzer. Bir ve üç günlük erken dönemde, alveoler septal kapiller dilatasyon ve konjesyon, alveolar kavitede sıvı eksudasyonu, interlobüler interstisyel ödem meydana gelmektedir. Yaklaşık 3-7 günde hızlı progresyon dönemindeki patolojik özellikler, alveolar boşlukta çok sayıda hücreden zengin eksuda birikimi ve interstisyumda vasküler genişlemedir. Bunlar alveoler ve interstisyel ödemin daha da şiddetlenmesine yol açmaktadır. Klinik belirtilerden 7-14 gün sonra görülen konsolidasyon fazında, alveolar boşlukta fibröz eksudasyon ve alveolar duvardaki kapillerlerin konjesyonu ortadan kalkar. Klinik belirtilerin başlamasından yaklaşık 2-3 hafta sonraki yayılma aşamasında, lezyonların aralığı daha da azalır. Zamanla interlobüler septum ve bronş duvarında kalınlaşma ve birkaç dağınık yama tarzında konsolidasyon gözlenmektedir. COVID-19 tanısı alan hastalarda görülen ARDS'nin atipik olduğu ve nispeten iyi korunmuş akciğer mekaniği ile hipokseminin ağırlığı arasında bir ayrışma olduğu saptanmıştır. Akciğerlerde meydana gelen bu tür ciddi hipokseminin akciğer perfüzyon regülasyonu kaybı ve hipoksik vazokonstriksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.[4] COVID-19 için daha spesifik olan, yüksek bir vasküler patoloji insidansıdır; mikrovasküler yaralanma, nötrofilik kapillerit, trombojenik vaskülopati ve mikrotrombüsler vardır ve bu genellikle antikoagülasyon tedavisine rağmen bulunur.[5]

Akut dönemde hastalığın radyolojik seyri izlendiğinde başlangıçta en sık görülen tomografik bulgular alt zonlarda bilateral subplevral buzlu cam görünümü ve konsolidasyondur. Radyolojik bulguların altta yatan nedenleri fokal ödem, organize pnömoni ve diffüz alveolar hasardır.[6,7]

Erken dönem değişiklikleri araştırmak amacıyla 90 hastanın incelendiği bir çalışmada ortalama 24 gün sonra taburcu edilen hastaların %94'ünde hala radyolojik değişikliklerin, ağırlıklı olarak buzlu cam olarak devam ettiği görülmüştür.[8] Bu alveollerde devam eden inflamatuvar eksudayı veya erken fibrozis temsil edebilir. Kırkdokuzuncu günde fibrotik değişikliğe bağlı retikülasyon ve interlobüler septal kalınlaşmada artış, buzlu cam alanlarında azalma vardır.[9]

Çin'de yapılan bir araştırma, hastalığın başlangıcından 6 ay sonra, COVID-19 hastalarının yaklaşık %50'sinin toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT)'sinde en sık buzlu cam opasitesi olmak üzere en az bir anormallik olduğunu göstermiştir.[10] ABD'de yapılan başka bir çalışmada, başlangıçta telefonla taranan ve ardından Toraks BT görüntülemesi yapılan COVID-19 hastalarının yaklaşık %7'sinin (837 hastadan 59'u) başlangıçtan 6 hafta sonra BT'de kalıcı interstisyel değişiklikler gösterdiğini bildirmiştir.[11]

Radyolojik değişiklikler hastaların %50'sinde yatıştan sonraki 3 ay içinde düzelir. Ancak hastaneye yatıştan 3 ila 6 ay sonra tam iyileşme oranı %35'e, 6 ila 9 ay arasında ise sadece %15'e düşmektedir. Özellikle akciğer hasarından tam iyileşme oranı, hastaneye yatıştan sonraki ilk 6 ayda %50 ve 9 aylık dönemde %75'tir. Hastaneye yatışı takip eden 9. ayda, hastaların %30'u en azından bir miktar COVID-19 sekeli yaşar.[12]

Genel olarak tanımlarsak post COVID-19 radyolojik bulgular; peri-bronkovasküler veya peri-lobüler dağılımda pulmoner konsolidasyonlar ve opasiteler, retikülasyon, bronşektazi, interstisyel nodüller, interlobüler septal kalınlaşma, halo işareti, fibrotik bantlar, retikülasyon-bal peteği görünümü, nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) veya olağan interstisyel pnömoni (OIP)'dir.[13]

Yapılan bir çalışmada orta ve ciddi derecede etkilenmiş 85 COVID-19 hastasının ilk BT taramalarında erkek cinsiyet, yüksek vücut kitle indeksi (BMI), yüksek serum ferritin ve C-reaktif protein seviyeleri, düşük lenfosit sayısının, BT'de konsolidasyon, buzlu cam opasitelerinin sekel lezyonlar açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.[14]

SARS-CoV-1 ile SARS-CoV-2 virüslerinin filogenetik benzerlikleri ve bu virüslerin neden olduğu Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ve Middle East Respiratory Syndrome (MERS) pnömonilerinin klinik, radyolojik ve patolojik olarak COVID-19 pnömonisi ile çok benzer özellikler göstermesi progresyon riskinin de benzer olabileceğini düşündürmektedir.[15] Dolayısıyla SARS ve MERS'in uzun dönem komplikasyonlarını araştıran çalışma sonuçları COVID-19 pnömonisinin uzun dönem sekellerini anlamamıza yardımcı olacaktır. MERS geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada anormal akciğer radyografisi olan hastaların %33'ünde akciğer fibrozisi olduğunu kaydetmiştir.[16] Bu hastaların daha uzun yoğun bakım ünitesinde kalış süresine sahip, daha yaşlı ve akciğer fibrozisi olmayan hastalara kıyasla daha yüksek radyografik skora ve daha yüksek laktat dehidrogenaz seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. SARS-CoV ile ilgili araştırmalar, enfekte olan hastaların %27,8 ila %62'sinin akciğer fonksiyonlarında azalma ve fibrozis olduğunu göstermiştir.[17] ZHANG ve ark.'larının gözlemsel kohort çalışmasında 2003 SARS salgınından itibaren 15 yıllık bir takipte, çalışmaya katılanların yaklaşık %9'u enfeksiyonu takiben fibrozis yaşamış, bu oran ilk yılda hızla azalmış ve sonraki 14 yılda sabit kalmıştır. Bu süre zarfında akciğer fonksiyonlarda önemli bir iyileşme olmamıştır.[18]

Veriler arttıkça ağır COVID-19'un uzun vadeli sekellerinin "gizli pandemisine" işaret etmeye başlamıştır. Çalışmalar, COVID-19 hastalarının %90'nının solunum problemleri, egzersiz intoleransı ve akciğer doku hasarı gibi COVID-19 sekeli yaşadığını göstermektedir.[19]

Fibrozis, enfeksiyon veya hasara yanıt olarak stabil bir hastalık olarak ortaya çıkabilir veya ilerleyici olabilir, hızlı alevlenme dönemleri ile kendini gösterebilir. Hem stabil hem de ilerleyici fibrotik akciğer hastalığı, akciğer parankiminde kollajen, laminin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks moleküllerinin aşırı birikmesi karakterizedir. Bunların sonucu olarak da akciğer fonksiyonlarının azalmasına, nefes darlığına, yorgunluğa ve egzersiz intoleransına neden olur.

COVID-19 sonrası fibrozisin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Uzamış inflamatuvar yanıtın, solunum yolunun vasküler endotelinde ve epitelinde daha fazla hasara neden olması ve sitokin kaynaklı doku hasarına yol açması olasıdır. ARDS'nin inflamatuvar fazında matriks metalloproteinazlar, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), sitokinler (IL-6) ve TNF-α'nın düzensiz salınımı meydana gelir. Bu durum Tip II pnömosit hiperplazisine, fibroblastların ve miyofibroblastların birikmesine ve aşırı kollajen birikimine yol açar.[20]

"Fibrozis" terimi geri dönüşü olmayan hastalık için geçerli olsa da, COVID-19 sonrası hastalardaki "fibrotik benzeri" sekellerin türü hakkında bir fikir birliği yoktur.[21] Bu nedenle literatürde COVID-19 sonrası fibrozis, organize pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) veya genel olarak sadece akciğer fibrozisi veya fibrotik akciğer hastalığı olarak tanımlanabilir.[22,23] 6-12 ayda görülen fibrotik değişikliklerin nihai iyileşmeye mi, sabit akciğer hasarına mı işaret ettiği, ya da ilerleyici bir fibrozis yolunu tetikleyip tetiklemediğine dair önemli bir belirsizlik vardır.[3]

İAH gelişme sıklığı, önlenmesi ve tedavisi açısından COVID-19 sırasında görülen histopatolojik değişiklikleri irdelemek gereklidir. Elde edilen verilerin çoğunluğunun ölüm sonrası örneklerden geldiği ve bu nedenle hayatta kalanlarda hastalık seyrini yansıtmayabileceği belirtilmelidir. COVID-19 pnömonisi olan hastalarda transbronşiyal akciğer kriyobiyopsi yapılmış, hem klasik İAH, hem de yaygın alveolar hasardan farklı, ancak viral enfeksiyonda erken dönemde tetiklenen bağışıklık mekanizmalarında ciddi düzensizliği gösteren benzersiz bir fenotipik model bulunmuştur. Morfolojik olarak farklı özellikler, COVID-19 pnömonisinin erken evrelerinde, klasik İAH'dan veya yaygın alveolar hasardan farklı, epitelyal ve endotelyal hücre anormallikleri tanımlanmıştır. Vakaların çoğunda alveolar tip II hücre hiperplazisinin belirgin olduğu görülmüştür.[24]

COVID-19 enfeksiyonunda pulmoner fibrozisin belirleyicileri ileri yaş, hastalık şiddeti, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve mekanik ventilasyon, sigara ve kronik alkolizm olarak bulunmuştur. Akciğer fibrozisinin insidans oranı orta-şiddetli dereceli hastalıktan sonra %2-6 olarak tahmin edilebilir. Bu tahmine göre COVID-19 sonrası akciğer fibrozisinin prevalansı, IPF prevalansından 30 kat daha yüksek olan 10.000 popülasyonda 10 ila 30 hasta arasında olacaktır. [25]

COVID-19'un Toraks BT değişikliklerinin zamansal evrimini inceleyen çalışmalar vakaların çoğunda buzlu cam opasitelerinin hızlı bir şekilde çözüldüğünü ortaya koymuştur. Rezidüel interstisyel değişiklikler 3 aylık takipte %26-100'de ve 1 yıllık takipte %24-55'te, özellikle mekanik ventilasyon uygulananlarda bildirilmiştir, bu da ventilasyonla ilişkili bazı akciğer hasarını düşündürür.[12,26,27]

Mekanik ventilasyona ihtiyaç duymayan hastalarda da fibrozis belgelenmiştir. Bu hastalarda BT taramalarında gözlemlenen akciğer hastalığı paternleriyle uyumlu olarak, teşhisten 4-8 hafta sonra nefes darlığı, aralıklı öksürük ve kalıcı yorgunluk semptomları görülmüştür.[28]

Şiddetli COVID-19'dan hayatta kalanlar arasında, mekanik ventilasyon uygulanmayan hastaların %20'sinin ve mekanik ventilasyon uygulanan bireylerin %72'sinin hastaneye yatıştan 4 ay sonra fibrozis benzeri (retikülasyon, traksiyon bronşektazisi veya bal peteği) radyografik anormallikler olduğu bulunmuştur. Hastalığın başlangıçtaki ciddiyeti, daha uzun mekanik ventilasyon süresi ve daha kısa kan lökosit telomer uzunluğu fibrotik benzeri anormalliklerin gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.[29]

COVID-19 kaynaklı akciğer fibrozisinin gelişme olasılığını güvenilir bir şekilde tahmin etmeye izin verecek hiçbir veri yoktur. Serum biyobelirteçleri herhangibir fibrotik sürecin ciddiyetini, terapötik yanıtı ve ilerlemesini öngörmeye yönelik ek modaliteleri tahmin etmek için yoğun bir şekilde araştırılmıştır.[30] Bu biyobelirteçler fibroproliferasyona neden olan mekanizmaya göre alveol hasarında: Krebs von den Lungen Antigen (KL-6), sürfaktan proteinleri A ve D (SP-A, SP-D), kitinaz benzeri protein (YKL-40); fibrogenez, fibroproliferasyon ve matrix remodelingte: matrix metalloproteinazları 1 ve 7 (MMP1, MMP7), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), lizil oxidase-like 2 (LOXL-2), periostin, osteopontin, TGF-β; immun disregülasyonda: CC motif kemokin ligandı 18 (CCL 18), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) olarak sınıflandırılmıştır.[31]

KL-6, tip II pnömositlerde hava-kan bariyerinin tahrip edilmesi ve rejenerasyonu ile salgılanır. Yüksek serum KL-6 seviyeleri özellikle ARDS, İAH veya idyopatik pulmoner fibrozis (İPF)'de olmak üzere çeşitli solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir.[32] Retrospektif bir çalışmada, taburcu olurken pulmoner fibrozis belirtileri gösteren şiddetli COVID-19 hastalarında daha yüksek serum KL-6 konsantrasyonlarının gözlemlendiğini ve bu durumun fibrotik akciğer tutulumunu öngörmede klinik olarak anlamlı olabileceği belirtilmiştir.[33]

IL-6, nötrofillerin aktivasyonunu ve yaralanma bölgesinde birikmesini indükleyen ve sonuç olarak proteazların ve oksijensiz radikallerin salınmasına neden olan proinflamatuar ve profibrotik bir sitokindir. İspanyada yapılan çalışmada COVID-19 pnömonisi sonrası hastaneden taburcu olan ve orta-ağır hastalığa sahip 313 hastada 2. ve 6. ayda solunum parametrelerini, toraks BT'sindeki değişiklikleri akciğer fibrozunda yer alan periferik kan biyobelirteçleriyle ( MMP-1, MMP-7, Epidermal growth factor receptor (sEGFR), Osteopontin, Periostin , VEGF) korelasyonunu değerlendirilmiş; difüzyon bozukluğu olanlarda daha yüksek MMP-7 ve periostin düzeyi saptanmış, ayrıca BT de erken fibrotik değişiklik olanlarda MMP-1 ve 7, periostin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.[34]

Göz önünde bulundurulması gereken önemli bir konu da solunum fonksiyon testleri (SFT) için ideal zamanın belirlenmesidir. BTS kılavuzu özellikle interstisyel hastalık gelişmesinden kuşkulanılan hastaların takibinde taburculuktan sonraki 3. ayda SFT'nin değerlendirilmesini önermektedir.[35]

COVID-19'da akut faz sonrası devam eden dispnesi ve/veya oksijen desaturasyonu olan hastaların akciğer fibrozisi gibi uzun dönem sekel açısından daha fazla risk altında oldukları düşünülmektedir. Genel olarak İAH'da SFT ile uyumsuz egzersiz intoleransı vardır. Bu hastalarda kalbin egzersize kronotropik yanıtı da bozulabilir ve istirahat kalp hızı yüksek olabilir. Takipte ve sonuç değerlendirmesinde Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Ölçümü (TLCO) ile 6 dakika yürüme testi kullanılabilir.

Belçika'da yapılan bir kohort, hastanede yatan, orta ve şiddetli COVID-19 hastalarının taburcu olduktan 12 ay sonrasına kadar klinik, radyolojik fonksiyonel ve yaşam kalitesi sonuçlarını kapsamlı olarak raporlayan ilk prospektif çok merkezli Avrupa çalışmasıdır. Hastaların önemli bir kısmı birinci yılda yorgunluk, dispne ve bilişsel işlev bozukluğu semptomları bildirmişlerdir. Çoğunda SFT değerleri zamanla düzelmiş, ancak dörtte birinde TLCO, 1 yılda LLN'nin altında kalmıştır. BT bulguları ilk 3 ayda önemli ölçüde düzelmiş, ilerleyici olmayan fibrotik değişiklikler 12.ayda %10'unda görülmüştür. Majör belirleyici başlangıçtaki hastalık şiddeti olarak saptanmıştır. Fibrozisin hastalığın erken safhalarında tedavi ile önlenip önlenemeyeceği henüz çözülmemiş bir konudur. Radyolojik anormallikler SFT bozukluğu ile ilişkili ancak solunum semptomları ile ilişkili görülmemiştir.[36]

COVID-19 geçiren 145 hastaya 60. gün ilk kontrol visit, 100. günde 2. kontrol vizit yapılmış. Azalmış statik ve/veya dinamik akciğer hacimleri veya bozulmuş DLCO ile yansıyan bozulmuş akciğer fonksiyonu, 1. ve 2. vizitteki bireylerin sırasıyla %42 ve %36'sında bulunmuş. COVID-19 tanısından 100 gün sonra zorlu vital kapasite (FVC) ve/veya 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1)'de azalma tüm bireylerin %22'sinde, azalmış total akciğer kapasitesi (TLC) %11'inde ve bozulmuş TLCO %21'inde bulunmuştur. Ek olarak, kan gazı analizinde PaO2 ile yansıtılan hipoksi tüm deneklerin %37'sinde hala mevcuttu ve bu hastalarda hafif (%80, PaO2 <75-65 mmHg) veya istirahatte orta derecede (%20, PaO2 <65-55 mmHg) hipoksi saptanmıştır. Özellikle dinamik akciğer hacimleri ve DLCO zamanla önemli ölçüde artmıştır.[37]

**Tedavi**

Ağır akciğer tutulumu olan COVID-19 hastalarının tedavisi multidisipliner olmalıdır. COVID-19 pnömonisi sonrası gelişebilecek olan akciğer fibrozisinin önlenmesi ve tedavisi konusunda ilaçların olası rolü hakkında çok fazla tartışma olmuştur ve şu anda bu tedavileri araştırmak için devam eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tedavide dört bileşenli bir yaklaşım önerilmektedir:

a) Koruyucu Önlemler

b) Antiviral Tedaviler

c) İmmünmodülatuvar Tedaviler

d) Antifibrotik Tedavi

**Koruyucu önlemler**

Alveol hasarının, dolayısıyla fibrozisin en aza indirilebilmesi için hastalarda olabildiği kadar yoğun bakım yatış sürelerinin kısaltılması, gerekmedikçe mekanik ventilasyondan kaçınılması, mekanik ventilasyon süresinin olabildiğince kısa tutulması ve düşük tidal volüm-düşük inspiratuar basınçlara sahip koruyucu ventilasyon uygulanması tercih edilmesi önerilir.[38]

**Antiviral tedaviler**

Fibrozisin önlenmesinde viral yükün ve dolayısıyla viral pnömoni süresinin azaltılması önemlidir. Hidroksiklorokin in vitro etkinliği gösterilse de hastanede yatan hastalarda yapılan geniş randomize kontrollü bir çalışmada faydası gösterilememiştir. Hastanede kalış süresine ve 28 günlük mortaliteye katkı sağlamamıştır.[39]

Lopinavir/ritonavir viral proteaz inhibitörleridir. Küçük randomize kontrollü çalışmada klinik fayda gösterilememiştir.[40]

Favipiravir, RNA polimeraz inhibitörüdür. Randomize, açık uçlu, faz 3 çalışmada hafif veya orta şiddette 150 hastada standart tedavi ile bir karşılaştırma yapılmıştır. RT-PCR negatifliğine kadar geçen birincil sonlanım noktasında istatistiksel anlamlılık elde edilememesine rağmen oral favipiravirin erken uygulanmasının hafif-orta şiddette olan hastalarda klinik belirti ve semptomların süresini azaltabileceği saptanmıştır.[41] Henüz net etkinlik ortaya koyan bir çalışması yoktur ve yine de deneysel ilaçlar arasında sayılması gerektiği düşünülmektedir.

Remdesivir, RNA polimeraz inhibitörüdür. Viral RNA sentezini inhibe eder. Daha kısa hastanede kalış süresi ve daha hızlı bir klinik iyileşme dönemi ile ilişkili olmasına rağmen, herhangi bir mortalite yararı gösterilememiştir. Bu sonuçlar remdesivirin COVID-19'a karşı etkinliği ve güvenliği hakkında net kanıt sağlamamaktadır.[42] Remdesivirin düşük doku dağılımı ve zayıf akciğer penetrasyonu nedeniyle tek başına intravenöz infüzyon yoluyla akciğer dokularında yeterli konsantrasyona ulaşmasının olası olmadığı öne sürülmüştür.[43]

Molnupiravir, bir ribonükleozid olan beta-D-N4-hydroksi sitidinin (NHC) oral öncül ilaçtır. Bu nükleozid RNA virüslerine karşı geniş antiviral aktiviteye sahiptir. Faz III çalışmalardan elde edilen ön veriler hafif veya orta şiddette hastalıkla başlayan hasta grubunda hastalığın ilerleme hızı, hastaneye yatışlar, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve ölüm oranlarında önemli bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşılık, ileri ve ağır hastalığı olan hastalarda anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.[44]

Sonuç olarak bugüne kadar, antiviral ajanların erken ve/veya uzun süreli uygulanmasının akciğerde remodelingi önleyip önleyemeyeceği veya bazı antiviral ajanların diğerlerinden daha değerli olup olmadığı bilinmemektedir.

**İmmünmodülatuvar Tedaviler**

**Antisitokinler**

Şiddetli hastalık gelişen hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu, akciğerlerde biriken inflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi ile karakterize anormal bir konakçı immün yanıtı ortaya çıkarır. Viral replikasyona yanıt olarak üretilen sitokinler akciğer hasarında ve mekanik ventilasyon ihtiyacında önemli bir rol oynar. Kliniğin ağırlaşması ile ilişkili olabileceği düşünülen iki proinflamatuar sitokin IL-1 ve IL-6'dır. Viral pnömoninin ağır geçirilmesi uzun dönemde akciğer sekellerinin kalmasında bir risk faktörü olduğu varsayılmaktadır. Bu nedenle ağır pnömonili hastalara da antisitokin tedaviler; anti-IL-1 (Anakinra) ve anti-IL-6 (Tocilizumab, sarilumab) uzun dönemde ortaya çıkacak fibrotik sekelleri önleyebilir.

En yaygın olarak değerlendirilen IL-6 inhibitörü tocilizumabdır. Randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) klinik durumda entübasyonu veya ölümü önlemede fayda göstermemiştir.[45] Tocilizumab için COVID-19 hastalarında çok merkezli klinik çalışma devam etmektedir.[46]

Yakın tarihli diğer bir klinik araştırmada (REMAP-CAP), tocilizumab ve sarilumabın ciddi COVID-19 pnömonisi olan kritik hastaların seyrini iyileştirebileceği tespit edilmiştir. Tosilizumab veya sarilumab ile glukokortikosteroidlerin kombinasyon halinde tedavisi tekli tedaviden beklenen sonuçlardan daha faydalı bulunmuş ve IL-6 reseptör antagonistleri ile glukokortikosteroidler arasındaki etkileşimin hafif sinerjistik olduğu düşünülmüştür. Yoğun bakım ünitelerinde organ desteği alan COVID-19'lu kritik hastalığı olan erişkin hastalarda, IL-6 antagonistleri tocilizumab ve sarilumab ile tedavi sağkalım da dahil olmak üzere sonuçları iyileştirdiği görülmüştür.[47]

IL-1 inhibitörü olan anakinra ağır pnömonisi olan hastalarda klinik iyileşme ve mortalite üzerinde faydalı etkiler göstermiştir.[48]

Janus kinaz (JAK) 1 ve 2'nin oral, seçici bir inhibitörü olan baricitinib, IL-2, IL-6, IL-10, IFN ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörü içeren şiddetli COVID-19'da yükselen sitokin hücre içi sinyal yolunu inhibe eder. JAK inhibitörleri olan barisitinib ve tofasitinib ile klinik deneylerde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Her iki ilaç da eşzamanlı steroid kullanımından bağımsız olarak mekanik ventilasyona ilerlemede ve mortalitede azalma göstermiştir.[49]

COVID-19'lu 1033 hastanede yatan yetişkinde baricitinib+remdesiviri değerlendiren çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, özellikle yüksek akışlı oksijen veya noninvaziv ventilasyon uygulananlar olmak üzere iyileşme süresini hızlandırmada tek başına remdesivirden üstün bulunmuştur.[50]

**Kortikosteroidler**

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar özellikleri iyi bilinmektedir. İntegrin ve adezyon molekülleri yoluyla yangı hücrelerinin damar dışına göçünü ve akut faz reaktanları, komplemanlar ve sitokinlerin (IL-1, IL-2, IL3, IL-6, INF-γ, GM-CSF, TNF-α) sentezini engeller. Aynı zamanda makrofajların infalamasyon alanında birikmesini önler. Lipokortin-1 aracılığıyla trombosit aktive edici faktörün sentez ve etkisini engeller.[51]

Kortikosteroidler konakçının inflamatuvar yanıtını azaltarak akut akciğer hasarı ve ARDS gelişimini önler. Bu nedenle kalıcı COVID-19'daki hiperinflamatuar durumlar için immünsupresif tedavinin mantıklı olduğu düşünülmüştür.[52]

Çin'de 2003 yılında SARS pnömonisi geçiren ve tedavisinde yüksek doz kortikosteroid kullanılan 71 hasta 2018 yılına kadar 15 yıl süre ile izlenmiştir. 2003 yılında hastaların SARS pnömonisi nedeniyle hastanede yatış süreleri ortalama 33 gün olup bu hastalar ortalama 160 mg/gün steroid kullanmışlardır. Kullanılan kümülatif steroid dozu 3.450 mg'dır. Hastalara 3. yıl ve 15. yılda solunum fonksiyon testi yapılmıştır. Üçüncü yılda hastaların %22'sinde restriktif tipte solunum fonksiyon testi bozukluğu saptanırken 15. yılda hiçbirisinde restriktif bozukluk saptanmamıştır. Ancak hastaların yaklaşık üçte birinde 15 yılın sonunda hafif de olsa diffüzyon kapasitesinin azaldığı görülmüştür. 2003 ve 2018 yılında toraks BT'si çekilen 27 hastada radyolojik bulguların özellikle ilk iki yılda daha belirgin azaldığı ve daha sonraki yıllarda stabil seyrettiği görülmüştür. Bu hastalarda akciğer fibrozisinin daha az görülmesi yüksek doz steroid kullanımına bağlanmıştır. Ancak hastaların yaklaşık %20'sinde kullanılan yüksek doz steroide bağlı femur başı nekrozu görülmüştür.[18]

Oksijen tedavisi veya solunum desteği gerektiren kritik durumdaki COVID-19 hastalarında deksametazon kullanımı önerilir. Önerilen doz 10 gün veya hastaneden taburcu olana kadar günde 6 mg'dır. Günde 12 mg deksametazon ile 6 mg'ın karşılaştırılması, en kritik hastalarda etkinlik (28 günde yaşam desteği olmadan hayatta kalma) ve güvenlik açısından sonuçlarda hiçbir fark görülmemiştir.[53]

Deksametazon mevcut değilse, eşdeğer dozlarda (toplam günlük hidrokortizon 160 mg, metilprednizolon 32 mg veya 40 mg prednizon dozları) diğer glukokortikoidler düşünülebilir. Ancak bu alternatiflerin kullanımını destekleyen veriler deksametazon için olanlardan daha sınırlıdır.[54,55]

COVID-19'lu kritik hastalardaki 7 randomize klinik çalışmanın bu prospektif meta-analizde, sistemik kortikosteroidlerin uygulanması standart bakım veya plasebo ile karşılaştırıldığında, 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir.[56]

COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda 10 güne kadar deksametazon kullanımının değerlendirildiği randomize çalışmada, invaziv mekanik ventilasyon veya tek başına oksijen tedavisi alan kişilerde 28 günlük mortalite daha düşük saptanırken, solunum desteği almayanlar arasında fark görülmemiştir.[57]

Metilprednizolon (MP) ile yapılan çalışmada kritik veya ağır COVID-19 hastalarında 28 günlük mortalitede plaseboya kıyasla benzer oranlar saptanmıştır. Bir alt grup analizi MP grubundaki 60 yaşın üzerindeki hastaların 28. günde daha düşük bir ölüm oranına sahip olduğunu göstermiştir.[58] Bu öneriler akut dönemde steroid kullanımına açıklık getirmiştir. Fakat fibrozisi önlemek için daha uzun süreli kullanım konusunda elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), COVID-19 hastalarında, ağır ve kritik durumdaki hastaların tedavisi için sistemik kortikosteroidlerin uygulanmasını, kritik olmayan hafif ve orta şiddette hastalarda kortikosteroid kullanımından kaçınılmasını önermiştir.

Kohort bir çalışmada 837 hasta taburcu olduktan 4 hafta sonra telefonla değerlendirilmiş, devam eden semptomları olanlar 6 haftada ayaktan muayene edilmiştir. Kalıcı interstisyel akciğer değişiklikleri ve düzelmeyen semptomları olan 30 hasta steroid tedavisi verilmiş, hastalar tedaviyi takiben semptomlarda düzelme bildirmişlerdir. FVC, DLCO'da artış ve radyolojik iyileşme sağlanmıştır.[11]

Kortikosteroid kullanımına bağlı ana yan etkiler; hiperglisemi ve hipernatremi, septik şok atakları, invaziv mantar enfeksiyonları, endemik bölgelerde Strongyloides stercoralis hiperenfeksiyonu ve gastrointestinal kanama olarak raporlanmıştır. [59]

Sonuç olarak steroid tedavisi SARS-CoV-2 hastalarında, özellikle de devam eden radyolojik değişiklikleri olan ve oksijen tedavisi gerektiren dispnesi olan hastalarda kullanılması uygundur. Bununla birlikte bu hasta grubunda steroid tedavisi için kılavuzlar oluşturmak için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Antifibrotik Tedavi**

İPF ve COVID-19 enfeksiyonu arasındaki pulmoner fibrozisin patofizyolojik mekanizmalarının benzerliğine dayanarak İPF rejimlerinin COVID-19 tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında antifibrotik tedavi kullanımının klinik mantığı devam eden enfeksiyonun komplikasyonlarını önlemek, iyileşme evresini hızlandırmak ve fibroproliferatif süreçleri kontrol etmektir. İki antifibrotik ajan Nintedanib ve Pirfenidon, COVID-19 hastalığının hem akut ARDS döneminde, hem de sonraki aşamasında araştırılmaktadır. Bu ajanların farklı etki mekanizmaları vardır, ancak benzer etkinliğe sahiptirler.

Pirfenidon (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridon) profibrotik ve proinflamatuar sitokin kaskadlarının düzenlenmesi, fibroblast proliferasyonunun ve kollajen sentezinin inhibisyonu gibi çoklu etkileri olan oral antifibrotik ajandır. İPF patogenezinde merkezi bir rol oynayan TGF-β sinyali dahil profibrotik ve proinflamatuar sitokin basamaklarını inhibe ederek fibrozisi yavaşlatır. İn vitro ve in vivo çalışmalarda pirfenidon, TNF-α, interferon gama (IFN-γ), interlökin-1beta (IL-1β) ve IL-6 üretimini baskılayarak antiinflamatuar etki göstermiştir.[60]

Nintedanib FDA tarafından İPF tedavisi için onaylanmış diğer antifibrotik ilaçtır ve bir tirozin kinaz inhibitörüdür. İPF hastalarından ve in vivo modellerden alınan akciğer fibroblastları nintedanibin antifibrotik aktivitesinin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-B) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dahil olmak üzere profibrotik aracıların inhibisyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. INPULSIS çalışması, Nintedanib'in IPF'de FVC'deki düşüşü ve ardından 4-6 hafta arasında görülen faydalarla hastalığın ilerlemesini azalttığını göstermiştir.[61] Bununla birlikte VEGF inhibisyonunun neden olduğu artan kanama ve tromboz riskinden dolayı Nintedanib dikkatli kullanılmalıdır.

Her ikisi de İPF'de fibrozisin ilerlemesinde yaklaşık %50 azalma gösterir. Virüsün hastalık sürecinin başlangıcından itibaren fibrozise yol açtığı düşüncesi temelinde bu ajanlar ne kadar erken verilirse sonuçlar o kadar iyi olabilir. Ancak kabul edilmesi gereken en iyi ihtimalle akut COVID-19'daki karmaşık immün ve inflamatuar düzensizliğin yalnızca bir yönünü bloke edeceklerdir.

ARDS gelişen birçok hasta hastalığın akut fazında hayatta kalsa da, önemli bir kısmı ilerleyici pulmoner fibrozis bir sonucu olarak ölmektedir. Daha da önemlisi ARDS'li 159 hastayı kapsayan bir otopsi çalışmasında hastalık süresi 1 haftadan kısa olan 82 hastanın üçünde (%4), hastalık süresi 1-3 hafta arasında olan 54 hastanın 13'ünde (%24), hastalık süresi 3 haftadan uzun olan 23 hastanın, 14'ünde (%61) fibrozis kaydedilmiştir. Bu da etkili olması için herhangi bir potansiyel antifibrotik tedavinin ARDS başlangıcından sonraki ilk hafta içinde düşünülmesi gerektiğini düşündürür.[62]

COVID-19 pnömonisine bağlı gelişen akciğer fibrozisinin tedavisinde antifibrotik ilaçların etkinliği konusunda henüz elimizde kanıt yoktur. Bu konuda planlanan ve yürütülen çalışmaların birçoğu önümüzdeki aylar ve yıllar içerisinde sonuçlanacaktır. COVID-19 ile ilişkili pulmoner fibrozisin önlenmesi ve tedavisi için çok çeşitli potansiyel olarak yararlı stratejileri değerlendiren şu anda devam eden klinik araştırmalar Tablo 1'de özetlenmiştir;

Tablo 1: COVID-19 Fibrozisinde Anti-fibrotik Tedavi Çalışmaları

| Klinik Çalışma ID | Teröpatik Ajan | Faz | Açıklama |
|---|---|---|---|
| NCT04338802 | Nintedanib | 2 | Plasebo ile karşılaştırma |
| NCT04541680 | Nintedanib | 3 | Plasebo ile karşılaştırma |
| NCT04619680 | Nintedanib | 4 | Plasebo ile karşılaştırma |
| NCT04607928 | Pirfenidon | 2 | Plasebo ile karşılaştırma |
| NCT04282902 | Pirfenidon | 3 | Standart tedavi ile karşılaştırma |
| NCT04856111 | Nintedanib- Pirfenidone | 4 | Nintedanib vs Pirfenidone |

Nintedanib'in ilk klinik denemesi Nisan 2020'de orta ve ağır COVID-19 olan hastalarda akciğer fibrozisi tedavisi için etkinlik ve güvenliğine ilişkin tek merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışmadır. COVID sonrası fibrozis bulguları olan 18-70 yaş arası hastaları içermektedir. Birincil sonlanım noktası, sekiz haftalık tedaviden sonra FVC ölçümü, ikincil sonlanım noktası; DLCO seviyeleri, 6 dakika yürüme mesafesi parametreleri ve HRCT'dir.[63]

Nintedanib'in Faz III çalışması Ekim 2020'de başlamıştır. Çalışma 18-89 yaşları arasındaki ve COVID-19 olduğu son 2-6 ay içinde pozitif PCR veya serolojik test sonuçları ile kanıtlanmış, radyolojik fibrozis belirtileri (BT) (akciğerin %10'dan fazla etkilendiği) ve DLCO ≤70 olduğu doğrulanmış hastaları içermektedir. Birincil sonlanım noktası plaseboya kıyasla 12 ayda FVC seviyeleri, ikincil sonlanım noktası, TLCO düşüş oranı, fibrotik değişikliklerde (Yüksek rezolüsyonlu BT ile) yayılım, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi değişiklikleri, dispne skoru, depresyon ve anksiyete düzeylerindeki değişiklikler, pulmoner hipertansiyon ve inflamasyon biyobelirteçleri (KL-6, NT-proBNP, CRP, D-dimer), pulmoner hipertansiyon prevalansının 12 ay sonunda karşılaştırmaktır.[64]

Nintedanib'in üçüncü klinik çalışması (faz IV; Kasım 2020'den itibaren devam ediyor); 18 yaş üzeri, BT taramasında İAH ile uyumlu bulgulara sahip (bunlar buzlu cam opasiteleri, retikülasyonlar, traksiyon bronşektazisi, septal kalınlaşma ve erken bal peteği görünümünü içerebilir), COVID-19 tanısı konulduktan sonra nazal kanül veya yüksek akım oksijen desteği, CPAP veya BIPAP gibi invaziv olmayan ventilasyon veya mekanik ventilasyondan en az biri, ATS/ERS kriterlerine göre beklenen FVC %90'a eşit veya daha az, TLCO %70'e eşit veya daha az olan kişiler alınmıştır. Birincil sonlanım noktası 180 günün sonundaki FVC değişimidir.[65]

COVID-19 tanılı mekanik ventilasyon gerektiren yetişkin hastaların ardışık olarak kaydedildiği nintedanip ile yapılan çalışmada birincil sonlanım noktası, mekanik ventilasyonun başlatılmasından sonraki 28 günlük mortalite idi. İkincil sonlanım noktası; mekanik ventilasyonun uzunluğu, akciğer hasarının yaygınlığı ve gastrointestinal advers olayların ve akut karaciğer yetmezliğinin insidansıydı. Gruplar arasında 28 günlük mortalite açısından anlamlı fark saptanmamış, nintedanib grubunda mekanik ventilasyon süreleri anlamlı olarak daha kısa olarak bulunmuştur.[66]

Pirfenidon'un etkinliğinin araştırıldığı çalışmada taburculuktan sonra BT'de %5'ten fazla fibrotik değişiklikleri olan 148 ağır COVID-19 hastasına 24 hafta süre ile tedavi verilmiş, sonlanım noktası FVC kaybında azalma ve YRBT bulgularında düzelmedir.[67] Pirfenidon ile yapılan diğer bir çalışmada 294 hastanın yarısı standart tedavi alırken, diğer yarısı pirfenidon tedavisini yaklaşık 4 hafta ve üzeri alıp sonlanım noktası YRBT' de lezyonların ve oksijen düzeyindeki değişimdir.[68]

Nintedanip ile pirfenidonun karşılaştırıldığı Faz 4 çalışmaya, 18 yaş üstü, kalıcı solunum semptomları olan, radyolojik fibrozis belirtileri (traksiyon bronşektazisi/traksiyon bronşiyolektazisi veya bal peteği görünümü veya azalmış akciğer volümleri) varlığı görüntüleme yöntemleri ile akciğer parankiminin >%10'dan fazla parankim tutulumu olan veya akut COVID-19 hastalığı sonrası taburcu olduktan sonra en az 4 hafta süreyle glukokortikoid (minimum 10 mg/gün prednizolon dozu veya eşdeğeri) kullanılmasına rağmen kalıcı retikülasyon veya kalıcı konsolidasyona sahip olan hastalar dahil edilmesi planlanmış. Primer sonlanım noktası 24 haftalık tedavi sonrası FVC'deki değişikliktir.[69]

Yeni bir antifibrotik ilacın SAR-CoV-2 ile ilişkili hastalık bağlamında zararlı mı yoksa faydalı mı olacağını belirlemeye çalışırken dikkate alınması gereken iki önemli konu vardır. Birincisi, antifibrotik moleküllerin viral replikasyon üzerindeki etkisi nedir? İkincisi, ARDS gibi şiddetli COVID-19'daki komplikasyonlardan sorumlu gibi görünen sitokin fırtınasını hafifletme üzerindeki etkileri nedir?

Murin pulmoner fibrozis modellerinde Nintedanib'in IL-1β'nın bronkoalveolar lavaj konsantrasyonlarını azalttığı ve pirfenidonun serum ve akciğer IL-6 konsantrasyonlarını azalttığı ve bu da COVID-19'da pirfenidonun kullanımı için daha fazla biyolojik gerekçe sağladığı gösterilmiştir.[70]

İPF tedavisinde kullanılan antifibrotik bir ilaç olan pirfenidon'un antifibrotik etkisinin yanısıra IL-1 ve TNF-α gibi sitokinleri inhibe ederek antiinflamatuar etki gösterdiği de bilinmektedir. Henüz hiçbir kanıt olmamasına karşın teorik olarak pirfenidonun bu iki yönlü etkisi nedeniyle COVID-19 pnömonisinin hiperinflamatuar döneminde antiinflamatuar ilaçlar ile birlikte, fibrotik dönemde ise tek başına kullanılabileceği öngörülmektedir.[71]

Diğer bir konu da COVID-19'da antifibrotik tedavinin kullanımı, pulmoner fibrozis ve akut akciğer hasarına ilerleme olasılığı olan kötü prognozlu hastaları belirlemek için hastalığın erken safhalarında biyobelirteçlerin tanımlanmasına bağlı olabilir. Önemli aracılar ARDS'nin inflamatuar fazı sırasında, epitelyal ve endotelyal hasara ve kontrolsüz fibroproliferasyona neden olan düzensiz matriks metalloproteinaz salınımını içerir.[72] TGF-β tarafından düzenlenen standart profibrotik yollar önemlidir ve VEGF ve IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin dahil olduğu vasküler disfonksiyonun ARDS'den fibrozise geçişin anahtar bir bileşeni olduğuna dair kanıtlar vardır. Bazı bireylerin neden böyle bir hasardan kurtulabildikleri açık değilken, diğerlerinde fibroblastların ve miyofibroblastların birikmesi ve aşırı kollajen birikimi ile karakterize pulmoner fibrozis ile sonuçlanan kontrolsüz hücresel proliferasyona geçiş vardır.

ARDS'de fibroproliferatif kaskadı başlatmakla ilgili olarak fibrozisin onarım süreciyle sıkı bir şekilde bağlantılı olduğu ve "pro-fibrotik" olarak adlandırılan yolların çoğunun fizyolojik akciğer bakımı için gerekli olduğu gerçeğini açıklamak önemlidir. Bu nedenle bu yolları hedeflerken fibrozise neden olan uyumsuz süreçleri azaltırken akciğer onarımına izin vermek arasında gerekli bir denge vardır.

COVID-19'da sınırlı sekel lezyonların olabileceği IPF'de olduğu gibi progresif yaygın bir fibrozisin olmayacağı ve bu nedenle de antifibrotik tedaviye gerek olmadığı görüşleri de sunulmaktadır. Bu görüşe göre İPF'de fibrozis alveol epitelinin kronik zedelenmesi ve bu zedelenmeyi onarmak için ortaya çıkan anormal ve abartılı yanıt sonucu oluşmaktadır. İPF'de görülen fibrozis hücreden fakir, yaygın, irreversibl ve progresiftir. Bu nedenle hastalığın progresyonunu yavaşlatmak için tedavide antifibrotik ilaçlar kullanılır. COVID-19'da ise yoğun inflamasyonun rol oynadığı viral pnömoni ve ARDS akciğer fibrozisinin nedenidir. Yapılan birçok çalışmada ARDS'den hayatta kalan hastalarda yaygın progresif akciğer fibrozisinin görülmediği belirtilmektedir. Dolayısıyla COVID-19'da sınırlı sekel fibrotik lezyonlar

olabileceği, İPF'de olduğu gibi fizyolojik bozukluklara neden olan yaşam süresini ve yaşam kalitesini azaltan progresif yaygın fibrozisin olmayacağı ve bu nedenle de antifibrotik tedaviye gerek olmadığı iddia edilmektedir.[71]

**Diğer Tedaviler**

Treamid, dikarboksilik asidin (BDDA) bisamid türevi olarak da bilinir. Deneysel olarak akciğer fibrozisli hayvanlarda kollajen üretimini ve birikimini baskılayarak ve endotel progenitör hücre sentezini uyararak antiinflamatuar ve antifibrotik etkilere ve akciğer dokusu rejenerasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar IPF ve COVID-19 kaynaklı fibroziste, akciğerlerin yapısının ve fonksiyonunun restorasyonunda umut vericidir.[73]Treamidin klinik denemeleri Eylül 2020'de başlamış ve COVID-19 kaynaklı pnömoniden iyileşen hastalarda ilacın güvenlik ve tedavi edici etkinliğinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.[74]

COVID-19 pnömonisinde Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemindeki dengesizliğin akciğer fibrozisine neden olabileceği konusunda görüşler mevcuttur. Erken dönemde virüs ile konakçı arasındaki bağlantı tip II pnömositlerde bol miktarda bulunan ACE2 aracılığı ile olur. ACE anjiotensin I'i anjiotensin II'ye dönüştürür. Vazokonstriktör bir peptid olan anjiotensin II inflamasyon ve fibroziste önemli rol oynar. Anjiotensin II ACE2 aracılığı ile Anjiotensin 1-7'ye hidrolize edilir. Anjiotensin 1-7 ise fibrozisi önleyici yolakları harekete geçirir. Öne sürülen hipoteze göre ACE2 reseptörüne bağlanan virüs ACE/ ACE2 aksında dengesizliğe neden olarak fibrozis gelişmesinde rol oynayabilir ve hastalara anjiotensin 1-7 verilmesi ile fibrozis önlenebilir.[75]

Aldesteronun fibrozis patogenezinde rol oynadığını ve dolayısıyla bir mineralokortikoid reseptör antagonisti olan spirinolaktonun fibrozis gelişmesini engelleyebileceğini gösteren hayvan deneyleri mevcut olup henüz yapılmış bir klinik çalışma yoktur.[76]

LYT-100 (deupirfenidon), formülü açıklanmayan bir N-aril-piridinon türevidir. Antiinflamatuar ve antifibrotik aktivite gösteren pirfenidon analoğudur. LYT-100'ün Faz II klinik çalışması başlatılmıştır.[78]

IN01 aşısı, rekombinant EGF ve kolera toksini B-alt birim alanı G33D'nin (CTB-G33D) bir hibrid poliklonal anti-EGF nötralize edici antikorlar şeklinde immun yanıt oluşturur. Aşının IPF hastalarında aşırı eksprese edilen epidermal büyüme faktörünün reseptörüne bağlanmasını engellediği varsayılmaktadır.[79] EGFR sinyali SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında akciğer hasarına karşı hiperaktif konak yanıtına aracılık eder ve bu fibrozis gelişimine katkıda bulunabilir. IN01 aşısı, EGFR aktivasyonunu da bloke ederek SARS-COV-2 enfeksiyonundan sonra akciğer fibrozunu önleyebilir. Bu nedenlerle Haziran 2020'de bir COVINVAK çalışması başlatıldı. Çalışmaya 18 yaşından büyük, pnömoni, enfeksiyon sonrası solunum fonksiyon bozukluğu ve BT 'de fibrotik değişiklikler olan, non-invaziv mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisi uygulanmış 200 pikogram/ml'den fazla artan EGF düzeyi olan hastalar alınması planlanmıştır.[80]

Geleneksel Çin ilaçları (Tetrandrine, Fuzheng HuayuTablet, Anluohuaxian); fibrinolitik ajanlar, Otolog hücresel stromal vasküler fraksiyonun (cSVF) enjeksiyonu, hiperbarik oksijen, mezenkimal kök hücrelerin veya insan saflaştırılmış amniyotik sıvının uygulanması gibi dahil olmak üzere yeni yaklaşımlar da incelenmektedir.

Medikal tedavi yanıt vermeyen COVID-19 hastalarında akciğer nakli gibi alternatif tedaviler düşünülebilir. 1 Mayıs-30 Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 ile ilişkili ARDS'li 12 hastaya bilateral akciğer nakli yapılmış. Erken raporda allogreftlerde SARS-CoV-2 nüksü saptanmamıştır. Onbir hastanın hayat-

ta ve iyileşiyor olduğunu, bir hastanın *Klebsiella pneumonia* sepsisinden kaybedildiğini bildirmişlerdir. Transplantasyonun optimal tıbbi tedaviye yanıt vermeyen, mekanik ventilasyon veya ECMO gerektiren hastalarda düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir.[81]

ABD'de 1 yılda (Haziran 2020- Mayıs 2021) 3039 akciğer naklinden 214'ü (ARDS için 140, pulmoner fibrozis için 74) COVID-19 ile ilişkili solunum yetmezliği olan hastalarda gerçekleştirilmiş. 3 aylık sağkalım COVID-19 dışı nedenlerle akciğer nakli yapılan hastalardakine yaklaştığından COVID-19'a bağlı geri dönüşümsüz solunum yetmezliği olan seçilmiş hastalarda akciğer naklinin kabul edilebilir bir tedavi olabileceğini bildirmişlerdir.[82] Hastalığın doğal seyrinin bilinmediği göz önüne alındığında en iyi zamanda doğru hastaları seçmekte önemli zorluklar vardır.

**Pulmoner rehabilitasyon**

Pulmoner rehabilitasyon (PR) akciğer hastalıklarının diğer alanlarında elde edilen olumlu sonuçlara dayanarak, bu hastaların bütüncül yönetiminde dikkate alınması gerekir. COVID-19 hastalarında kronik dönemde solunum rehabilitasyonunun etkinliğini araştıran prospektif, randomize kontrollü bir çalışmaya ≥65 yaş, akut hastalığın başlangıcından ≥6 ay süre geçmiş, Mini Mental Test skoru >21, KOAH veya diğer solunum yolu hastalığı olmayan, FEV1 ≥%70 olan 72 hasta dahil edilmiştir. Orta/ciddi kalp hastalığı, ciddi inme ve nörodejeneratif hastalığı olanlar dışlanmıştır. 6 haftalık solunum rehabilitasyonu sırasında hastalara solunum kas eğitimi, öksürme egzersizi, diyafragmatik solunum, göğüs kaslarına ve üst ekstremiteye germe egzersizleri yaptırılmıştır. Hastaların solunum fonksiyon testleri, TLCO, 6 DYT, yaşam kalitesi, günlük yaşam aktiviteleri ve anksiyete, depresyon skorları değerlendirilmiştir. Sonunda kontrol grubuna göre anlamlı olumlu değişiklikler saptanmıştır.[83]

COVID-19 sonrası rehabilitasyon programında kronik solunum rahatsızlığı olan hastalarda uygulanan pulmoner rehabilitasyon algoritması kullanılabilir. PR planlanırken, hastalığın fazı, hastanın yaşı, obezite durumu, ek hastalıklar ve gelişen diğer komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

COVID-19 sonrası fibrozisin gidişatı hala belirsizdir ve birçok hasta rehabilitasyon için aday olabilir. Bu alanda daha fazla kanıta ihtiyaç vardır.

**İzlem**

Akciğer fibrozisi açısından en yüksek risk altındaki hastalar; yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen, oksijen ihtiyacı devam eden, noninvaziv mekanik ventilasyon ve CPAP cihazlarına uzun süreli bağımlılığı olan tüm hastalardır. Günümüzde COVID-19 pnömonisi geçiren hastaların hangi sıklıkta izleneceği ve bu hastalara hangi tetkiklerin isteneceği konusunda bir görüş birliği olmasa da İngiliz Toraks Derneği'nin yayınladığı kılavuz yol gösterici olacaktır.[35]

Yoğun bakıma yatış gereği olmamış, hafif-orta ağırlıkta COVID-19 pnömonisi geçirip taburcu edilen hastaların kontrolleri taburculuktan sonra 12. haftada yapılmalıdır. Çekilen akciğer grafisi taburculuk filmi ile karşılaştırıldığında lezyonları tama yakın kaybolan hastalar izlemden çıkarılmalıdır. Akciğer grafisinde lezyonları devam eden veya ilerleyen hastalarda SFT yapılmalıdır. Açıklanamayan nefes darlığı varsa İAH ve pulmoner emboli açısından değerlendirilmelidir. Bunun için YRBT ve BT-anjiografi ile birlikte ekokardiyografi (EKO) ve egzersizde kan gazları bakılmalıdır.

Yoğun bakımdan taburcu edilmiş ağır pnömoni geçirmiş olan hastalar taburculuktan 4-6 hafta sonra değerlendirilmeli, daha sonra 12. haftada akciğer grafisi çekilmeli, grafi normal ve hasta asemptomatik ise takipten çıkarılmalıdır. Semptomları devam eden özellikle nefes darlığı, öksürük gibi solunum sistemine ait bulguları olan, aynı zamanda akciğer grafisinde lezyonları devan eden hastalarda İAH ve pulmoner emboli açısından toraks YRBT ve BT anjiografi ile birlikte SFT, EKO, egzersizde kan gazları bakılmalıdır. Klinik, radyolojik sonuçlarla birlikte interstisyel akciğer hastalığı veya pulmoner emboli ile uyumlu olan hastalar ilgili merkezlere yönlendirilmelidir.

**Sonuç**

COVID-19 pnömonisinin fibrozis yapıp yapmadığı, eğer yapıyorsa hastanın yaşam kalitesini etkilemeyen ve solunum fonksiyon bozukluklarına neden olmayan lokalize fibrotik değişiklikler şeklinde mi, yoksa İPF'de olduğu gibi ciddi klinik sonuçlara neden olan progresif fibrotik akciğer hastalığı şeklinde mi olacağı konusunda yeterli kanıt yoktur. COVID-19 pnömonisi geçiren hastalarda akciğer fibrozisi gelişip gelişmediğini belirlemek amacıyla bir takip stratejisi oluşturulması ve risk grubu hastalarda akciğer fibrozisi gelişmesini önlemek için erken ve uygun tedavilerin başlanması önem kazanmaktadır. COVID-19 sonrası akciğer hastalığının doğal seyrini daha iyi anlamak için daha fazla çalışmanın gerekli olduğu açıktır. Kortikosteroidler yüksek akımlı oksijen ve/veya mekanik ventilasyon gerektiren ağır enfeksiyonu ve oksijen inhalasyonu gereken hipoksemisi olan hastalarda önerilir. Yürütülmekte olan çalışmalar dışında antifibrotik tedavilerin etkinliğini gösteren bir çalışma ve kanıt henüz bulunmamaktadır. Diğer fibrotik interstisyel akciğer hastalıklardan elde edilen sonuçlar ışığında ancak yaygın, progresif fibrozis ile giden sekellerde antifibrotik tedavinin gündeme geleceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak COVID-19 için en iyi tedavi profilaktik aşılamadır.

## KAYNAKLAR


1. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard.Available: https://covid19.who.int/
2. Walid H, et al. Pathophysiology and pharmacological management of pulmonary and cardiovascular features of COVID-19. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2021;153:72-85
3. McDonald LT: Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? . Am J Physiol Lung CellMol Physiol. 2021, 320:L257-65. 1)
4. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2020. doi:10.1164/ rccm.202003-0817LE
5. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. Virchows Arch 2020; 477: 359–372
6. Barisione E, Grillo F, Bal L, Bianchi R, Grosso M, Morbini P, et al. Fibrotic progression and radiologic correlation in matched lung samples from COVID-19 post-mortems. Virchows 2020; 28: 1-15.
7. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1135-40.
8. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. Radiology 2020; 296: e55-e64.).
9. Fang Y, Zhou J, Ding X, et al. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID-19 pneumonia:preliminary experience. Am J Emerg Med 2020; 38: 2134–2138)
10. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet 397: 220-232, 2021.

11. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent post COVID-19 interstitial lung disease. an observational study of corticosteroid treatment. Ann Am Thorac Soc 18: 799-806, 2021

12. Wu, X.; Liu, X.; Zhou, Y.; Yu, H.; Li, R.; Zhan, Q.; Ni, F.; Fang, S.; Lu, Y.; Ding, X.; et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: A prospective study. Lancet Respir. Med. 2021,

13. Shaw B, Daskareh M, Gholamrezanezhad A. The lingering manifestations of COVID-19 during and after convalescence: update on long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Radiol Med. 2020 Oct 1;1-7.

14. Abdel-Hamid HM, Rizk HI, Magdy S: Occurrence of pulmonary residuals as one of the sequelae of COVID-19 and it's predictors among moderate and severe cases. Indian J Tuberc. 2021, 68:450-6.)

15. Hu T, Liu Y, Zhao M, Zhuang Q, Xu L, He Q. A comparison of COVID-19, SARS and MERS. Peer J 2020; 8: e9725.).

16. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, Al Dossari K, Van Gorkom K, Larsson SG, Langer RD. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. Indian J Radiol Imaging 27: 342–349, 2017

17. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. Respirology 15: 543–550, 2010)

18. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, Chen L, Jiang M, Pan F, Zheng Y, Gao Z, Jiang B. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. Bone Res 8, 2020

19. Li, X.; Shen, C.; Wang, L.; Majumder, S.; Zhang, D.; Deen, M.J.; Li, Y.; Qing, L.; Zhang, Y.; Chen, C.; et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: A cohort study. Respir. Res. 2021, 22, 203

20. Chun, H.J.; Coutavas, E.; Pine, A.; Lee, A.I.; Yu, V.; Shallow, M.; Giovacchini, C.X.; Mathews, A.; Stephenson, B.; Que, L.G.; et al. Immuno-fibrotic drivers of impaired lung function in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). medRxiv 2021

21. Wells, A.U.; Devaraj, A.; Desai, S.R. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: A catalog of uncertainties. Radiology 2021, 299, E216–E218

22. Vadász, I.; Husain-Syed, F.; Dorfmüller, P.; Roller, F.C.; Tello, K.; Hecker, M.; Morty, R.E.; Gattenlöhner, S.; Walmrath, H.-D.; Grimminger, F.; et al. Severe organising pneumonia following COVID-19. Thorax 2021, 76, 201–204

23. Cottin, V.; Lafitte, C.; Sénéchal, A.; Traclet, J. Interstitial lung disease after COVID-19. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021, 203, 1314–1315.

24. Doglioni C, Ravaglia C, Chilosi M, et al. COVID-19 interstitial pneumonia: histological and immunohistochemical features on cryobiopsies. Respiration 2021; 100: 488–498

25. Evgeny Bazdyrev 1, Polina Rusina 2, Maria Panova 2, Fedor Novikov 2 3, Ivan Grishagin 4, Vladimir Nebolsin Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects

26. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. Thorax 2021; 76: 402–404.

27. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. Lancet 2021; 398: 747–758.

28. Combet, M.; Pavot, A.; Savale, L.; Humbert, M.; Monnet, X. Rapid onset honeycombing fibrosis in spontaneously breathing patient with COVID-19. Eur. Respir. J. 2020, 56, 2001808.

29. McGroder CF, Zhang D, Choudhury MA, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. Thorax 2021; 76: 1242–1245

30. Lee JS, Lee EY, Ha YJ, Kang EH, Lee YJ, Song YW: Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. Arthritis Res Ther. 2019, 21:58

31. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R: Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. Lung. 2017, 195:273-80.

32. Awano N, Inomata M, Kuse N, et al.: Serum KL-6 level is a useful biomarker for evaluating the severity of coronavirus disease 2019. Respir Investig. 2020, 58:440-7.

33. d'Alessandro M, Bergantini L, Cameli P, et al.: Serial KL-6 measurements in COVID-19 patients . Intern Emerg Med. 2021, 16:1541-5

34. Belen Safont , Julia Tarraso , Enrique Rodriguez-Borja , Estrella Fernández-Fabrellas , Jose N Sancho-Chust , Virginia Molina ET AL., Lung Function, Radiological Findings and Biomarkers of Fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 Patients Six Months After Hospital Discharge

35. British Thoracic Society. British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia [Internet]. 2020

36. Natalie Lorent , Yannick Vande Weygaerde , Eveline Claeys, Ipek Guler Caamano Fajardo , Nicolas De Vos , Walter De Wever,ET AL Prospective longitudinal evaluation of hospitalised COVID-19 survivors 3 and 12 months after discharge

37. Sonnweber T, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19 - an observational prospective multi-center trial. Eur Respir J 2020; in press

38. Ademola S O, Simon A B, Oyeronke T W, Olusegun S O. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. Pulm Med. 2020 Aug 10; 2020:6175964. PMID: 32850151; PMCID: PMC7439160

39. RECOVERY trial investigators. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-COVID-19-therapy-recovery-trial-on hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-COVID-19. (Erişim: 08 Haziran 2020)

40. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. N Engl J Med. 2020;382:1787–1799.

41. Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al.. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. Int J Infect Dis. 2021;103:62-71.

42. George N Okoli, Rasheda Rabbani , Leslie Copstein , Amenah Al-Juboori , Nicole Askin Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence

43. Sun D. Remdesivir for treatment of COVID-19: combination of pulmonary and iv administration may offer aditional benefit. AAPS J. 2020;22(4):77. doi: 10.1208/s12248-020-00459-8

44. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(6):102329. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102329

45. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. N Engl J Med. 2020.

46. M. C. P. Francesco Perrone, "Tocilizumab in COVID-19 pneumonia (TOCIVID-19) (TOCIVID-19), NCT04317092

47. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al.: Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. N Engl J Med. 2021, 384:1491-502

48. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pick-kers P, et al.. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Rheumatol. 2021;3(10):e690-e7.

49. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021.

50. A.C. Kalil, T.F. Patterson, A.K. Mehta, K.M. Tomashek, C.R. Wolfe, V. Ghazaryan ET AL, Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19

51. Gentile F, Aimo A, Forfori F, Catapano G, Clemente A, Cademartiri F, et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. Eur J Preven Cardiol. 2020;27(13):1442-6.

52. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 395: 1033-1034, 2020).

53. Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Ben-field T, Wahlin RR, et al.. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. Jama. 2021. doi: 10.1001/jama.2021.18295

54. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al.. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.17022

55. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al.. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.16761.

56. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA 2020;324:1330-1341.

57. RECOVERY Collaborative Group HP, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ,. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. . N Engl J Med 2021;384:693-704.

58. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al.. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. Clin Infect Dis. 2021;72(9):e373-e81. doi: 10.1093/cid/ciaa1177 PMC

59. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B, et al.. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Cmaj. 2020. doi: 10.1503/cmaj.200645.

60. Margaritopoulos, G.A.; Vasarmidi, E.; Antoniou, K.M. Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An evidence-based review of its place in therapy. Core Evid. 2016, 11, 11–22.

61. Yoon HY, Park S, Kim DS, Song JW: Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2018, 19:203.

62. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. Lancet Respir Med 2013; 1: 395–401

63. Efficacy and Safety of Nintedanib Ethanesulfonate Soft Capsule in the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Patients with Moderate to Severe COVID-9(COVID 19): A Single-Center, Randomized, Placebo-Controlled Study; Identifier NCT04338802; Tongji Hospital: Tongji, China, 2020.

64. Nintedanib for the Treatment of SARS-Cov-2 Induced Pulmonary Fibrosis; Identifier NCT04541680; Assistance Publique—Hôpitaux de Paris: Paris, France, 2020.

65. Early Nintedanib Deployment in COVID-19 Interstitial Fibrosis; Identifier NCT04619680; Icahn School of Medicine at Mount Sinai: New York, NY, USA, 2020

66. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study,

67. Phase-II Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Pirfenidone Compared to Placebo in Post-COVID19 Pulmonary Fibrosis NCT04607928

68. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pirfenidone With Novel Coronavirus Infection,NCT04282902).

69. A Study of the Efficacy and Safety of Pirfenidone vs. Nintedanib in the Treatment of Fibrotic Lung Disease After Coronavirus Disease-19 Pneumonia, NCT04856111)

70. Liu Y, Lu F, Kang L, Wang Z, Wang Y. Pirfenidone attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by regulating Nrf2/Bach1 equilibrium. BMC Pulm Med 2017; 17: 63.

71. Ferrara F, Granata G, Pelliccia C, La Porta R, Vitiello A. The added value of pirfenidone to fight inflammation and fibrotic state induced by SARS-CoV-2 anti-inflammatory and anti-fibrotic therapy could solve the lung complications of the infection? Eur J Clin Pharma 2020; 76: 1615-8).

72. Davey A, McAuley DF, O'Kane CM. Matrix metalloproteinases in acute lung injury: mediators of injury and drivers of repair. Eur Respir J 2011; 38: 959–70.

73. Skurikhin, E.; Nebolsin, V.; Widera, D.; Ermakova, N.; Pershina, O.; Pakhomova, A.; Krupin, V.; Pan, E.; Zhukova, M.; Novikov, F.; et al. Antifibrotic and regenerative effects of treamid in pulmonary fibrosis. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 8380

74. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Treamid Efficacy and Safety in the Rehabilitation of Patients After COVID-19 Pneumonia; Identifier NCT04527354; Pharmenterprises: Moscow, Russia, 2020

75. Chaudhary S, Natt B, Bime C, Knox KS, Glassberg MK. Antifibrotics in COVID-19 lung disease: let us stay focused. Front Med 2020; 7: 539.

76. Delpino MV, Quarleri J. SARS-CoV-2 pathogenesis: imbalance in the renin-angiotensin system favors lung fibrosis. Front Cell Infect Microbiol 2020; 10: 340.

77. Yavas G, Yavas C, Celik E, Sen E, Ata O, Afsar RE. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. Int J Radiat Res 2019; 17(1): 87-95

78. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial and Open Label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of Deupirfenidone (LYT-100) in Post-Acute COVID-19 Respiratory Disease; Identifier NCT04652518; PureTech: Boston, MA, USA, 2020.

79. Tzouvelekis, A.; Ntolios, P.; Karameris, A.; Vilaras, G.; Boglou, P.; Koulelidis, A.; Archontogeorgis, K.; Kaltsas, K.; Zacharis, G.; Sarikloglou, E.; et al. Increased expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in patients with different forms of lung fibrosis. Biomed. Res. Int. 2013, 2013, 654354.

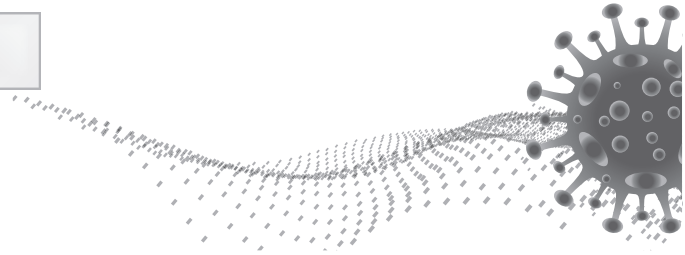
80. Phase Ib Controlled Exploratory Trial for Treatment of Fibrosing Interstitial Lung Disease Patients Secondary to SARS-CoV-2 Infection with IN01 Vaccine (COVINVAC); Identifier NCT04537130; Instituto Oncológico Dr Rosell: Barcelona, Spain, 2020.

81. Bharat A, Machuca TN, Querrey M, et al.: Early outcomes after lung transplantation for severe COVID-19: a series of the first consecutive cases from four countries. Lancet Respir Med. 2021, 9:487-97. 10.1016/S2213 2600(21)00077-1)

82. Roach A, Chikwe J, Catarino P, et al. Lung transplantation for COVID-19-related respiratory failure in the United States. N Engl J Med 2022; in press [https://doi.org/10.1056/NEJMc2117024].

83. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. Complement Ther Clin Pract. 2020;39:101166. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101166.

15. BÖLÜM



# KORONAVİRÜS HASTALIĞI-19 VE SEREBROVASKÜLER HASTALIK

Doç. Dr. *Neslihan Eşkut[1], Prof. Dr. Özge Yılmaz Küsbeci[2]*

*1.Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği*

*2.İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicalpoint Hastanesi, Nöroloji AD*

2019 yılı Aralık ayında tespit edilen ilk olgu ardından koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) tüm dünyaya yayılmaya başladı ve 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edildi. Yayınlanan ilk çalışmalarda hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan pnömoniye hatta şiddetli akut respiratuar distres sendromu varan olgular yayınlandı.[1] Kısa sürede COVID-19' un gastrointestinal, kardiyolojik, dermatolojik, nörolojik olmak üzere bir çok organ sistemiyle ilişkili bulgu ve semptomlara yol açan multisistemik bir hastalık olduğu anlaşıldı.[2] Literatürde COVID-19 tanılı hastalarda hem santral sinir sistemi hem de periferik sinir sistemini içeren nörolojik belirti ve bulguların olduğu ve hastaların geneline bakıldığında nörolojik belirti ve bulguların yaklaşık %20 oranında görüldüğü bildirildi.[3] Devam eden pandemi sürecinde COVID-19 olgularında ensefalopati, limbik ve beyinsapı ensefaliti, Guillain Barre sendromu, iskemik ve hemorajik serebrovasküler hastalıklar olmak üzere birçok nörolojik hastalık bildirilmiştir.[4-6] COVID-19 enfeksiyonu dünyada yayılmaya devam ettikçe diğer vasküler olaylarda olduğu gibi serebrovasküler hastalıklar ile ilişkili kanıtlar da gelmeye başlamıştır. Wuhan'da görülen 221 COVID-19 hastasının sonuçlarını içeren erken bir retrospektif hasta serisinde 13 (%6) hastada serebrovasküler hastalık birlikteliği gösterilmiştir. Hastaların 11'inde iskemik serebrovasküler hastalık gözlenirken hemorajik vakalar ve serebral venöz tromboz oranı %1 lerin altında kalmıştır.[7] Hollanda' da yapılan bir çalışmada COVID-19 tanısı ile yoğun bakımda izlenen 184 hastanın 3 tanesinde (%2) iskemik inme gözlenmişken İtalya'da yapılan bir çalışmada Nöroloji kliniğine başvuran 56 inme hastasının 43'ünde (%77) COVID-19 pozitifliği saptanmıştır.[8,9]

Hastalara ait yapılan değerlendirmede çoğunun 60 yaş üstünde oldukları ve inme için bilinen risk faktörleri olan hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi ve vasküler hastalıkların sık olduğu gözlenmiştir. Bu durum da komorbid hastalıkların fazla olduğu hastalarda COVID-19 hastalığı gelişme riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.[7,10]

Serebrovasküler hastalık ve COVID-19 arasında nedensel bir ilişki varlığı, patofizyolojik süreç üzerine araştırmalar günümüzde artarak devam etmektedir. COVID-19 tanılı hastalarda iskemik inme ön planda olmak üzere hem iskemik hem de hemorajik inme görülebileceği bildirilmiştir Dünyanın çeşitli yerlerinden bildirilen tüm vaka serilerinde iskemin inme oranları belirgin olarak hemorajik inme oranlarına göre daha yüksektir. İskemik inme diğer nörolojik patolojilerle birlikte de sık geliştiği gözlenmektedir.

Bu nedenle tesadüfi birliktelikten öte, iskemik inmenin altında yatan mekanizma mutlaka araştırılmalıdır.[3]

Bu bölümde COVID-19 tanılı hastalarda gelişen serebrovasküler hastalık etiyopatogenezinde olası mekanizmalar arasında yer alan tromboembolik ve immun mekanizmalar ile tedavi önerilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 1. COVID-19 ve TROMBOEMBOLİK OLAYLAR

COVID-19 tanılı hastalarda en sık görülen bölümü iskemik inme olmak üzere tromboz gelişme oranları genellikle daha yüksektir. 388 COVID-19 olgusunu içeren, arteryal ve venöz trombotik komplikasyonların araştırıldığı bir çalışmada, trombotik olay gelişme oranı %21 saptanmıştır.[11] Söz konusu çalışmada iskemik inme oranı ise %2,5'tur. İnfluenza ve COVID-19 tanılı hastalarda yeni gelişen iskemik inme oranları araştırılmış ve COVID-19 tanılı hastalarda bu oran (%1,6) oranında rastlanırken influenza tanılı hastalara (%0,2) kıyasla belirgin yüksek saptanmıştır.[12] Bu durum her ikisi de viral enfeksiyon olmalarına rağmen COVID-19 un inme ile ilişkisinin İnfluenza' ya göre daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca COVID-19 tanısının varlığı, yapılan çalışmalar göz önüne alındığında inme için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır.[6] Yoğun bakımda izlenen COVID-19 tanılı hastalarda inme oranı daha yüksek saptanmış olup yaklaşık %6 oranında olduğu bildirilmiştir.[13]

Irk ve etnik kökenin şiddetli COVID-19 için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Farklı ülke serilerinde yapılan çalışmalarda oranlar arasında farklılıkların görülmesi ırk ve etnik kökenin etkisini desteklemektedir. Bu durum olasılıkla belirli etnik gruplarda kardiyovasküler risk faktörlerinin daha sık görülmesi ile ilişkilidir. Rodriguez ve ark. 7868 hospitalize edilmiş COVID-19 olgusunu kapsayan çalışmalarında siyahi olgularda beyaz olgularla karşılaştırıldığında obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus prevelansı yüksek saptanmıştır.[14] COVID-19 ile ilişkili inme geçiren 83 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %47'si siyahi, %28'i hispanik, %16'sı beyaz ırktan olduğu bildirilmiştir.[15]

COVID-19 ve inme birlikteliği olan hastalar değerlendirildiğinde ileri yaşlardaki inme hastaları risk faktörlerinin fazla olmasına bağlı sık olmakla birlikte özellikle COVID-19 birlikteliği olan hastalarda genellikle inmenin beklendiği yaşlardan daha genç yaşlarda görülme sıklığının artması dikkat çekicidir. Aynı zamanda National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skorları sıklıkla daha yüksek yani inme şiddeti de daha yüksek olan hasta grubudur. COVID-19 seyri sırasında görülme sıklığı artan hiperkoagulabilite tablosu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[16] İskemik inme saptanan COVID-19 tanılı hastaların klinik sonuç ve sonlanımları sıklıkla yüz güldürücü değildir. Bu hastalarda mortalite ve morbidite oranları daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde Modifiye Rankin skorlarının (mRS) yüksek (4-6) olduğu bildirilmiştir. Yaş kötü prognoz için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.[17] 50 yaşın altındaki genç inme ve COVID-19 birlikteliği olan hastalar değerlendirildiğinde bazı klinik özellikler dikkat çekicidir. Bunlar; komorbid hastalıklar ve inme risk faktörlerinin olmaması ya da nadir olması, inmenin COVID-19 semptomlarının öncesinde gelişmesi, büyük damar oklüzyonunun daha sık görülmesidir. Ayrıca bu hasta grubunun diğer yönlerden sağlıklı olması nedeniyle COVID-19'un inme için major bir risk faktörü olarak rol oynadığı söylenebilir.[13]

İskemik inme saptanan hastaların yaklaşık %30'unda bilateral intersitisyel şiddetli pnomoni eşlik etmektedir. Aggarwal ve ark. tarafından yapılan, 2031 hastanın değerlendirildiği metaanalizde serebrovasküler hastalık gelişen COVID-19 olgularında hem COVID şiddetinin hem de mortalite oranının daha yüksek olma eğiliminde olduğu saptanmıştır.[18]

## 2. COVID-19 ve İNME BİRLİKTELİĞİNDE PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

### 2.1. Koagulopati

SARS-CoV-2 virüsünun yüzeyinde bulunan spike proteini, insan ACE 2 reseptörüne oldukça kuvvetli bir şekilde bağlanır. Bağlanma oranının yüksek olması endotelyal apopitoz ve nöronal hasara neden olmasında önemli olduğu düşünülmektedir.[19] Virüsün ACE 2 reseptörüne bağlanmasının ardından gelişen reseptör ekspresyonunun down regülasyonu nedeniyle protektif etkileri azalır, hücrede hasara neden olan protrombotik ve proinflamatuar durumlar artış gösterir. Enfekte konak, SARS-CoV-2 virüsünün saldırısına makrofajlar başta olmak üzere immün hücreleri arttırarak yanıt verir. Böylece sitokin salınımı, IL-6 ve IL-1β düzeyleri artar.[13] ACE 2 reseptörü insan vücudunda en çok bulunduğu hücreler olan nöronlar, glial hücreler, endotelyal hücreler, arteryal düz kas hücreleri olmak üzere yaygın olarak eksprese edilmektedir.[13] ACE 2 reseptörünün yoğun olduğu bu bölgelerin SARS-CoV2 virüsüne karşı savunmasız hedefler olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV2, SARS-CoV1'e kıyasla ACE 2 reseptörüne 10-20 kat daha fazla affinite göstermektedir. Bu özellik COVID-19 sırasında nörolojik semptom ve bulguların daha sık görülmesini açıklar niteliktedir.[20]

İskemik inmenin etiyolojik değerlendirmede uzun yıllardır en sık kullanılan yöntem 'Trial of Org 10.172 in Acute Stroke Treatment' (TOAST) sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre iskemik inme 5 alt gruba ayrılmıştır: büyük arter aterosklerozu, kardiyoembolizm, kücük damar oklüzyonu, diğer nedenler, nedeni aydınlatılamayan inmelerdir. İskemik inmelerin yaklaşık %15-40'lık bölümünü büyük damar aterosklerozuna ikincil gelişir. İskemik inmenin %20-35'i kardiyoembolizm, %15-30'u küçük damar hastalığı, %5'i diğer nedenlere bağlı gelişirken , %15-40'inde bir inme nedeni ortaya koyulamamaktadır. Birçok çalışmada COVID-19 ve iskemik inme birlikteliği değerlendirildiğinde, büyük damar oklüzyonuna sahip hasta oranı pandemi öncesi döneme kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır.[17,21] Koagulopatinin tromboembolik olaylara neden olduğu bilinmektedir. Hastalık şiddetinden bağımsız olarak COVID-19 olgularında koagulopati görülme oranı sıktır. Şiddetli hastalık seyri gösteren COVID-19 olgularında ise D-Dimer ve fibrinojen yüksekliği yaklaşık %95 oranında görülür.[16] Farklı şiddette COVID-19 olgularının çoğunda D-Dimer seviyeleri diğer hastalarla kıyaslandığında anlamlı ölçüde yüksek seviyelerde saptanmakta ve bu durumun hastane içi ölüm için prediktör olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalarda saptanan D-Dimer yüksekliği, özellikle COVID-19 dışında inme için belirgin bir risk faktörü taşımayan hastalarda hiperkoagulabilitenin inme için olası neden olabileceğini düşündürmektedir.[17,22]

### 2.2.İmmun mekanizmalar ve Sitokin Fırtınası

İnflamasyon, serebrovasküler hastalık patogenezinde giderek önemi artan bir hastalık olarak kabul görmeye başlamıştır. İnflamasyon, inmede kan akımının kesintiye uğramasıyla tetiklenen akut intravasküler olaylarda yer alır. İnme ve COVID-19 birlikteliğinin değerlendirildiği birçok çalışmada CRP ve D-Dimer seviyelerinde dikkat çekici yükseklik vurgulanmıştır.[17] SARS-CoV-2 virüsü, anjiotensin 2 yolağı aracılığı ile immün cevabı hızla aktive ederek, dengesiz sistemik inflamatuar kaskatı tetikler. Aynı zamanda, COVID-19 nedeniyle gelişen akut inflamasyon, artmış proinflamatuar sitokinlerinler, artmış interlökinler de koagulasyon kaskatını etkileyerek trombotik durumlara yatkınlık yarattığı bilinmektedir.[23]

Sepsis durumunda mikroorganizmaların konağın endotelinde yarattığı hasara, kompleman aktivasyonu ile oluşan membran atak komplekside ek katkı sağlamaktadır. Gelişen endotel hasarıyla sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) tetiklenebilir. SIRS'da inflamatuar yolak aktivasyonu neticesinde inflamatuar sitokinlerin salınımı ve nitrik oksit salınımı meydana gelir. SIRS'ta bir diğer yolak olan mikrotrombotik yolağın aktivasyonunda önce trombosit aktivasyonuyla Von Willebrand faktor (vWF ) sentezinde artış görülür. Artan vWF'ler organlarda aktive trombositlerle beraber mikrotrombüslerin gelişimine neden olur. Neticede endotel hasarına ikincil damarsal mikrotrombotik hastalık gelişir. Söz konusu durum klinik olarak çoklu organ yetmezliği ve trombotik trombositopenik purpura benzeri hastalıklarda ortaya çıkmaktadır.[24]

Benzer şekilde, COVID-19 tanılı hastalarda sistemik komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili çok önemli bir durum olan masif sitokin salımının geliştiği sitokin fırtınası ve trombogenez, büyük damar oklüzyonunu tetikleyebilir.[17] Sitokin fırtınası, organ fonksiyonlarının doğrudan bozulmasından ayrı olarak, hiperviskoziteye neden olmaktadır. Hiperviskozite ise endotel hasarı ve hiperkoagulasyona neden olmaktadır.[20] Tetiklenen bu süreçte ise plazma koagulasyon faktörlerinin birikimi, endotel hücre yüzeyinde ve endotelde platelet agregasyonu arttığı bilinmektedir.[17] Ayrıca COVID-19'da gelişen sitokin fırtınası sırasında IL-6, IL-8 ve TNFα seviyeleri artar.[25,26] IL-8 ve TNFα artışının ise hiper-reaktif vWF salınımı arttırdığı ve yıkımı azalttığı bilinmektedir.[27] vWF' nin COVID-19 sırasında gelişen endotelyal hasar için bir gösterge olabileceği ve COVID-19 hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[28] COVID-19 tanılı hastalarda ciddi kardiak tutulum olduğu da bilinmektedir. Bunlardan akut miyokardit ve kalp yetmezliği gelişmesi COVID-19 seyrinde gelişebilecek kardiyoembolik inmeler risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

İskemik inme ön tanılı hastalarda COVID-19 birlikteliği olduğunda nörogörüntüleme, laboratuvar incelemeleri eksiksiz olarak yapılmalı ve kardiyolojik muayene mutlaka planlanmalıdır. Hastalarda akciğer görüntülemeleri unutulmamalıdır. Başvuru saati ve diğer klinik özellikler incelenerek intravenöz trombolitik tedavi, endikasyonu olan hastalara mümkün olan en kısa sürede gecikmeden uygulanmalıdır. Benzer şekilde büyük damar oklüzyonu saptanan hastalarda da semptomların başlangıcından ilk 6 saati içinde trombektomi uygulanması önerilmektedir. Ancak zamanında inravenöz tromboliz uygulanmasına ve posttrombektomi reperfüzyon sağlanmasına rağmen, COVID-19 ve akut iskemik inme birlikteliği olan hastalar, COVID-19 olmayan hastalara göre daha kötü klinik ve radyolojik sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir. Bu durum büyük damar oklüzyonu olan hastalarda, COVID-19'un neden olduğu protrombotik süreçlere ikincil erken yeniden oklüzyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[26]

Diğer taraftan, halen intravenöz tromboliz ilk 4,5 saat içinde başvuran akut inme hastalarında standart tedavi olsa da sadece dört hastadan oluşan küçük bir hasta serisinde intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (IV tPA) ile trombolitik tedavi ardından gelişen katastrofik kanama komplikasyonu geliştiği bildirilmiştir. Yazarlar COVID-19 ve inme birlikteliğinde IV tPA tedavisinin hemorajik komplikasyon riskinin göz önünde bulundurulmasını vurgulamıştır. Ancak COVID-19 tanılı hastalarda sık karşılaşılan trombositopeni ve koagulopati varlığında genel hemorajik transformasyon riski henüz net olarak bilinmemektedir ve her hasta özelinde ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır.[29]

## 3. COVID-19 ve HEMORAJİK İNME

COVID-19 hastalarında iskemik inmeye kıyasla daha düşük oranlarda gelişmiş olsa da hemorajik inme birlikteliği de görülebilmektedir. Vaka serilerinde iskemik inmelerle karşılaştırıldığında daha az görülmektedir. Hemorajik inme ve COVID-19'un birlikte görüldüğü hastaların değerlendirildiği çalışmalarda ferritin seviyeleri diğer hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır.[17] Bilindiği gibi ferritin yüksekliği şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu için kardinal bulgu olarak kabul edilmekte ve hastalığın inflamatuar evrede olduğuna işaret etmektedir.[30] Bu hastalarda saptanan karakteristik radyolojik bulgular subaraknoid kanama, parietooksipital lökoensefalopati, arteryal diseksiyon, mikrohemorajiker ile tek ya da çoklu odakta fokal hematomlardır. Hemorajik inmeli COVID-19 hastalarında yapılan beyin biyopsi çalışmalarında trombotik mikroanjiopati ve endotelyal hasarın varlığı gösterilmiştir. Vaskülit ya da nekrotizan ensafalit izlenmemiştir.[17]

Serebral hemorajinin temelinde yatan mekanizmanın endotelyal hasar olduğu ön görülmüştür. Endotelyal hasarın ise; endotel hücrelerin direk invasyonu ve protrombotik faktörlerin artışı, inflamatuar sitokinlerin artışı, koagulasyon kaskatının aktivasyonu ve kompleman ilişkili sistemik faktörlerle geliştiği düşünülmektedir.[31] Ayrica, diffüz intravasküler koagulasyon (DIC) geliştiği durumlarda fibrinojen tükenmesi de serebral hemoraji riskini de arttırmaktadır.[32] SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen immün cevap çerçevesinde şiddetli sitokin fırtınası ve proteazların aktivasyonu gelişirse kan beyin bariyerinde hasar meydana gelebilir. Kan beyin bariyerinde gelişen hasar hem serebral hemoraji hem de iskemik infarkt alanında hemorajik transformasyon ile ilişkilidir. Trombositopeni saptanan hastalar da serebral hemoraji için risklidir ve hastalar bu bakış açısı ile de değerlendirilmelidir.[32,33] SARS-CoV-2 virüsünün ACE2 reseptörlerine affinitesi de intrakranial arterlerde hasara neden olabilir ve damar duvarında rüptüre yol açarak hemorajik inmeye neden olabilir. COVID-19'da retiküler aktive edici sistemin downregüle olması kan basıncında artışa neden olabilir ve dolayısıyla hemorajik inme riskinde artış gelişir. İleri yaştaki hastalrda, yaşa bağlı ACE2 reseptör azlığı söz konusu olabileceği için hemorajik beyin hasarına daha duyarlı oldukları bildirilmiştir.[32]

Serviko-kranial arterial diseksiyon ve COVID-19 birlikteliği olgu bildirimleri olarak literatürde yer almaktadır.[17,34] Bu olgularda arterial diseksiyon için risk faktörü olan travma, ya da bağ dokusu hastalığı tanımlanmamıştır.[34] COVID-19 tanılı hastalarda arterial diseksiyon, artmış inflamatuar cevabın neden olduğu endotelyal disfonsiyona ikincil gelişebilir.[35] Diğer önerilen potansiyel mekanizmalar ise hemorajik inmelerde olduğu gibi virüsün endotel hücresini dirak invazyonu, virüsün ACE2 reseptörlerinde olan affinetisi nedeniyle gelişen vasküler endotelyal hasardır.[34]

*Sonuç olarak* COVID-19 pandemisi sürecinde COVID-19 tanılı hastaları değerlendirirken birçok nörolojik semptom ve bulgunun olabileceği akılda tutulmalıdır. İnme de bu nörolojik tablolardan bir tanesidir. COVID-19 ile birlikte görülen inme hastaların mortalite ve morbidite oranını arttırması nedeniyle önem taşımaktadır. Hem inme hastalarında COVID-19 saptanabilir hem de COVID-19 seyri sırasında aktive olan mekanizmalar sonucunda inme gelişebilmektedir. Ciddi mortalite ve morbiditeye sahip olan inme olgularında uygun tedavilerin zamanında ve etkin bir şekilde düzenlenmesi klinik sonuçları etkileyeceği için çok önemlidir. Pandeminin geride kalan iki yılı neticesinde COVID-19 enfeksiyonunun diğer viral pnömonilerden farklı bir klinik sürece sahip olduğu düşünülmektedir. Pandemide her geçen gün artan bilgi birikimi ve çok yönlü bakış açısıyla COVID-19 olguların özenli bir şekilde izlenmesi temeldeki patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına ve güncel klinik yaklaşımların şekillenmesine katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR


1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Yet al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395(10223): 507–513.
2. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jeand SS,Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. Int J Antimicrob Agents 2020;56(2): 106024.
3. Cagnazzo F, Arquizan C, Derraz I, Dargazanli C, Lefevre PH, Riquelme C, et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature. J Neurol 2021;268(8):2656–2665.
4. Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological manifestations in COVID-19 infection:a systematic review and meta-analysis. Can J Neurol Sci 2021;48(1):66–76.
5. Chougar L, Shor N, Weiss N, Galanaud D, Leclercq D, Mathon B, et al CoCo Neurosciences Study Group. Retrospective Observational Study of Brain MRI Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurologic Manifestations. Radiology. 2020;297(3):E313-E323.
6. Tang X, Zheng F. A review of ischemic stroke in COVID-19: currently known pathophysiological mechanisms. Neurol Sci. 2022;43(1):67-79.
7. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. 2020 Sep;5(3):279-284.
8. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020; 191: 145–147.
9. Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. Neurology 2020; 18;95(7):e910-e920.
10. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. J Neurol 2020; 2020 Aug;267(8):2185-2192.
11. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 2020;191:9-14.
12. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. JAMA Neurol. 2020;77(11):1–7.
13. Vogrig A, Gigli GL, Bnà C,Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. Neurosci Lett. 2021; 743: 135564.
14. Rodriguez F,Solomon N, de Lemos JA, Das SR, Morrow DA, Bradley SM. Racial and ethnic differences in presentation and outcomes for patients hospitalized with COVID-19: findings from the American heart association's COVID-19 cardiovascular disease registry. Circulation 2021; 143(24):2332–2342
15. Trifan G, Goldenberg FD, Caprio FZ, Biller J, Schneck M, Khaja A, et al. Characteristics of a diverse cohort of stroke patients with SARS-CoV-2 and outcome by sex, J. Stroke Cerebrovasc. Dis 2020; 29(11):105314.
16. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke. 2020;51(7):2002-2011.

17. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. Brain. 2020;143(10):3089-3103.

18. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. Int J Stroke. 2020;15(4):385-389.

19. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. JAMA Neurol. 2020;77(8):1018-1027

20. Qi X, Keith KA, Huang JH. COVID-19 and stroke: A review. Brain Hemorrhages. 2021 ;2(2):76-83.

21. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):683-690.

22. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1324-1329.

23. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke Vasc Neurol. 2020;5(3):279-284.

24. Chang JC. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. Thromb J. 2019;17:10.

25. Fujimura Y, Holland LZ. COVID-19 microthrombosis: unusually large VWF multimers are a platform for activation of the alternative complement pathway under cytokine storm. Int J Hematol. 2022:115(4):457-469.

26. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020;382(23):2268-2270.

27. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Moake JF, Dong JF. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. Blood. 2004;104(1):100-106.

28. Mancini I, Baronciani L, Artoni A, Colpani P, Biganzoli M, Cozzi G, et al. The ADAMTS 13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. J Thromb Haemost. 2021;19(2):513-521.

29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720.

30. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med 2020; 58(7):1021-1028.

31. Benger M, Williams O, Siddiqui J, Sztriha L. Intracerebral haemorrhage and COVID-19: clinical characteristics from a case series. Brain Behav Immun 2020;88:940–944.

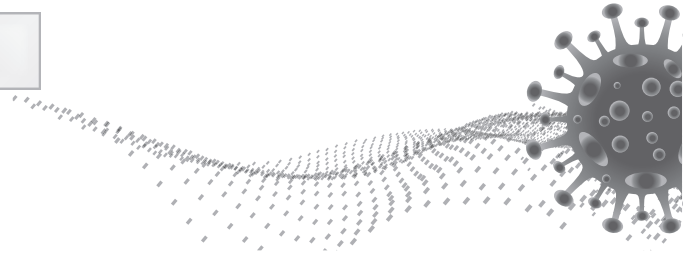
32. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Int J Stroke 2021;16(2):137–149.

33. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. CNS Neurosci Ther. 2021;27(1):36-47.

34. Patel P, Khandelwal P, Gupta G, Singla A. "COVID-19 and cervical artery dissection- A causative association?". J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29(10):105047

35. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. Int J Stroke. 2020;15(4):361-364.

16. BÖLÜM



# COVID-19'LU ÇOCUKLARDA AKUT BÖBREK HASARI VE YÖNETİMİ

*Prof. Dr. Pelin Ertan[1], Arş. Gör. Dr. Esra Ensari[1]*
*1.Manisa, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji BD*

## 1. GİRİŞ

2019 yılının sonunda Çin'in Hubei eyaletinde bulunan Wuhan şehrinde bir dizi pnömoni vakalarının nedeni olarak yeni tip coronavirus *(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2))* tanımlanmıştır. Sonrasında 2020 yılında dünya genelinde hızla birçok ülkeye yayılarak pandemiye yol açmıştır. COVID-19 öncelikle ateş, öksürük, dispne ve ishal ile kendini gösterir, ancak klinik asemptomatik enfeksiyondan çoklu organ yetmezliği ve yüksek mortalite ile solunum yetmezliğine kadar değişebilir.[1] Akut solunum bozukluğu, COVID-19'un ana belirtisi olmasına rağmen böbrek, kalp, kan, sinir sistemi ve gastrointestinal sistem gibi birden fazla organı etkileyebilir. En sık etkilenen ikinci organın böbrek olduğu bildirilmiştir.[2] İlk tutulan sistem solunum sistemi olmasına rağmen, akut böbrek hasarı (ABH) prevalansı ve bununla ilişkili mortalite yüksek saptanmıştır.[3,4] ABH hastaların prognozu ve mortalitesi üzerinde kritik bir etkiye sahip olan önemli bir ekstrapulmoner komplikasyondur. COVID-19 ve böbrek tutulumu ile ilişkili bilgiler kısıtlı olmasına rağmen hızla gelişmektedir. COVID-19 ilişkili ABH'nin patofizyolojisi ve mekanizmaları tam aydınlatılmamış olup, önlenmesi ve yönetimi hakkında çok az şey bilinmektedir.[5]

## 2. EPİDEMİYOLOJİ

COVID-19 hastalarında ABH'nin kesin prevalansı bilinmemekte, insidans ise çalışma yapılan yerlerin coğrafi konumuna ve çalışmaya dahil edilen kritik hasta sayısının durumuna göre değişmektedir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan 5000'den fazla hastayı içeren iki büyük gözlemsel çalışmada, hastaların %32-37'si arasında ABH tespit edilmiştir.[6,7] ABH, *SARS-CoV-2* enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan yetişkinlerde önemli bir komplikasyon olarak tanımlayan çok sayıda literatür bulunmakta iken çocuk hastalarda veriler kısıtlıdır.[8,9] Çocuklarda yapılan çalışmalarda ABH insidansı genel olarak %18-30 olarak saptanmıştır.[10-12] Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatan kritik çocuklarda ise %44'e varan oranlar bildirilmiştir.[13] Erişkinlerde COVID-19 ABH için potansiyel risk faktörleri yaşlılık, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık veya konjestif kalp yetmezliği, yüksek vücut kitle indeksi, kronik böbrek hastalığı olarak tespit edilmiştir. Bunun haricinde genetik risk faktörleri *(apolipoprotein 1 (APOL 1) genotip, anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) polimorfizmi)*, immünsupresyon, ve sigara geçmişi de önemli gibi görünmektedir. Başvuru sırasında ABH için risk faktörleri ise COVID-19'un şiddeti, viremi

derecesi, solunum durumu, lökositoz, lenfopeni, artmış inflamatuar belirteçler, hipovolemi, rabdomiyoliz mevcudiyeti, nefrotoksik ilaç kullanımıdır. Hastaneye yatış sırasında ise kontrast madde gibi nefrotoksik ilaç kullanımı, volüm durumu, vasopressör ihtiyacı ve pozitif basınçlı ventilasyon kullanımı risk faktörleri içinde belirtilmektedir.[4,6,7] Çocuklarda da benzer risk faktörleri gösterilmiştir. Ayrıca çocuklarda yetişkinlerden farklı olarak ABH saptanan hastaların yaklaşık %75'inde COVID-19 ilişkili multisistem inflamatuar sendrom (MIS-C) olduğu gösterilmiş.[12,13] Hastaların yaklaşık yarısında hafif hastalık (serum kreatinininde 1,5-2 kat artış) ve geri kalanında orta veya şiddetli hastalık (kreatinin 2 katından fazla artış) saptanmıştır. *SARS-CoV-2*'deki akut böbrek fonksiyon bozukluğunun kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur. Çin'de yapılan prospektif bir çalışmaya göre, mortalitenin ABH evresindeki artışla yükseldiği ortaya konulmuştur.[14] New York'ta COVID-19 olan ve olmayan hastalar arasında yapılan retrospektif bir çalışmaya göre; ABH olan COVID-19 hastaların ölüm riski 2,6 kat fazla bulunmuştur.[15] Çocuklardaki veriler kısıtlı olsa da, *SARS-CoV-2* ilişkili ABH sonuçları benzerdir. 2020'de New York'da dört merkezden sunulan retrospektif rapora göre, ABH görülen çocukların yoğun bakım ihtiyacı daha fazla bulunmuştur.[16] Pandeminin ilk dalgaları esnasında, renal replasman tedavisi (RRT) talebinde ciddi artışlar görülmüştür.

## 3. PATOFİZYOLOJİ

*SARS-CoV-2* tek sarmallı, zarflı ribonükleik asit (RNA) genoma sahip olup Coronaviridae ailesine aittir.[17] Böbrek hasarına hangi mekanizmalar ile yol açtığı net değilir, ancak böbrek hasarının virüsün doğrudan sitopatik etkilerinden veya hiperinflamatuar durum gibi komplikasyonlardan kaynaklanabileceği, endotel hasarının, pıhtılaşma ve renin-anjiyotensin sistemi ile ilgili aktivasyonun da buna katkı sağladığı düşünülmektedir. [18]Ayrıca mekanik ventilasyon, hipoksi, hipovolemi, azalmış kalp debisi, dehidratasyon ve nefrotoksik ajanlar gibi spesifik olmayan faktörlerin de ciddi şekilde etkilenen hastalarda böbrek hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.[19,20]

### 3.1. Hipovolemi

COVID-19 geçiren hastaların çoğu belirgin sıvı kaybı ile başvurur.[21] Hipovoleminin nedenleri artmış gastrointestinal sıvı kayıplarına bağlı gelişen ekstrarenal kökenli olduğu kadar ateş ve takipneye bağlı gelişen hissedilmeyen sıvı kayıplarıdır. Hipovolemi gelişen hastalar, prerenal ABH gelişimine yatkın hastalardır.[22,23]

### 3.2. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ile ilişkili ABH

COVID-19'lu hastalarda genellikle ARDS başlamasından sonra gelişir ve baskın mekanizmanın böbrek-akciğer etkileşimi ile olduğu düşünülmektedir.[24,25] ARDS ile ilişkili ABH'de inflamatuar bozukluklar, nörohormonal bozukluklar, hemodinamik değişiklikler, oksijen-karbondioksit dengesindeki bozukluk ve asid-baz dengesindeki bozukluk, olmak üzere beş mekanizma tanımlanmıştır.[25]

ABH, inflamatuar sitokinlerin yapımını artırırken yıkımını da azaltmaktadır.[21] Dolayısı ile dolaşımdaki sitokinlerin artması, özellikle de interlökin 6 (IL-6) artışı akciğerlerde nötrofil ve makrofajları çoğaltarak akciğer damarlarında geçirgenliğin bozulmasına yol açar; bu durumda ARDS'nin kötüleşmesine neden olur. İnflamasyona bağlı olarak alveolar-kapiller geçirgenlik artışı idrar çıkışında azalmaya ve dolayısı ile akciğer ödemine neden olmaktadır.[24,26] Bu hastalarda kullanılan vazopressör ajanlar böbrek kan akımını bozarak iskemi-reperfüzyon hasarına yol açmaktadırlar. Dolayısı ile gelişen inflamasyon ABH ile sonuç-

lanmaktadır.[27] Asidoz, pulmoner vazokonstriksiyona yol açarak sağ ventriküler atım hacmini artırmakta ve negatif inotropik etkiyi çoğaltmaktadır.[28–30] Gelişen inflamasyon, asidoz, kardiyodepresyon ve hipervolemi hem göğüs içi basıncı hem de karın içi basıncı artırarak böbrekte basıncı artırmakta, böbrek kan akımında azalma ve düzensizliğe neden olmakta, sonuçta da ağır renal tübüler hasarla sonuçlanmaktadır.[28]

Akut akciğer hastalığının hemodinamik etkisi, pulmoner arter basıncında artma, sağ ventrikül yetersizliği ve venöz konjesyona bağlı karın içi ve göğüs içi basınç artışı ile sonuçlanmaktadır.[31] Akciğerde gaz değişimindeki bozulmayla birlikte giden hiperkapni, böbreklerde vazodilatasyonda azalma, böbrek kan akımında azalma, idrar çıkışında değişkenlikler ve sonuçta proksimal tübülusta oksijen kullanımında artma ile sonuçlanmaktadır. Ciddi hipoksemi de böbrek kan akımında azalmaya neden olmaktadır.[24,26]

### 3.3. Sitokin fırtınasına bağlı ABH

*SARS-CoV-2* infeksiyonu, proinflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-10, IL-1b, IFN-c, IP-10 ve MCP-1) ve kemokinleri (CCL2, CCL3, CCL5) salarak sitokin kaskadını aktive eder.[32] Bu tür hastalarda doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık hücresi popülasyonlarında fonksiyonel defektler proinflamatuar bir sürece neden olmaktadır.[21] Yoğun pro-inflamatuar sitokinlerin meydana getirdiği immünolojik hasar böbrekler dahil hedef organlarda hücre hasarını indüklemektedir.[33] Bazı COVID-19'lu hastalarda virüs tarafından tetiklenen sitokin fırtınası ile uyumlu yüksek ferritin, Il-6, D-dimer, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, sitopeni, ARDS, akut kardiyak hasarlanma, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, pıhtılaşma anormallikleri görüldüğü bildirilmiştir.[34,35]

### 3.4. Direk viral invazyon

*SARS-CoV-2* virüsü; viral partiküllerin solunumu yoluyla, insandan insana bulaşır.[36] Hücreye girmek için reseptör olarak *ACE2* reseptörünü kullanır. *ACE2* reseptörleri kalp, damarlar, böbrek, akciğerler, testis ve beyin dahil olmak üzere vücudun her yerinde bulunur. Böbreklerde proksimal tübülusların apikal fırçamsı kenarlarında ve daha az yoğunlukta podositlerde ekspre edilir. Önceki corona virüslerden daha patojenik olduğunun ve daha hafif vakalarda kalıcı semptomlar oluşturduğunun düşünülmesinin nedenlerinden biri, giriş reseptörüne, *ACE2* reseptörüne 10 ile 20 kat daha yüksek bağlanma afinitesidir.[37] Birden fazla yapısal proteinden oluşur; spike (S) proteini, konak hücre bağlanması ve etkileşimi için en önemli olan proteindir.[13,36–39] development of potential therapeutic platforms is vital. Based on the comparatively high similarity of receptor-binding domain (RBD S proteini *ACE2*'ye direk bağlanır, endositozis ve membran füzyon işlemlerini *transmembran serin proteaz2 reseptörü (TMPRSS2)* üzerinden yapar. RNA ve yapısal proteinler sentezlenir, yeni viral partiküller yapılır ve salınır. Bu aşamayı, T lenfositlerin, monositlerin ve nötrofillerin istilasına yol açan inflamatuar bir yanıt ve sinyal moleküllerinin sitokin fırtınası izler. Pulmoner vasküler hasar, kan damarı geçirgenliğinin artmasına ve ardından pulmoner ödeme neden olur. Endotel hasarı, akciğerlerde. Koagülasyon kaskadı ve mikrotrombüs oluşumunu tetikler ve aktivasyon sistemik trombotik mikroanjiyopatiye yol açabilir.[36] *ACE2* reseptörleri kalp, damarlar, böbrek, akciğerler, testis ve beyin dahil olmak üzere vücudun her yerinde bulunur. Böbreklerde *TMPRSS2* reseptörlerine sahip *ACE2* reseptörleri proksimal. tübüllerde, epitelyal ve endotelyal hücrelerde ve podositlerde bulunur.[40,41]

### 3.5. Anormal koagülasyon ve trombotikmikroanjiopati (TMA)

Şiddetli *SARS-CoV-2* enfeksiyonu olan hastaların çoğunda tromboz ve trombositopeni ile kendini gösteren hiperkoagülopati ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) görülür.[42,43] Koagülasyon mekanizması belirsizliğini koruyor, ancak çalışmalarda endotel hasarı ile doku faktörlerinin artışı ve böylece ekzojen koagülasyon yolağının aktive olduğu gösterilmiş.[44] Konak bağışıklık sisteminin *SARS-CoV-2* enfeksiyonuna ilk tepkisi olan kompleman sistemi, trombosit adezyonunu ve agregasyonunu, endotel hücre yaralanmasını ve trombozu hızlandırmada önemli bir rol oynar. Yapılan çalışmalarda sepsis ilişkili DIC'ten daha çok kompleman aracılı TMA'ya bağlı ABH fizyopatolojik bulgularının olduğunu göstermektedir.[45] SARS-CoV-2 aracılı TMA nedeni immunolojik olarak kompleman aktivasyonudur. Kompleman sistemindeki aktivasyon C5b9 membran atak kompleksinin düzensiz oluşumuyla sonuçlanır ve TMA'nın klinik belirtilerine yol açar. Şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda yaygın olan trombositopeni, yoğun pıhtılaşma aktivasyonu nedeniyle trombosit tüketiminin azalmasıyla da ilişkili olabilir. Böbrek, yaygın mikrotrombüs oluşumundan zarar görür.

### 3.6. Endotel hücre hasarı

Virüs endotel hücrelerine *ACE2* reseptörleriyle bağlanarak doğrudan zarar verir. Patolojik incelemeler küçük damar hiperplazisi, damar duvarında kalınlaşma, lümen darlığı, oklüzyon ve fokal kanamayı ortaya çıkarır. Vasküler endotel hasarı ve sitokin fırtınası nedeniyle, kritik hastaların çoğu ekstremitelerinde vaskülit benzeri dökütüler görülür.

### 3.7. Rabdomiyoliz

Travma, toksinler, ilaçlar, enfeksiyonlara veya hiperventilasyona bağlı ağır rabdomiyoliz sonucu ortaya çıkan miyoglobinürinin ABH'a neden olduğu bilinmektedir.[18] COVID-19 hastalarının postmortem böbrek dokusu analizinde 26 hastanın 3'ünde rabdomiyolozi destekleyen pigment döküntüleri saptanmıştır.[42]

### 3.8. İlaçların toksik etkisi

COVID-19 hasta tedavisi sırasında verilen antiviral ilaçlar, antibiyotikler, sempatomimetik ajanlar ve monoklonal ilaçlar tübüler ve interstisyel hasara neden olarak ABH'ye yol açabilir.[19,20,46]

## 4. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Hem renal parankim hem de interstisyum etkilenebilse de, sınırlı böbrek biyopsisi ve otopsi kayıtları, önemli akut tübül yaralanması sunarak, interstisyel hasarın glomerüler hasardan daha yaygın ve şiddetli olduğunu ortaya koymaktadır.[42,47] COVID-19'un böbrekte en çok etkilediği yer olan proksimal tübülus, iskemiye de en duyarlı yerdir. İskemi, etkisini en çok proksimal tübülusta göstermekle birlikte iskemi süresi arttıkça distal. tübülus ve böbreğin diğer bölümleri de etkilenip otolize gider.[47.] Bugüne kadar COVID-19 ile ilişkili en yaygın üç böbrek biyopsisi bulgusu akut tübüler hasar (ATH), glomerülopati (*APOL1* polimorfizmi olanların en sık etkilendiği görülmüş) ve trombotik mikroanjiyopatidir (TMA). COVID-19 enfeksiyonunda glomerüler tutulumunun en sık görülen glomerülopati, kollapsing glomerülopati, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) olmasına rağmen olgu sunumları şeklinde farklı glomerülonefrit formları bildirilmiştir. COVID-19 sonrası olgu sunumları şeklinde kresentrik. glomerulonefrit, immun kompleks. glomerülonefriti, çocuklarda akut nekrotizan glomerülonefriti ile giden formları bildirilmiştir.

#### 4.1. Işık mikroskopik inceleme

Işık mikroskopik incelemede fırçamsı kenarın kaybı ve değişik boyutlarda sitoplazmik vakuolasyon. ile birlikte yaygın akut proksimal tübüler hasar gösterilmiştir. Renal tübülusların lümeninde protein ve pigment parçaları gösterilebilir. İntertisyumda, ağırlıklı olarak lenfositlerden ve eozinofillerden oluşan inflamatuar infiltrasyon ödem olarak görülmüştür.[48] Distal tübüluslarda ve toplayıcı kanallarda yalnızca hücresel şişme ve intertisyumda ödem görülmüştür.

#### 4.2. İmmünflöresan mikroskopik inceleme

İmmünflöresan mikroskopik incelemede. *SARS-CoV-2*'nin direkt invazyonunu gösterecek şekilde, böbrek tübüluslarında nükleokapsid protein (*SARS-CoV-2 NP*) antijenin biriktiği ve endotelyal IgG, IgA, IgM ve C3 birikimleri gösterilmiştir.[47] Bir çalışmada *ACE2* reseptörlerinin artmış olduğu gösterilmiş, 7 hastanın 3'ünde immün boyama ile *SARS-CoV-2 NP* karşı antikor saptanmış.[42]

#### 4.3. Elektron mikroskopik inceleme

Elektron mikroskopisi, tübüler epitel ve podositlerde virüsün karakteristiği olan sferik virüs partiküllerini göstermiştir.[49,50]

## 5. ABH ÖZELLİKLERİ

COVID-19'a bağlı böbrek hasarı, artmış serum kreatinin seviyesi, proteinüri, hematüri ve ABH ile kendini gösterirken, bazı hastalarda hızla ilerleyerek RRT gerektirir.[51] Genel olarak ABH, Kidney. Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterlerine göre tanımlanmıştır.[3,14,51–54] ABH Evre 1 %18, evre 2 %32, hastaların %50'si evre 3'e ulaştığı gösterilmiştir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarında yüksek oranda proteinüri ve hematüri bulunmuştur. COVID-19'lu 333 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, hastaların %65.5'inde proteinüri ve %41.7'sinde hematüri gösterilmiş.[51]

ABH COVID-19'lu hastalarında artmış ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir. 193 COVID-19 hastasını içeren bir çalışmada, ABH gelişen hastaların ölüm oranları ABH olmayanlara göre 5,3 kat daha fazla bulunmuştur.[52] Wuhan'da 701 yatan hastada yapılan kohort çalışmasında, evre 2 üzerindeki ABH'nın artmış mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir ve evre 3 ABH'ında mortalite 4 kat fazla bulunmuş.[14]

RRT, kritik durumdaki COVID-19 hastalarında ventilatör desteğinden sonra ihtiyaç duyulan ikinci organ desteğidir. Çin'de yayınlanan bir rapora göre, kritik hastaların %17'si (52 hastanın 9'u) RRT ile tedavi edilmiş. New York'tan başka bir raporda, yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) COVID-19 hastalarının %38'i (105 hastanın 40'ı) RRT gerektirmiştir.[55] Yapılan çalışmalarda RRT'ye ihtiyaç duyan hastaların sağkalım oranları önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Bir çalışmada RRT alan 9 hastadan 8'i ölmüş,[14] diğerinde ise 10 hastadan 10'u ölmüştür.[56]

## 6. ABH ÖNLEME VE YÖNETİMİ

COVID-19 tedavisi için birçok farmakolojik ajan araştırılmaktadır.[57] Bununla birlikte, herhangi bir spesifik tedavinin kullanımını destekleyen kontrollü bir veri yoktur. Tedavi stratejileri, viral girişi bloke etmek veya hücre içinde viral replikasyonu inhibe etmek için antiviraller, aşırı aktif inflamatuar yanıtı azaltmak için anti-inflamatuar ajanlar, tromboembolik komplikasyonları önlemek için antikoagülanlar ve organ yetmezliği durumunda organ desteği içerir. Temel prensipler; hemodinamik değerlendirme, sıvı-elektrolit

dengesi, nefrotoksik ilaçların gözden geçirilmesi, enteral beslenme şeklindedir. Hastanede yatan çocuk ve ergenlerde ABH'nın önlenmesi ve COVID-19'un yönetimine ilişkin iki kılavuz kullanılarak hazırlanan öneriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Irreversibl kortikal nekroza yol açan daha fazla parankimal ve glomerüler tutulumu önlemek için COVID-19 hastalarında ABH erken bir aşamada tahmin etmek, tanımak ve yönetmek zorunludur. ABH COVID-19 olmayan hastalarda kullanılan aynı KDIGO tanımı kullanılarak yapılır.[58] ABH, idrar çıkışı, sıvı dengesi, böbrek fonksiyonları (serum kan üre azotu ve kreatinin) ve elektrolitler değerlendirilerek düzenli olarak izlenir. Bulaşıcı hastalıklar sırasında ciddi dehidratasyon riski yüksek olduğundan, fonksiyonel ABH'nı yönetmek için hacim durumunu değerlendirmek ve optimize etmek zorunludur. Aynı zamanda solunumun bozulmasına neden olabilecek aşırı sıvı yüklenmesini önlemek için yakın izlem yapılmalıdır. Sıvı yüklenmesi, bu hastalarda akut RRT başlamak için en olası endikasyon gibi görünmektedir. Belirli bir RRT modalitesini önermek için yeterli kanıt yoktur. Bu yüzden tedavi seçenekleri bireyselleştirilmeli, her hastanın ihtiyacını karşılamak için klinik durumlarına göre mevcut kurumsal protokoller kullanılmalı. Bu hastalarda ARDS yükü düşünüldüğünde, prone pozisyon verme ve ventilasyon ile ilgili zorlukları öngörerek periton diyalizi sınırlandırılmalıdır.

**Tablo 1.** Hastanede yatan çocuk ve ergenlerde ABH'nın önlenmesi ve COVID-19'un yönetimine ilişkin kılavuzların özeti.[58,59]

| | |
|---|---|
| **İzlem** | ■ Klinik muayene ve noninvaziv hemodinamik ölçümlerle günlük volüm durumu ve sıvı dengesi değerlendirilmeli (kritik hasta ise invaziv ölçümler düşünülmeli)<br>■ İatrojenik nefrotoksik ilaç maruziyeti mümkün olduğu kadar en aza indirilmeli<br>■ Böbrek fonksiyon testlerinin ve elektrolitlerin günlük yada iki günde bir ölçülmesi |
| **Tanısal değerlendirme** | ■ Etyolojiyi belirlemek için detaylı öykü ve fizik muayene yapılması<br>■ Hipoperfüzyon, hematüri ve proteinüri değerlendirilmesi için tam idrar tahlili gönderilmesi<br>■ Üriner ultrasonografi ve renal doppler ultrasonografi yapılması<br>■ Önemli proteinüri veya makul bir açıklama bulunmazsa böbrek biyopsisi düşünülür |
| **Genel yaklaşım** | ■ COVID-19 veya post-inflamatuar tedavileri optimize edilir (Steroid, remdesivir, anakinra…)<br>■ ABH medikal tedavisi optimize edilir (nefrotoksik ajanlar uzaklaştırılır, sıvı-elektrolit dengesi ve kan basıncı kontrolü)<br>■ COVID-19'lu hastalar ciddi volüm yüküyle gelebilirler, bu yüzden RRT düşünmeden önce övolemi sağlanmalı |

| | |
|---|---|
| **Eğer RRT gerekliyse (personel, kaynak, hastane ile ilgili önlemler)** | ■ Enfekte hastalarla temas halinde olan personel için tam kişisel koruyucu ekipman gereklidir.<br>■ Filtre ömrünü uzatmanın risk-fayda dengesini göz önünde bulundurun personelin maruz kalmasını azaltın<br>■ Personelin maruz kalmasını en aza indirmek için hemodiyaliz(HD) makineleri odanın dışına kurulabilir.<br>■ Ünitede sınırlı sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) makineleri varsa, birden fazla hastanın aynı makineden veya aralıklı modalitelerden yararlanabilmesi için uzun süreli aralıklı tedavilere geçmeyi düşünün. Bununla birlikte, diyalizat çözeltileri de az miktarda tedarik ediliyorsa, minimum temizleme gerekebilir. |
| **Eğer RRT gerekliyse (hasta için önlemler)** | ■ Hemodiyaliz erişimi için, özellikle birçok ağır COVID-19 hastası yüzüstü pozisyondan fayda sağlayabileceğinden internal juguler ven tercih edilir.<br>■ Hiperkoagülopati eğilimi vardır. Sık pıhtılaşma meydana geliyorsa; artmış antikoagülasyon tedavisinin risk ve faydalarını dengeleyin.<br>■ Bir çalışmada, acil endikasyonlar olmadığında RRT başlatma zamanlamasında hiçbir fark gösterilmemiş, bu nedenle kaynaklar kısıtlıysa tedaviyi geciktirmek önerilebilir.<br>■ Kaynaklar sınırlıysa ve tercih edilen tedaviyi uygulayamıyorsa, normalden daha farklı reçetelere ihtiyaç duyulabilir. |

#### 6.1. Farmakolojk yönetim

COVID-19′un farmakolojik yönetimi; antibakteriyel tedavi, antiviral tedavi ve immünomodülatör ile antiinflamatuar tedavi olarak ayrılır.[5]

#### 6.1.1. SARS-CoV-2'yi hedefleyen ilaçlar

Remdesivir, *respiratuar sinsityal virüs (RSV), Nipah virüs, Ebola virüs (EBOV) ve SARS-CoV-1* gibi çeşitli virüslere karşı geniş spektrumlu bir antiviral aktiviteye sahip bir adenozin analoğudur.[60] Remdesivir ilk olarak akut *SARS-CoV-2* enfeksiyonu için araştırıldığında, nefrotoksik potansiyeline ilişkin teorik kaygılar vardı. Hayvan çalışmaları, 7 gün boyunca 5-20 mg/kg dozlarda remdesivir ile ilişkili böbrek hasarı gösterdi; bu, şu anda önerilen tedavilerin çoğundan çok daha yüksek ve daha uzun sürelidir.[61] Remdesivir için yapılan bir randomize klinik çalışmada, plaseboya kıyasla kullanımıyla hiçbir olumsuz böbrek komplikasyonu bildirmemiştir.[62] Remdesivir ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında ABH insidansını değerlendirmek için yapılan meta-analizde risk artışı bulunmamıştır (remdesivir grubunun ABH insidansı %7'ye karşılık remdesivir olmayan grubun ABH insidansı %10).[63] Remdesivir, *SARS-CoV-1, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'*ye karşı hem in vitro hem de in vivo olarak tutarlı bir inhibitör etki gösteren, en umut verici amaca uygun aday ilaçtır.

HIV tedavisi için oral bir kombinasyon ajanı olan Lopinavir/ritonavir, şu anda COVID-19 tedavisi için araştırılan başka bir antiviral ajandır.

Klorokin ve hidroksiklorokin, COVID-19 pandemisinin başlangıcından bu yana literatürde en sık kullanılan ilaçlardır, ancak etkinliklerini destekleyecek yeterli veri yoktur.[64]

Konakçı *ACE2* reseptörlerini hedefleyen ilaçlar faz-II çalışmalarında güvenli bulunmuştur, bu da gelecekteki hedefler için umut verici gözükmektedir.[65]

Ancak yukarıda bahsedilen ilaçların ABH tedavisinde etkinliği hakkında elimizde yeterli veri yoktur.

#### 6.1.2. İnflamasyona yönelik ilaçlar

COVID-19 kliniği asemptomatikten çoklu organ yetmezliğine kadar değiştiği göz önüne alındığında; tedaviler, hastalığın ilerlemesini ve sistemik dekompansasyonu önlemeye odaklanabilir. Sitokin fırtınasını baskılamak çoklu organ yetmezliğinin gelişmesini önleyebilir. Anti-IL-6 reseptör antikoru olan tocilizumab kullanımının, mortaliteyi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltacağı düşünülmektedir.[66]

Kortikosteroidler, akciğer inflamasyonunu hafifletebilecekleri ve ARDS insidansını azaltabilecekleri gerekçesi ile denenmiş olsa da azalmış viral klirens ve artmış sekonder enfeksiyon riski gibi potansiyel zararlar olası faydalardan daha öne geçebilir.[67]

Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS), sodyum ve potasyum düzeylerinden gelen geri bildirim yoluyla plazma sodyum konsantrasyonunu korur. İlk olarak, böbrekler, anjiyotensinojeni anjiyotensin I' e metabolize eden renin salgılar. Daha sonra, böbrekler ve akciğerler, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren ACE salgılar. Son olarak, anjiyotensin II vazokonstriksiyonu, kardiyovasküler yanıtı ve aldosteron ve anti diüretik hormon (ADH) üretimini uyarır; bu sonuçta sodyum, potasyum ve serbest su emilimi yoluyla kan basıncını ve vücut sıvı hacmini arttırır.[68] Aynı zamanda inflamasyonu, endotel hücrelerde disfonksiyonu, oksidatif stresi, fibroblastlarda kollajen sentezini ve hedef organlarda fibrozisi arttırır. *ACE2*, RAAS down regülasyonundan sorumludur. *ACE2* anjiotensin II'yi, zıt özelliklere sahip olan anjiotensin-(1-7)'ye dönüştürür.[69] Birkaç hayvan çalışması, anjiyotensin-(1-7)'nin Mas reseptörüne bağlanarak vazodilatasyonu indüklediğini ve anti-fibroz ve anti-inflamatuar özellikler gösterdiğini göstermiştir.[70] *ACE2*'nin ayrıca, anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) tarafından hedeflenen anjiyotensin-1 reseptörü AT1R ile etkileşime girdiği bildirilmiştir. ARB'ler, anjiyotensin II'nin AT1R aracılı etkilerine karşı koyar, böylece anjiyotensin II serbest kalmasını uyarır; anjiyotensin II'deki bu artışa yanıt olarak *ACE2* ekspresyonunu arttırırlar. Benzer şekilde, ACE inhibitörleriyle kronik olarak tedavi edilen hastalarda plazma anjiyotensin 1-7 düzeyinde artış gözlendi.[71] Eğer RAAS blokajı *ACE2* reseptör sayı ve aktivitesini arttırıyorsa, ACEI/ARB'lerin COVID-19 üzerindeki etkisi önemli olabilir. *ACE2*'nin aktivitesi, akciğerlerde inflamasyonu ve vazokonstriksiyon kaynaklı hipoksiyi varsayımsal olarak iyileştirir; ancak diğer yandan potansiyel olarak virüsün giriş noktalarını arttırır. Ancak yapılan çalışmalarda, RAAS inhibitörlerinin kullanımı ile COVID-19 pozitifliği ve şiddeti arasında herhangi bir ilişki gösterilmemiştir.[72] *ACE2* membran aktivitesini ve özellikle akciğerde doku ekspresyonunu azaltmak, enfeksiyonu önlemek veya henüz inflamatuar lezyon yaşamamış hastalarda şiddetini azaltmak için değerli bir seçenek olabilir. Diğer yandan, özellikle akciğerde olmak üzere şiddetli inflamatuar doku lezyonlarının başlamasını önlemek için, anjiyotensin-(1-7)/ACE2/MasR yolu, anjiyotensin II/ACE/AT1R/aldosteron yoluna tercih edilmesini düşünenler vardır.[73] ACE2, ACEi/ARB ve COVID-19 ile ilgili mevcut teorik kaygılar, daha ayrıntılı ve özel insan çalışmaları gerektirmektedir.

### 6.2. Böbrek yerine koyma tedavisi (RRT)

Konservatif tedavinin yetersiz olduğu durumlarda RRT düşünülmelidir.[74]Pandemi durumunda ABH'yi yönetmede RRT uygularken, optimal hasta bakımı sağlanırken, sağlık personelinin virüse maruz kalma-

sını en aza indirmeye dikkat edilmelidir. Tüm personel, hastalarla etkileşimleri sırasında kişisel koruyucu donanım (KKD) ve güvenlik yönergelerinin kullanımına ilişkin hastane ve yerel halk sağlığı tavsiyelerine uymalıdır. Akut böbrek hasarı olan kişiler mümkünse yakın takip edilecek alanlarda ya da yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Yan yana odalarda takip ise bir diyaliz hemşiresinin birden fazla hastaya bakmasına olanak sağlar. Eğer hasta negatif basınçlı odada ise hasta hemşire oranı 1:1 olmak durumundadır. Bunlar mümkün değil ise hasta COVID olası veya kesin ama kritik durumda değil, yine de diyaliz ihtiyacı var ise hastaneden diyaliz ünitesine götürülmek yerine izolasyon odasında diyalize alınmalıdır.[75] Hastalara en iyi kalitede bakım sağlamakla fiziksel mesafeyi optimize eden teknikler dengelenmelidir. Uzatma hortumu ve uzaktan diyaliz teknolojisi gibi özel ekipmanların kullanımını içerir.

Yapılan çalışmalarda RRT erken başlanmasının herhangi bir yararı gösterilmemiştir.[76-78] Sınırlı RRT kaynaklarıyla, karar vermek için elektrolit dengesizliği, asit-baz bozuklukları, azotemi, aşırı sıvı yüklenmesi ve konservatif tedaviye yanıtsızlık gibi geleneksel endikasyonlar kullanılması önerilir.[58] ABH'lı COVID-19 hastalarında RRT'yi başlatmak için aşırı hacim yüklenmesinin baskın tetikleyici olduğu görülmüştür.[79] Hemodinamik olarak stabil ve aralıklı HD'yi tolere edebiliyor ise, SRRT veya uzun süreli aralıklı renal replasman (USARRT) tedavisi tercih edilmelidir.[80] Bir hemşire birden fazla SRRT'yi yönetebilir, böylece daha az KKD kullanımı ve personel bulaşı sağlanmış olur. SRRT'nin, küçük-orta büyüklükteki moleküllerin atılmasını sağlaması, sıvı elektrolit imbalansı ve asit baz dengesinin düzenlenmesine ek olarak volüm kontrolü ve inflamatuar sitokinlerin temizlenmesini sağlayıp, sitokin fırtınasını engelleyerek COVID-19 ilişkili ABH'de faydalı olduğu gösterilmiştir.[81,82] Hemodiyaliz veya SRRT aletleri az olduğunda periton diyalizi (PD) de seçenek olarak düşünülebilir. Benzer mortalite ve enfeksiyon oranlarına rağmen PD'de daha az ekipmana ihtiyaç duyulur. PD intraabdominal basıncı arttırdığı için solunum desteği alanlarda ventilasyon mekaniğinin bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle karın için basınç ölçümü önerilir.[58] Aletli PD makineleri sağlık personeli ve hasta arasındaki teması en aza indirir.[75] Diyalizat volümü 10-20 ml/kg (300-600 ml/m$^2$) olarak önerilmekle birlikte, yüksek katabolik durumlar ve daha iyi solüt uzaklaştırma için agresif PD rejimleri (30-50 ml/kg veya 1200 ml/m$^2$) kullanılabilir. Dolum süresi 5-10 dakika, bekleme süresi 30-60 dakika ve boşaltım süresi 20-25 dakika olarak düzenlenebilir.[18] Daha iyi solüt klirensi ve metabolik kontrol için daha uzun bekleme süreleri de hasta için uygulanabilir. Birkaç değişim sonrası daha iyi ultrafiltrasyon için glukoz içeriği arttırılabilir. Diyalizat sıvısına 250-1000 ünite/litre heparin eklenebilir ve hipokalemi durumunda 3-4 mmol/litre potasyum eklenebilir.[58]

*SARS-CoV-2* enfeksiyonlu hastaların koagülopati ve ekstrakorporeal devreyi pıhtılaştırma eğilimleri nedeni ile diyaliz uygulamasının daha zor olduğu konusunda fikir birliği vardır. Klasik RRT reçetesi ile karşılaştırıldığında hastalara daha yüksek ve supra-terapötik antikoagülasyon dozu önerilmiştir.[58,83,84]

Şiddetli COVID-19 dengesiz immun yanıt ve sitokin fırtınası hakkındaki veriler göz önüne alındığında, *CytoSorb*® filtresi, *Seraph*® 100 filtresi veya terapötik plazma değişimi (TPD) gibi alternatif hemoperfüzyon ve sitokin klirensi yöntemlerini değerlendirmek için devam eden çalışmalar bulunmaktadır.[85–87] Yapılan bir çalışmada, COVID-19 ve MIS-C'li kritik hasta çocuklarda TPE'nin rolünü değerlendirmiş; TPE uygulananlarda sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda hızlı bir iyileşme ve pediatrik lojistik organ disfonksiyonu skorlarında azalma gösterilmiş.[87]

### 6.3. Komplikasyonların Yönetimi

Viral yükü azaltma ve inflamatuar yanıtı kontrol etmeye yönelik bahsedilen çabaların yanı sıra, COVID-19'un mevcut yönetimi, kritik hastalarda solunum, kardiyovasküler ve trombotik komplikasyonları yönetmeye odaklanmaktadır. Daha da önemlisi, organ disfonksiyonu gelişmeden önce alınabilecek organ koruyucu önlemler, artmış organ disfonksiyonu oranlarını, yani böbrek hasarını ve zararlı etkisini azaltabilir.

COVID-19'da ölümün ana nedeni hipoksemik solunum yetmezliğidir. COVID-19'da böbrek sonuçlarında hipokseminin rolü bilinmemektedir. Normal koşullar altında böbrekler kalp debisinin %20'sini alır. Bu yüksek miktara rağmen, iskemik hareketlere karşı hassastırlar. Bunun medulla ve korteks arasındaki kan akışının eşit olmayan dağılımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Gerçekten de, medulla, Na/K/2CI pompası nedeniyle yüksek enerji tüketimine sahiptir, ancak bazal koşullar altında nispeten düşük kan beslemesi vardır, bu da medullayı nispeten hipoksik kılar. Öte yandan, korteks iyi perfüze edilmiştir. Yine de iskemi sırasında korteksten medullaya kan akımının yeniden dağılımı olabilir. Erken aşamalarda faydalı görünmektedir, ancak hipoperfüzyon devam ederse, bu uyarlamalar uyumsuz hale gelir ve hem korteks hem de medulla hipoksik hale gelir.[88,89] COVID-19'dan ölenlerin otopsisinin histopatolojik incelemesinde, akut tübüler nekroz (ATN) bulguları gösterildi; hipoksiye bağlı iskemik ATN'nin böbrek fonksiyon bozukluğuna önemli bir katkıda bulunabileceğini gösterdi. Bu nedenle hipoksiyi önlemek değerli gözükmektedir.

Özellikle intravasküler volüm azaldığında, böbrek perfüzyonu üzerine zararlı etkileri nedeniyle nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların dikkatli kullanımı böbrek koruyucu etki için önemlidir.

### 7. SONUÇ

*SARS-CoV-2* hastalarında viral enfeksiyon ve replikasyon muhtemelen böbrek fonksiyon bozukluğunun ana etiyolojileridir. *SARS-CoV-2*, doğrudan böbrek enfeksiyonu yoluyla veya konakçı immün klirensi ve immün tolerans bozuklukları, endotel hücre hasarı, trombüs oluşumu, glukoz ve lipid metabolizması bozukluğu ve hipoksi gibi sistemik etkiler yoluyla böbrek hasarına neden olabilir. *SARS-CoV-2'*nin neden olduğu böbrek hasarının mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, mevcut anlayışımız, *ACE2* sinyal yolunun böbrek hasarına aracılık etmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Hastaların böbrek fonksiyon testlerinin günlük izlenmesi, böbreklere zarar verebilecek müdahalelerden uzak durulması ve nefrotoksik ajanların mümkün olduğunca kullanılmaması önemlidir. Spesifik tedavisi olmaması nedeniyle ağır *SARS-CoV-2* infeksiyonu geçiren ABH dahil multiorgan yetmezliği gelişen hastalara agresif konservatif tedavi uygulanmalıdır. Çocuklarda destekleyici tedavinin yetersiz olması nedeniyle uygulanan SRRT tedavileri arasında, sürekli veno-venöz hemodiyaliz, veno-venöz hemofiltrasyon, veno-venöz hemodiyafiltrasyon arasında klinik sonuç açısından belirgin bir farklılık saptanmaması nedeniyle merkezin deneyimi oldukça önemlidir.

## KAYNAKLAR


1. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; coronavirus disease-19). Pediatr Infect Vaccine. 2020;27(1):1–10.
2. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. Lab Investig. 2020;100:794–800. Available from: https://doi.org/10.1038/s41374-020-0431-6.
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020 May 1;8(5):475–81. Available from: http://www.thelancet.com/article/S2213260020300795/fulltext.
4. Xia P, Wen Y, Duan Y, Su H, Cao W, Xiao M, et al. Clinicopathological features and outcomes of acute kidney injury in critically ill COVID-19 with prolonged disease course: A retrospective cohort. J Am Soc Nephrol. 2020 Sep 1;31(9):2205–21. Available from: /pmc/articles/PMC7461691/.
5. Uzun Ö, Çavdar C. COVID-19 ve akut böbrek hasarı. DEU Tıp Derg. 2019;35:45–54. Available from: https://orcid.org/0000-0002-8954-2281.
6. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020 Jul 1;98(1):209. Available from: /pmc/articles/PMC7229463/.

7. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute kidney injury in a national cohort of hospitalized US veterans with COVID-19. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Jan 1;16(1):14–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199414/.

8. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med. 2020 Jul 1;46(7):1339–48. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06153-9.

9. Moledina DG, Simonov M, Yamamoto Y, Alausa J, Arora T, Biswas A, et al. The association of COVID-19 with acute kidney injury independent of severity of illness: a multicenter cohort study. Am J Kidney Dis. 2021 Apr 1;77(4):490-499.e1. Available from: http://www.ajkd.org/article/S0272638621000032/fulltext.

10. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento J, et al. Pediatric critical care and COVID-19. Pediatrics. 2020 Sep 1;146(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32518171/.

11. Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, Alherbish A, Alhasan KA. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study. BMC Nephrol. 2021 Dec 1;22(1):1–8. Available from:https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-021-02389-9.

12. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, du Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. Lancet Child Adolesc Heal. 2020 Aug 1;4(8):e28–9. Available from: http://www.thelancet.com/article/S2352464220301784/fulltext.

13. Bjornstad EC, Krallman KA, Askenazi D, Zappitelli M, Goldstein SL, Basu RK. Preliminary assessment of acute kidney injury in critically ill children associated with SARS-CoV-2 infection. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Mar 8;16(3):446–8. Available from: https://cjasn.asnjournals.org/content/16/3/446.

14. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020 May 1;97(5):829–38. Available from: http://www.kidney-international.org/article/S0085253820302556/fulltext.

15. Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, Abramowitz MK, et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: acomparison study. J Am Soc Nephrol. 2020 Sep 1;31(9):2145–57. Available from: https://jasn.asnjournals.org/content/31/9/2145.

16. Verma S, Lumba R, Dapul HM, Gold-von Simson G, Phoon CK, Lighter JL, et al. Characteristics of hospitalized children with SARS-CoV-2 in the New York city metropolitan area. Hosp Pediatr. 2021 Jan 1;11(1):71–8.

17. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging coronavirus that causes a global threat. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1678. Available from: /pmc/articles/PMC7098030/.

18. Demircioğlu Kılıç B, Akbalık Kara M. COVID-19 ve akut böbrek zedelenmesi. Balat A, editör. Türkiye Klin. 2022;1.Baskı(Ankara):89–96.

19. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2021 Nov 1;17(11):751–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226718/.

20. Qian JY, Wang B, Lv LL, Liu BC. Pathogenesis of Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019. Front Physiol. 2021 Feb 16;12:84.

21. Şahin İ. COVID-19 Enfeksiyonu Sırasında Böbrek Tutulumu. Türkiye Klin. 2021;1:6–12.

22. Erpicum P, Grosch S, Bouquegneau A, Huart J, Résimont G, Bovy C, et al. Kidney injury in COVID-19. World J Nephrol. 2020;9(2):18. Available from: /pmc/articles/PMC7701935/.

23. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul 1;5(7):667. Available from: /pmc/articles/PMC7217643/.

24. Rafi Ahmed A, Adeel Ebad C, Stoneman S, Manshad Satti M, Conlon PJ, Physician S. Kidney injury in COVID-19 Open-Access.; Available from: https://dx.doi.org/10.5527/wjn.v9.i2.18.

25. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. Intensive Care Med. 2020 Apr 1;46(4):654. Available from: /pmc/articles/PMC7103017/.

26. Del Vecchio L, Locatelli F. Hypoxia response and acute lung and kidney injury: possible implications for therapy of COVID-19. Clin Kidney J. 2020;13(4):494. Available from: /pmc/articles/PMC7467604/.

27. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Kidney Int. 2019 Nov 1;96(5):1083.

Available from: /pmc/articles/PMC6920048/.

28. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med 2020 267. 2020 Jul 10;26(7):1017–32. Available from: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3.

29. Apetrii M, Enache S, Siriopol D, Burlacu A, Kanbay A, Kanbay M, et al. A brand-new cardiorenal syndrome in the COVID-19 setting. Clin Kidney J [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Mar 18];13(3):291. Available from: /pmc/articles/PMC7314230/.

30. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol. 2020 Jul 1;5(7):831–40. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763846.

31. Samoni S, Husain-Syed F, De Rosa S, Ronco C. Cardio-pulmonary-renal interactions: a multidisciplinary approach. J Am Coll Cardiol. 2015 Jun 9;65(22):2433–48.

32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673620301835/fulltext.

33. Şit D, Kayabaşı H. SARS-CoV-2 ile İlişkili akut böbrek hasarı İstanbul, Türkiye. Dicle Med J. 2020;47(2):498–507.

34. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. JAMA. 2020 Oct 20;324(15):1565–7. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770484.

35. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat Rev Immunol 2020 205. 2020 Apr 9;20(5):269–70. Available from: https://www.nature.com/articles/s41577-020-0308-3.

36. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a Review. JAMA. 2020 Aug 25;324(8):782–93.

37. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. Available from: http://www.cell.com/article/S0092867420302294/fulltext.

38. Hussain A, Hasan A, Nejadi Babadaei MM, Bloukh SH, Chowdhury MEH, Sharifi M, et al. Targeting SARS-CoV2 spike protein receptor binding domain by therapeutic antibodies. Biomed Pharmacother. 2020 Oct 1;130:110559.

39. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nat 2021 5947862. 2021 Apr 22;594(7862):259–64. Available from: https://www.nature.com/articles/s41586-021-03553-9.

40. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body localization of ACE-2: on the trail of the keyhole of SARS-CoV-2. Front Med. 2020 Dec 3;7:935.

41. Pan X wu, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L hui, Cui X gang. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. Intensive Care Med. 2020 Jun 1;46(6):1114–6. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06026-1.

42. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China.; Available from: www.kidney-international.org.

43. Xiaohong Y, Tingyuan L, Zhicheng H, Yifang P, Huawen L, Shicang Y, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. Chinese J Pathol. 2020 May 8;49(05):411–7.

44. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. Kidney Int. 2020 Aug 1;98(2):314. Available from: /pmc/articles/PMC7246017/.

45. Jhaveri KD, Meir LR, Flores Chang BS, Parikh R, Wanchoo R, Barilla-LaBarca ML, et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. Kidney Int. 2020;98(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32525010/.

46. Izzedine H, Jhaveri KD. Acute kidney injury in patients with COVID-19: an update on the pathophysiology. Nephrol Dial Transplant. 2021 Jan 25;36(2):224–6.

47. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Nat Commun. 2021;12(1):1–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1.

48. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing glomerulopathy in a patient with COVID-19. Kidney Int Reports. 2020 Jun 1;5(6):935. Available from: /pmc/articles/PMC7142700/.

49. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, et al. Acute kidney ınjury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. Kidney Int Reports. 2020 Jun 1;5(6):940–5.

50. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MMB, Caza T, Sharshir M, et al. AKI and collapsing glomerulopathy associated with COVID-19 and apol1 high-risk genotype. J Am Soc Nephrol. 2020 Aug 1;31(8):1688–95.

51. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol. 2020 Jun 1;31(6):1157–65. Available from: https://jasn.asnjournals.org/content/31/6/1157.

52. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. medRxiv. 2020 Mar 27;2020.02.08.20021212.

53. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. Crit Care. 2020;24(1).

54. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020 Jul 1;5(7):802–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211816/.

55. Goldfarb DS, Benstein JA, Zhdanova O, Hammer E, Block CA, Caplin NJ, et al. Impending shortages of kidney replacement therapy for COVID-19 patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Jun 8;15(6):880–2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345750/.

56. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/.

57. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2327–36. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007016.

58. Deep A, Bansal M, Ricci Z. Acute kidney injury and special considerations during renal replacement therapy in children with coronavirus disease-19 Blood Purif . 2021;50:150–60. Available from: www.karger.com/bpu.

59. Alabbas A, Kirpalani A, Morgan C, Mammen C, Licht C, Phan V, et al. Canadian association of paediatric nephrologists COVID-19 rapid response: guidelines for management of acute kidney injury in children. Can J Kidney Heal Dis. 8:1–17. Available from: https://doi.org/10.1177/2054358121990135.

60. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. MBio. 2018 Mar 1;9(2). Available from: https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/mBio.00221-18.

61. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, Elshaboury RH, Bhattacharyya RP, Kim AY, et al. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. J Am Soc Nephrol. 2020 Jul 1;31(7):1384–6.

62. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1569–78.

63. Xu Z, Tang Y, Huang Q, Fu S, Li X, Lin B, et al. Systematic review and subgroup analysis of the incidence of acute kidney injury in patients with COVID-19. BMC Nephrol. 2021 Dec 1;22(1):1–10. Available from: https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-021-02244-x.

64. Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershan AA, Kamal MA, et al. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. Infect Prev Pract. 2020 Sep 1;2(3). Available from: /pmc/articles/PMC7162768/.

65. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2017 Sep 7;21(1):234.

66. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab forCOVID-19: a systematic review. J Clin Virol. 2020 Jun 1;127. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353761/.

67. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):473–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043983/.

68. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotsou M, Coffman TM. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. Compr Physiol. 2014;4(3):1201. Available from: /pmc/articles/PMC4137912/.

69. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1653–9. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsr2005760.

70. Choi HS, Kim IJ, Kim CS, Ma SK, Scholey JW, Kim SW, et al. Angiotensin-[1-7] attenuates kidney injury in experimental Alport syndrome. Sci Rep. 2020 Dec 1;10(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144368/.

71. Luque M, Martin P, Martell N, Fernandez C, Brosnihan KB, Ferrario CM. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension. J Hypertens. 1996;14(6):799–805. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8793704/.

72. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2441–8. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2008975.

73. Alexandre J, Cracowski JL, Richard V, Bouhanick B. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. Ann Endocrinol. 2020 Jun 1;81(2–3):63–7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.04.005.

74. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. Lancet Respir Med. 2020 Jul 1;8(7):738–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416769/.

75. Palevsky PM. COVID-19 and AKI: Where Do We Stand? 2021;J Am Soc Nephrol. 2021 May 3;32(5):1029-1032. doi: 10.1681/ASN.2020121768.

76. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. N Engl J Med. 2018 Oct 11;379(15):1431–42.

77. STARRT-AKI Investigators. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney ınjury: study protocol for a multi-national, multi-center, randomized controlled trial.Can J kidney Heal Dis. 2019 Jun 1;6:2054358119852937. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31218013.

78. Smith OM, Wald R, Adhikari NKJ, Pope K, Weir MA, Bagshaw SM. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2013 Oct 5;14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24093950/.

79. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, Chaïbi K, Barbar S, Zarbock A, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet. 2020 May 9;395(10235):1506–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334654/.

80. Yayar Ö, Duman S. COVID-19 tanısı ile izlenen hastalarda akut böbrek hasarlanması. Türkiye Klin. 2021;1. Baskı(Ankara):22–6.

81. Wang X, Chen X, Tang F, Luo W, Fang J, Qi C, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. Pediatr Nephrol. 2021 Jan 1;36(1):163–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844290/.

82. Han X, Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. J Med Virol. 2021 Mar 1;93(3):1387–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150973/.

83. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat Rev Nephrol 2020 1612. 2020 Oct 15;16(12):747–64. Available from: https://www.nature.com/articles/s41581-020-00356-5.

84. Rudd KE, Cizmeci EA, Galli GM, Lundeg G, Schultz MJ, Papali A. Pragmatic recommendations for the prevention and treatment of acute kidney injury in patients with COVID-19 in low- and middle-income countries. Am J Trop Med Hyg. 2021 Mar 10;104(3_Suppl):87–98.

85. Xie B, Zhang J, Li Y, Yuan S, Shang Y. COVID-19: Imbalanced Immune Responses and Potential Immunotherapies. Front Immunol. 2021 Jan 29;11:3849.

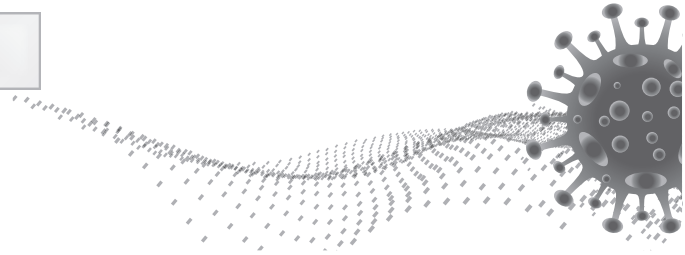
86. Faqihi F, Alharthy A, Abdulaziz S, Balhamar A, Alomari A, AlAseri Z, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomised controlled clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2021 May 1;57(5):106334.

87. Emeksiz S, Özcan S, Perk O, Uyar E, Çelikel Acar B, Kibar Gül AE, et al. Therapeutic plasma exchange: A potential management strategy for critically ill MIS-C patients in the pediatric intensive care unit. Transfus Apher Sci. 2021 Jun 1;60(3). Available from: http://www.trasci.com/article/S1473050221000847/fulltext.

88. Ray SC, Mason J, O'Connor PM. Ischemic renal injury: can renal anatomy and associated vascular congestion explain why the medulla and not the cortex is where the trouble starts? Semin Nephrol. 2019 Nov 1;39(6):520–9.

89. Gloviczki ML, Saad A, Textor SC. Blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI analysis in atherosclerotic renal artery stenosis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013 Sep;22(5):519–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23917027/.

17. BÖLÜM



# POST COVID-19 GELİŞİMİNDE OLASI MEKANİZMALAR

*Prof. Dr. Neşe Demirtürk*[1]

*1.Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Afyonkarahisar*

*Coronavirüs ilişkili hastalık-19* (COVID-19) pandemisi Nisan 2022 itibarı ile, tüm dünyada 500 milyona yakın insanı etkilemiş ve 6,5 milyona yakın kişinin de ölümüne neden olmuştur[1]. Pandeminin başladığı Aralık 2019'da, bir bilinmezle karşılaşan insanlık ve tıp dünyası, önceleri basit bir viral infeksiyonla karşı karşıya olduğunu düşünürken ilerleyen zamanda etken *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2)'nin, dünya için tüm dengeleri alt üst edecek bir felaket olacağının farkına varmıştır. Gerek günümüzün ileri teknolojisi gerekse daha önceki *coronovirus* salgınlarından gelen tıbbi bilgi birikimi, etkenin hızla tanınmasına, hastalığın kontrolü için tedavi ve aşı geliştirme yönünde çok hızlı bir ilerlemeye olanak sağlamıştır.[2]

COVID-19 primer olarak solunum yollarını tutan bir infeksiyon hastalığıdır. Etken SARS-CoV-2, solunum yolu epiteline tutunmak için "*angiotensin-converting enzyme 2*" (ACE-2) reseptörleri ile etkileşime girmektedir. Bu etkileşimde virüsün yüzeyinde yer alan "spike" (S) proteini görev almaktadır. S proteini ile ACE-2 reseptörlerinin etkileşimi için, konak hücre "transmembran serin proteaz-2" (TMPRSS-2) proteinlerine de ihtiyaç vardır. Son çalışmalarda *endozomal/lizozomal sistein proteazları cathepsin B ve L*'nin (CTSB, CTSL) de, mutlak gerekli olmasa da, virüsün konak hücreye girişini kolaylaştırmakta aracı olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV-2 için primer hedef bağlanma bölgeleri olan ACE-2 reseptörleri, TMPRSS-2 ve CTSB ile CTSL proteinleri, insanlarda solunum yolu epiteli dışında nazal mukoza epiteli, böbrek, kalp ve gastrointestinal mukoza epitelinde de yoğun olarak bulunmaktadır. Ayrıca ACE-2 ve TMPRSS2 genleri az da olsa kan hücrelerinde de eksprese edilmektedir[3]. COVID-19 nedeni ile ölen hastalarda yapılan otopsilerde, SARS-CoV-2'nin solunum yolları dışında, böbrek, karaciğer, kalp, beyin gibi başka organlarda da bulunduğu gösterilmiştir.[4,5] Dolayısı ile COVID-19 öncelikli olarak solunum yolu infeksiyonu yapsa da organotropizmi nedeni ile multisistemik bir hastalığa yol açmakta, akut hastalık tablosundan sonra ortaya çıkan post-COVID-19 (PC-19) tablosunda da birçok organ ve doku hastalıkları karşımıza gelmektedir.

Akut COVID-19 geçiren hastalarda, akut tablo geriledikten sonra, bulguların bir kısmı devam etmektedir. Bazı hastalarda bu bulgular halsizlik, baş ağrısı gibi daha hafif şikayetler olurken bazılarında psikoz, depresyon, pulmoner fibrozis, miyokard disfonksiyonları gibi daha ciddi, bazen de hayatı tehdit edebilecek

bulgular şeklinde olmaktadır. Henüz, literatürde devam eden bu bulguların adlandırılmasında tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Güncel olarak, COVID-19 hastalığının terminolojisinde aşağıdaki sınıflandırma en uygunu gibi görünmektedir.[5]

1. Akut COVID-19: Semptomların 4 hafta devam etmesi
2. Devam eden semptomatik COVID-19: 1-3 ay süren hastalık
3. PC-19 Sendrom: Bir ya da daha fazla semptomun 12 haftadan daha uzun sürmesi.

Literatürde tam iyileşme sağlanamayan COVID-19 hastalığı için PC-19 dışında "uzamış COVID" (*long COVID*, LC) , "post akut COVID-19 sendrom (PACS)", "SARS-CoV-2'nin postakut sekeli" gibi farklı terminolojiler de kullanılmaktadır.[5]

COVID-19 sonrasında devam eden tabloların varlığı Eylül 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından akut SARS-CoV-2 infeksiyonunun uzun süre devam eden etkileri şeklinde tanımlandı. Tüm dünyada sağlık örgütleri, hastalığın uzun dönem etkileri ve bu etkilere maruz kalan hastaların sağlık sistemine erişiminin sağlanması konusunda uyarıldı. Takiben Kasım 2020'de Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) SARS-CoV-2 infeksiyonunun kısa ve uzun dönem etkilerini içeren verilerini açıkladı. Aralık 2020 tarihinde de İngiltere Ulusal Sağlık Enstitüsü (NICE) COVID-19 hastalığının uzun dönem etkileri ve yönetimi konusunda bir rehber yayımladı[6]. Bu genel bilgilendirmeler ve sahada yaşanan gözlemler, PC-19 tablosunu pandeminin en önemli konularından biri olarak öne çıkardı. Bu konuda literatürde birçok çalışma yayımlanmış olup tabloyu aydınlatmaya yönelik birçok çalışma da hali hazırda devam etmektedir.

PC-19 sıklığı, farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmekte, oranlar ülkelere, izlem politikalarına ve tanımlamalara göre çok geniş bir aralıkta değişmektedir. Genel olarak %10'luk bir oran verilirse de yayınlarda 3-6 ve 9 aylık izlemlerde sırası ile %30-%62; %32.6-%52; %49-%96'ya çıkan oranlar bildirilmektedir.[5,7]

PC-19 tablosunda en sık rastlanan semptomlar yorgunluk, egzersiz sonrası halsizlik, kognitif fonksiyonlarda bozulma, artralji, baş ağrısı ve uyku bozuklukları olarak bildirilmektedir. Bunun yanında asteni, kas ağrısı, dispne, göğüste baskı ve ağrı, anosmi, saç dökülmesi, psikoz ve diğer psikolojik/emosyonel bulgular da bildirilen semptomlar arasındadır. Akut COVID-19 sonrasında gelişebilen tiroidit, miyaljik ensefalit benzeri hastalık, mortal olabilen pulmoner fibrozis ve miyokard disfonksiyonları bazı yayınlarda post-COVID tablo içinde incelenirken bazı yayınlarda da COVID-19 sekeli olarak tanımlanan tablolardır.[5,7-9]

## 1. PC-19 gelişiminde olası patogenez mekanizmalarına genel bakış

PC-19 tablosunun altında yatan mekanizma ne yazık ki henüz net olarak bilinmemektedir. Şu ana kadar, bu tablonun gelişiminde etkili olabilecek patogenez hipotezleri şu şekilde özetlenebilir.[6]

1. Rezervuar olabilen doku ve hücrelerde SARS-CoV-2 persistansı ve bunun neden olduğu immüno-pato-fizyolojik değişiklikler
2. Virüs-konak ilişkilerine sekonder immünolojik değişiklikler ve bunun yol açtığı anormal immün yanıt
3. Akut infeksiyonun yol açtığı inflamatuar doku hasarı ve koagülopati

4. Viral persistansın devamlı indüklediği immün aktivasyon
5. Bu genel mekanizmalar dışında tutulumun olduğu her sisteme özel değişiklikler

Akut COVID-19 sırasında gelişen sekonder bakteriyel ve fungal infeksiyonlar, uzamış hastanede yatış, kritik hastalık geçiren hastalarda görülen sekeller ve post-yoğun bakım yatış sendromu, kortikosteroid gibi kullanılan ilaçların yan etkileri, sosyoekonomik ve psikolojik değişiklikler de PC-19 gelişimine katkıda bulunabilecek faktörler arasındadır.[5,9]

### 1.1 İmmün yanıtta değişiklikler

Akut COVID-19 hastalarında doğal immün yanıtın yetersiz olması, yetersiz interferon (INF) aktivitesi, değişen bağışık yanıta sekonder patolojik inflamatuar cevap, hastalığın erken evresinde makrofaj fonksiyonlarındaki bozukluk, kazanılmış immünitede proinflamatuar T hücre yanıtındaki değişiklikler nedeni ile yetersizlik ve tüm bunların SARS-CoV-2 eliminasyonunda yetersizliğe yol açması PC-19 gelişimdeki en olası mekanizmadır.[6]

Amerika'da San Francisco California Üniversitesinde infeksiyon hastalıkları uzmanı olarak çalışan Dr. Steven Deeks "SARS-CoV-2 immün sistem için bir nükleer bomba gibidir" benzetmesi ile PC-19 temelinde yatan mekanizmayı aslında bir anlamda özetlemiştir. Zira literatürde, PC-19'un neden geliştiğini açıklamaya çalışan tüm teoriler, değişen immün mekanizmalar temelinde geliştirilmektedir.[10]

Akut infeksiyon sırasında tüm dokularda ACE-2 reseptörlerinin aşırı ekspresyonu virüsün vasküler sisteme invazyonu ve hematojen yayılımı ile sonuçlanır. Bunu izleyen M1 makrofajlardan kimyasal mediyatörlerin sekresyonu, viral endositoz nedeni ile vasküler ACE-2 reseptör dansitesini düşürür. Takiben kanda düzeyi artan anjiotensin 2 COVID-19'de gelişen inflamasyon, vazokonskrüksiyon ve fibrozis gelişiminde önemli rol oynar. Devam eden inflamasyon ve fibrozis de PC-19 tablolarının, özellikle akciğerde gözlenen değişikliklerin, altında yatan nedenlerden biridir.[11]

PC-19 gelişen hastalarda, INF-gamma ve interlökin (IL) -2 sitokin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca $CD4^+$ ve $CD8^+$ lenfosit alt grupları ile monosit $CD14^+$ ve $CD16^+$ subsetlerinde patolojik değişiklikler olur. B lenfosit ve makrofaj yanıtları bozulur. Bu nedenlerle SARS-CoV-2 antijenlerine (S,P,N ve M proteinleri) karşı hücresel immün yanıtta yetersizlik ortaya çıkar. Değişen bu immün yanıt proinflamatuar efektör T hücre yanıtının uygunsuzluğuna neden olur. COVID-19'dan iyileşen hastalarda, hastalıktan 6 ay sonra, infeksiyonu geçirmemiş sağlıklı kontrol grubuna göre, serumda, proinflamtuar IL-17A, kök hücre faktörü (SCF), IL-12p70, IL-1, makrofaj inflamatuar protein-1 (MIP-1) ve pro-anjiogenik MIP-1, beyin derivesi nörotropik faktör (BDNF), trombosit derivesi büyüme faktörü BB (PDGF-BB) ve vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.[6,12] MIP-1, BDNF ve VEGF ile ortaya çıkan endotel aktivasyonu, koroner arter hastalığına zemin hazırlayan ateroskleroza neden olabilir. PDGF-BB yüksekliğinin de persistan solunum semptomları ve kronik akciğer hastalığı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Sonuç olarak yüksek kalan bu sitokin düzeyleri, iyileşen hastalarda devam eden inflamasyon ve anjiogenezin göstergesi olarak görülmektedir.[6] Ayrıca bu sitokin düzeylerinin yüksek kalmasının akut hastalığın ciddiyetinden bağımsız olduğu da bildirilmektedir.[12] PC-19 gelişiminde etkili olduğu düşünülen bu bulgular, PC-19 gelişiminin, akut hastalığın hafif ya da ağır geçirilmesi ile ilgili olmayabileceği sonucunu da doğurmaktadır.

Akut COVID-19 infeksiyonu sırasında, doğal bağışık yanıtta önemli olan INF üretimi ve sekresyonunda yetersizlik olması ve buna bağlı gelişen SARS-CoV-2 persistansı; makrofaj fonksiyonlarının yetersizliği ve uygunsuz inflamasyon ile sonuçlanabilir. Takiben gelişen kazanılmış bağışık yanıt yetersizliği, lenfopeni gelişimini açıklayan mekanizmalardan biridir. PC-19 gelişen hastalarda da, bu şekilde gelişen yetersiz immün yanıtın, "*major histocompatibility complex"* (MHC) antijenlerinin haplotiplerindeki genetik değişikliklerle ilişkili olabileceği de bildirilmektedir. COVID-19 hastalığından iyileşmekte önemli olan hücresel immün yanıttaki bu yetersizliklerin devam eden inflamasyona ve semptomların persistansına yol açarak PC-19 gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir.[6]

PC-19 hastalarında gözlenen semptomların çoğu, sistemik lupus ya da romatoid artrit gibi otoimmün orijinli hastalıklarda görülen semptomlarla benzerlik göstermektedir. Buradan yola çıkılarak PC-19 hastalığında oto antikorların rolü olabileceği düşünülmüştür.[6] Yapılan kontrollü bir çalışmada, COVID-19 geçiren hastalarda, sağlıklı kontrollere göre, infeksiyonun akut döneminde sitokin, kemokin, kompleman komponentleri ve hücre yüzey proteinlerine karşı oto antikorların daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir. Saptanan bu otoantikorların immünolojik sinyal iletiminde direkt sitokin ve kemokin fonksiyon bozukluğu yaparak, aksaklıklara neden olduğu, bu nedenle gelişen yetersiz immün yanıtın semptom persistansında etken olabileceği ileri sürülmüştür.[13]

COVID-19 tiroid fonksiyonlarında bozukluğa neden olarak timusun negatif seleksiyonundan kaçan otoreaktif T hücrelerinin aktive olmasına neden olabilir. Bu aktivasyon da muhtemelen devam eden doku hasarı yaratarak PC-19 gelişimine zemin hazırlamaktadır.[6]

#### 1.2. Devam eden inflamatuar yanıt

Doku hasarı durumunda ortaya çıkan inflamatuar yanıt, dokunun yeniden eski haline dönmesi için esansiyeldir. Ancak abartılı ve süreğen inflamasyonun inflamatuar barsak hastalıkları, gut ya da diyabet gibi bazı kronik hastalıkların etiyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. SARS-CoV-2'nin ağır seyirli COVID-19 hastalarında yol açtığı hiperinflamatuar yanıt ve sitokin fırtınası, oksidatif stresi indükleyerek mitokondrial membranlarda hasara neden olur.[6] Özellikle mitokondrial fonksiyonların bozulduğu yaşlı hastalarda COVID-19'un daha ağır seyretmesi, virüsün mitokondrial bozuklukları arttırdığı teorisini desteklemektedir. Özellikle mitokondrial rezervi düşük olan kişilerde, akut COVID-19 nedeni ile mitokondrial fonksiyonların daha da bozulması, akut evrede hastalık hafif geçse bile, *Epstein-Barr Virus* gibi başka bir viral infeksiyon sonrasında, semptomların yeniden indüklenebileceği ve PC-19'a neden olabileceği ileri sürülmektedir.[14]

Konak mitokondrisinin, SARS-CoV-2 açık okuma çerçeveleri ile değiştirilmesi sitoplazmada mitokondrial DNA'nın serbest kalmasına neden olabilir. Mitokondrial DNA'lar da inflamasyonu aktive ettiği gibi doğal ve kazanılmış immün yanıtları baskılayabilir. Özellikle yaşlı ve mitokondrial fonksiyonları bozan diyabet gibi kronik hastalığı olanlarda da hastalığın ağır seyretmesi bu hipotezleri destekleyen gözlemlerdir.[15]

COVID-19 geçiren hastalarda, hastalıktan iyileştikten sonra 10-30 gün süre ile barsak mikrobiyotasında disbiyosiz olduğu gösterilmiştir. İntestinal disbiyosizin ağır COVID-19 tablosu ile ilişkili olduğu gibi, serum proinflamuar sitokinlerinin, dolayısı ile inflamatuar yanıtın da artışına neden olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda SARS-CoV-2'nin dışkı ile 6 hafta süre atılmaya devam ettiği gösterilmiştir. Bu bulguların PC-19'un gastrointestinal ve nörolojik bulgularının patogenezinde yer alabileceği ileri sürülmektedir.[6]

### 1.3. Viral persistans

COVID-19 primer olarak solunum sistemi hücrelerini tutmakla birlikte, ölen hastaların otopsilerinde, SARS-CoV-2'nin farinks, kalp, karaciğer, beyin ve böbrek hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir. Virüsün yayılım yolunun periferik sinirler olabileceği ileri sürülmektedir. Sistemik tutulum ve buna sekonder ortaya çıkan viral persistans, kronik inflamasyona neden olduğu gibi latent ya da kronik infeksiyona da neden olabilir. PC-19 hastalarındaki tabloları açıklayan mekanizmalardan birinin de bu durum olduğu, PC-19 gelişen hastaların virüsü tamamen elimine edemediği düşünülmektedir.[6]

SARS-CoV-2 immün sistem hücreleri gibi bazı doku ve hücrelerde latent kalıp periyodik olarak reaktive oluyor olabilir. Reaktivasyonlar sırasında ortaya çıkan immün değişiklikler PC-19 hastalarında görülen semptomları açıklayabilir. Bu hastalarda solunum yollarında virüsün gösterilememesi, latensi teorisi ile uyumlu bir bulgu olarak bildirilmektedir.[6]

Asemptomatik COVID-19 geçiren hastaların ince barsaklarında, hastalıktan 4 ay sonra, SARS-CoV-2 nükleik asit ve proteinlerinin varlığı gösterilmiştir. PC-19 hastalarının yaklaşık üçte birinde devam eden gastrointestinal semptomlar vardır. Virüsün gastrointestinal kanalda kalması ve devamlı inflamatuar uyarıma yol açması, bu bulguları açıklayıcı bir mekanizma olabilir.[6,16]

### 1. 4. Koagülopati

SARS-CoV-2 infeksiyonu, çoklu organ yetmezliğine yol açtığı hastalarda, bazı koagülasyon bozukluklarına da neden olur. Hastalarda trombositopeni, hiperkoagülasyon, pulmoner intravasküler koagülasyon, mikroanjiopati, venöz ya da arteriyel trombüs oluşumu görülebilir. Hastalığın ileri evrelerinde serum fibrinojen düzeyleri de azalır. Hayatı tehdit eden yaygın damar içi pıhtılaşma tablosu ortaya çıkar ve pıhtılar oluşur. Akut faz sırasında oluşan ve fibrinolize dirençli bu pıhtılar, PC-19 gelişiminde rol oynayan faktörlerden biri olarak tanımlanmaktadır. PC-19 semptomları olan hastalarda, fibrinolitik süreçlerde yetersizlik tanımlanmıştır. Yine bu hastalarda plazma proteinlerinin tripsin ile parçalanmaya dirençli olduğu da gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında serumda artan α2- plasmin veya plasmin inhibitörü, fibrin parçalanma yolaklarının inhibisyonuna neden olur. Fibrinolize dirençli mikropıhtılar PC-19 hastalarında akut COVID-19 hastalarından daha fazla saptanmış olup, PC-19 gelişimindeki temel mekanizmalardan biri olarak görülen, devam eden inflamasyon, bu durumu da açıklayabilir .[6,17]

## 2. PC-19 tablosunda tutulan sistemler

COVID-19'dan iyileşen hastaların neredeyse %90'ında, akut tablo geriledikten sonra da, semptomlardan en az bir tanesi sebat etmektedir. Sıklıkla devam eden semptom yorgunluk ve nefes almakta zorlanma olmakta, bunları eklem ağrısı ve göğüs ağrısı izlemektedir. Özellikle hastanede yatarak izlenen hastalarda uzun süreli immobilizasyon, hastanede geçirilen süre içinde kas güçsüzlüğü ve eklem katılığı gelişmesi, yaşam kalitesinin düşmesi ve psikolojik değişiklikler, devam eden bu semptomların nedenleri arasında yer almaktadır. PC-19 hastalarında devam eden sorunlar içinde mental ve bilişsel değişiklikler de önemli yer tutmaktadır.[5]

PC-19 tabloları birçok farklı sistem bulguları ile karşımıza gelmektedir.

### 2.1. Kardiyak bulgular

COVID-19'un akut döneminde yaşamını kaybedenlerde yapılan otopsi çalışmaları ile hastalığın, miyokardiyal disfonksiyon ve kalp yetmezliğine yol açabileceği gösterilmiştir. Akut dönem geriledikten sonra kalp yetmezliğinin genç hastalarda bile devam edebileceği bildirilmektedir.[5]

Miyokard disfonksiyonunun gelişiminden sorumlu faktörlerin başında, infeksiyonun akut döneminde gelişen sitokin fırtınası ve hiperinflamatuar yanıt gelmektedir. Proinflamatuar sitokin genlerinin uyarılması ve proinflamatuar sitokinlerin yoğun üretimi, miyokard hasarında etkilidir.[5] Kardiyak tutulumun değerlendirildiği bir çalışmada, tanıdan 71 gün sonra hastalarda miyokardiyal inflamasyonun hala devam ettiği ve serum troponin düzeylerinin yüksek olabileceği bildirilmektedir. Başka bir çalışmada da akut hastalık geriledikten sonra takip edilen hastaların üçte ikisinde, manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile, kalpte ejeksiyon fraksiyonunda azalma olduğu bildirilmektedir. Devam eden kardiyak yakınmaların, otonomik disfonksiyona sekonder gelişen postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS) nedeni ile olabileceği de ileri sürülmüştür.[18]

POTS, pozisyonel değişikliklerle ortaya çıkan taşikardi tablosu olarak bilinir. Bu tabloya otonomik disfonksiyon dışında, adrenerjik ve muskarinik reseptörlere karşı otoantikor sentezine neden olan otoimmünite ve buna sekonder gelişen hiperadrenerjik durumun da neden olabileceği bilinmektedir. Viral infeksiyonlar sonrasında gösterilmiş bu mekanizmaların, PC-19 hastalarında görülen POTS tablosundan da sorumlu olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir.[19]

Kalpte ACE-2 reseptörlerinin varlığı, SARS-CoV-2 ile direkt infeksiyon olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda, direkt infeksiyon ile gelişen sitopatik etkinin, sarkomerlerde parçalanma, enükleasyon ve transkripsiyonel değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.[19] İn vitro çalışmalarda, virüsün kardiyomiyositlere girdikten sonra lizozomlarda toplandığı ve ekzositoz ile toplu olarak dışarı atıldığı bildirilmektedir. İnfekte hücrelerde elektofizyolojik değişikler olur ve kasılma fonksiyonları bozulur.[20] Ayrıca SARS-CoV-2 ile infekte kardiyomiyositlerde yoğun bir immün reaksiyon da gözlenmektedir. Kardiyomiyositlerin infeksiyonu ile gelişen yoğun inflamasyon, bu hücrelerin ölümü ile sonuçlanır. Uzamış inflamasyon ve kardiyomiyosit hasarı, fibroblastlardan, ekstrasellüler matriks proteinleri ve kollajen salınımını uyarır, bu da fibrozis gelişimi ile sonuçlanır. Kardiyak fibromiyoblastların artışı ve gelişen fibrotik değişiklikler desmosomal protein hasarı ile de birleşince hücreden hücreye adezyonda bozulma olur. Artmış inflamasyona sekonder gelişen endotel hasarı ve mikrotrombozlar hipoksiye yol açar. Hipoksi ile artan pulmoner arteriyal basınç ventriküler yükü arttırır, uzun dönemde kalp yetmezliği gelişimine neden olabilir.[18-21]

### 2.2. Yorgunluk

PC-19 tablosunda en sık görülen bulgu olup hastalığın akut dönemdeki şiddetinden bağımsız olarak görülmektedir. Kronik yorgunluk başka viral infeksiyonlardan sonra da sık rastlanan bir semptomdur. Bu durum literatürde, inflamatuar yanıt yolaklarındaki koordinasyonsuzlukla açıklansa da, COVID-19 hastalarında, uzun süre devam eden yorgunluğun proinflamatuar parametrelerle ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.[18]

Akut COVID-19 hastalarında, hücresel immünite ve sistemik inflamasyonun yol açtığı frontal lob ve serebellumda metabolik fonksiyonların azalması, yorgunluk gelişiminin nedenleri arasında sayılmaktadır. Ancak bunun PC-19'da ne kadar etkili olduğu bilinmemektedir.[18]

Beyinde ve noromüsküler bileşkelerdeki kronik inflamasyon COVID-19 hastalarında devam eden yorgunluğun nedenlerinden biri olabilir. İskelet kaslarında sarkolemma hasarı, kas fibrillerinde atrofi ve hasar da katkıda bulunan nedenlerdendir. Yorgunluğun patogenezinde psikolojik ve çevresel faktörlerin de rolü olduğu bildirilmektedir.[18]

Devam eden yorgunluk tablosunun, diğer viral infeksiyonlardan sonra da görülen miyaljik ensefalomiyelit/kronik yorgunluk sendromu (ME/KYS) ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir.[18,21] KYS'nun patogenezi; aktive sitotoksik $CD8^+$ T hücre sayısında artış, doğal öldürücü (NK) hücre fonksiyonlarında zayıflama, $CD16^+$ /$CD3^-$ NK hücre sayısının artışı, immün aktivasyon belirteçlerinde artış, serum ve beyin omurilik sıvısında gamma INF varlığı ile açıklanmaktadır. Bunun dışında, enerji üreten hücrelerde enerji kaynağı olarak oksijen, şeker, lipid, amino asit kullanımında yetersizliğe ve dolayısı ile enerji üretiminin azalmasına yol açan, metabolik ve endokrin nedenlerin de patogenezde rol alabileceği düşünülmektedir. PC-19'da görülen yorgunlukta patogenez, bu şekilde açıklanabilir.[22]

### 2.3. Dispne ve öksürük

COVID-19 geçirdikten sonra akciğer kapasitesinde azalma, karbon monoksit difüzyon kapasitesinin azalması, ekspiratuar volüm düşmesi, küçük hava yollarının hasarı hastalarda gözlenebilen değişiklikler arasındadır. SARS-CoV-2'nin ACE-2 reseptörlerine bağlanarak solunum yolu epitelinde replikasyonu solunum yolları ve akciğerde direkt hasara neden olmaktadır.[18]

Hiperinflamasyon gelişen hastalarda, uzun süreli IL-6 etkisi ile gelişen pulmoner fibrozis, devam eden dispne ve öksürüğün nedenleri arasındadır. İnflamasyona sekonder gelişen endotel hasarı, fibroblastları aktive ederek, fibrotik değişikliklerle sonuçlanan kollajen ve fibronektin birikimine neden olur. Hiperkoagülobilitenin neden olduğu emboliler de sürece katkıda bulunur.[18]

### 2.4. Mental ve bilişsel değişiklikler

Akut COVID-19 sırasında, hastalarda ensefalopati, bilişsel değişiklikler, serebrovasküler olay, nöbet, hipoksik beyin hasarı, kortikospinal kanal hasarı, mental durumda değişiklikler ve psikiyatrik bulgular görülebilmektedir. Bazı hastalarda bu bulgular uzayarak PC-19 tablosu olarak değerlendirilmektedir. Özellikle uykusuzluk ve psikolojik mod değişiklikleri hastaların üçte birine yakınında 3 ya da 6 aydan daha uzun olabilmektedir. Ancak hangi hastalarda bulguların kalıcı olabileceği konusu netleşmemiştir.[18,23]

COVID-19 geçiren hastalarda, santral sinir sisteminde (SSS) oluşan septik emboliler ve hipotansiyon, hipoksiye neden olur. Mikrotrombozis, uygunsuz immün yanıt ile gelişen otoantikorlar ve mikroglial reaksiyonlar PC-19'da görülen mental ve bilişsel değişikliklerin nedeni olarak bildirilmektedir.[18]

SARS-CoV-2'nin nöronal retrograd aksonal ya da hematojen yol ile SSS'ni de infekte edebildiği bilinmektedir. SSS'de inflamasyona sekonder gelişen hastalıklarda mikroglialar önemli rol oynar. Tehlike ilişkili moleküler kalıplar (DAMPs) ile ilgili bir hasar olduğunda, mikroglialarda T-like reseptör ekspresyonu artar. Bu durum SARS-CoV-2 ile SSS infeksiyonu olan COVID-19 hastalarında da gösterilmiştir. COVID-19, hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını etkiler. Mikroglialarda da, COVID-19 ilişkili strese sekonder *corticotropin-releasing hormone* (CRH) ekspresyonu gelişir. Bu değişiklikler emosyonel durum bozukluklarına neden olur.[18,24]

Mikrogilialar beyinde mast hücreleri ile ilişkili tek bağışıklık hücreleridir. Mast hücreleri bir çok virüsle olduğu gibi SARS-CoV-2 ile de uyarılabilmektedir. Hipotalamusta mikroglia / mas hücre aktivasyonu nöroinflamasyona ve bilişsel disfonksiyona neden olur. SARS-CoV-2'nin beyin hücrelerini infekte etmesi ile oluşan fizyolojik stres mast hücrelerini aktive ederek CRH aracılığı ile vasküler geçirgenliği arttırır. Uyarılan mast hücrelerinden histamin, triptaz, $CCl_2$, $CCXL_8$ gibi kemokinler, ve birçok sitokin salgılanır. Mikroglialardan inflamasyona bağlı IL-6 salınımı da eklenince kan-beyin-bariyerinin geçirgenliği bozu-

lur, beyine daha fazla viral partiküller, sitokinler ve toksik ürünler ulaşır. Ayrıca mast hücrelerinin trombosit aktive edici faktör (PAF) salgılayarak mikrotrombüs oluşumuna katkı sağladığı da bilinmektedir. Tüm bu inflamatuar etkilerin, hem akut COVID-19 hastalığında hem de semptomların uzadığı PC-19 hastalarında nöropsikiyatrik bulguların nedeni olabileceği bildirilmektedir.[24]

Sonuç olarak COVID-19 hastalarında direkt viral ensefalit, sistemik inflamasyon, beyinde gelişen inflamasyon, serebrovasküler ve kan beyin bariyeri değişiklikleri, akut hastalıktan sonra da devam edebilen uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık, bilişsel yetilerde azalma ya da yavaşlama gibi bulgulara neden olmaktadır. Bu tablo literatürde genel olarak "beyin sisi (*brain fog*)" olarak adlandırılmaktadır.[18,24-26]

### 2.5. Koku ve tad bozuklukları

ACE-2 reseptörlerinin nöronlar dışında da eksprese olması, SARS-CoV-2'nin olfaktör destek hücreleri, kök hücreler ve perivasküler hücrelere girişini sağlayabilir. Virüsün olfaktör nöronları infekte edip etmediği konusunda, sonuçları tartışmalı olan in vitro çalışmalar olmakla birlikte, olfaktör destek hücrelerde giriş reseptörünün bulunduğu ve bu hücrelerin SARS-CoV-2 ile direkt infekte olduğu gösterilmiştir.[26,27] Bu lokal infeksiyonun tetiklediği lokal inflamasyon nedeni ile, koku duyu hücrelerinde indirekt olarak fonksiyon kaybı gelişir. Lokal su ve iyon dengesini sağlayan destek hücrelerinde ortaya çıkan hasar ile SARS-CoV-2, indirekt olarak, duyusal nöronlardan beyine koku sinyallerinin iletilmesine engel olur. Hastalarda koku duyusu kaybolabilir. Dokulardaki iyileşmenin gecikmesi PC-19 tablosunda koku kaybının devamına neden olabilir.[18,27]

ACE-2 resptörleri oral mukozada ve özellikle dil üzerinde de bol miktarda eksprese edilmektedir. Dolayısı ile SARS-CoV-2 direkt olarak oral mukozadan da giriş yapabilir. Bu durumda mukoza hücrelerinde hasar ve disfonksiyon gelişir. Virüs aynı zamanda, sialik asit reseptörlerine bağlanarak tad alma partiküllerinde hasara neden olarak tad alma eşiğini yükseltir. Daha önceden koku alma duyusunda azalma varlığında, tat ve koku arasındaki işlevsel bağlantı nedeni ile de tad duyusu kaybolabilmektedir. Bu mekanizmalar hem akut COVID-19 hastalarında, hem de PC-19'da tad ve koku alamama semptomlarının nedenleri olarak tanımlanmaktadır.[18,27,28]

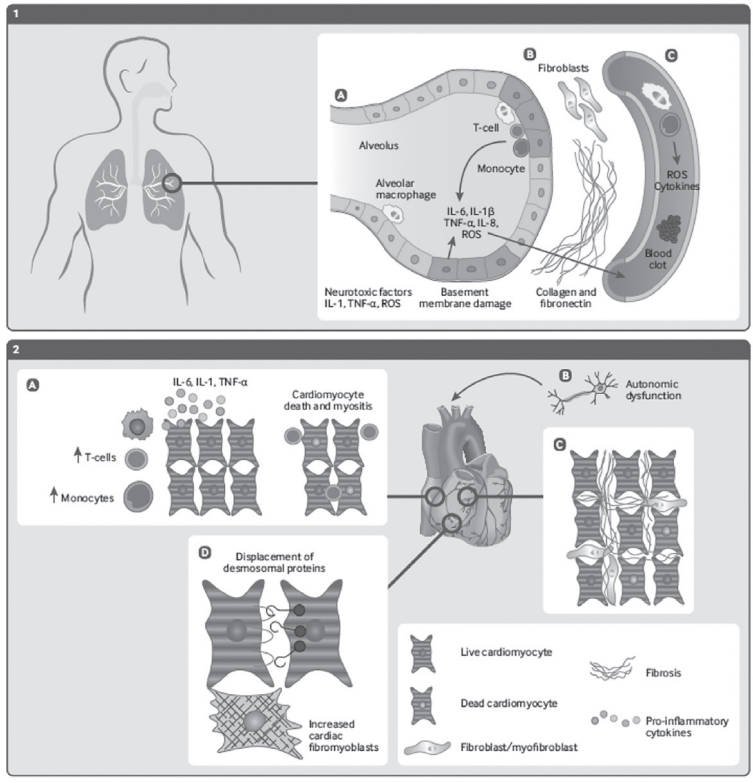
SARS-CoV-2 infeksiyonunda, koku duyusunun kaybını açıklayan mekanizmalardan biri de nazal mukozadaki silier epitel hücrelerinin, infeksiyon ile silier fonksiyon kaybına uğramasıdır. Makaklarda yapılan çalışmalarda, nazal silier epitel hücrelerde, SARS-CoV-2 antijen ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir. Olfaktör epiteldeki silialarda, birçok koku reseptörünün yer aldığı, beyine gönderilen koku sinyallerinin oluşmasında bu reseptörlerin önemli görevi olduğu bilinmektedir. COVID-19'da, epitelde desiliasyon olduğu, akut dönemde oluşan anosmonin, silier fonksiyonun geri gelmesi uzayan hastalarda, PC-19 semptomları içinde yer almasına neden olması muhtemeldir.[29]

PC-19'un akciğer, kalp, SSS ile ilgili semptomları ve yorgunluk gelişiminin olası patogenez mekanizmaları Şekil 1'de gösterilmiştir (Kaynak 18'den alınmıştır).

Özet olarak, mevcut literatüre göre, PC-19 gelişimindeki başlıca mekanizmalar; direkt viral toksisite ve sitopatik etki, endotel hasarı ve mikrovasküler yaralanma, immün sistem disregülasyonu ve oluşan aşırı inflamatuar yanıt, dokularda ve yaygın olarak ortaya çıkan tromboza neden olan hiperkoagülobilite gelişimi olarak sayılabilir. Daha önce salgınlara yol açmış olan iki coronavirus; SARS-CoV-1 ve orta doğu

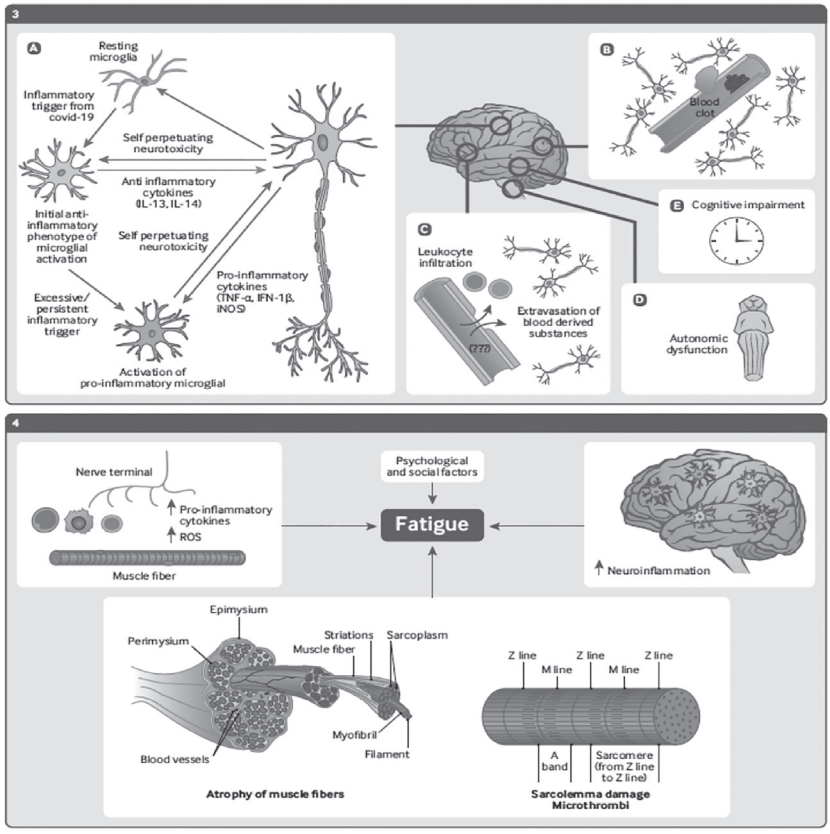
solunum yetmezliği virüsü (MERS) ile oluşan infeksiyonlardan edinilen geçmiş bilgiler de bu mekanizmalarla benzerlik göstermektedir. Ancak SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 gibi ACE reseptörlerine bağlanarak etki ediyor olsa da, bağlanma gücünün çok daha fazla olması göz ününe alındığında, immün yanıtlarda da farklı tepkiler doğurması olasıdır. Dolayısı ile PC-19 tablolarında, henüz açıklanmamış farklı patogenetik mekanizmaların varlığı muhtemeldir. Özellikle akut dönemde ağır ve kritik seyreden hastalarda, uzun süreli hastanede yatış, immobilizasyon, delirium ve diğer psikolojik tablolar, özellikle nörolojik ve bilişsel bulguların nedenini oluşturmaktadır[30]. Tüm olası mekanizmaların özeti şekil 2'de gösterilmiştir (Kaynak 31'den alınmıştır).

Pandemi sona erdikten sonra, COVID-19 geçiren hastaların uzun dönem takibi PC-19 tablosunu daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. SARS-CoV-2 ve COVID-19 felaketi, pandemi süresince aralıksız ve baş döndürücü bir hızla yapılan bilimsel çalışmalarla hem akut COVID-19 hem de PC-19 her yönüyle açıklanmaya çalışılsa da, hala bilinmeyen birçok karanlığı ile yeni araştırmalara alan oluşturmaya devam edecektir.

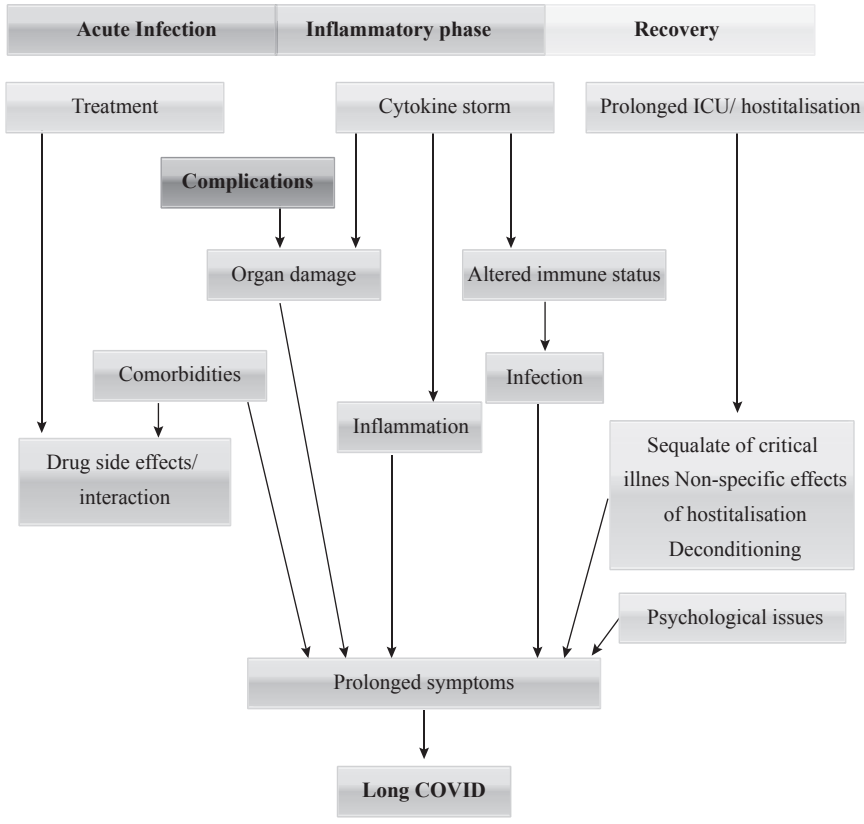



**Şekil 1: COVID-19'un uzun dönem sekelleri** 1) *Akciğer alveollerinde*: (A) Çevreleyen doku ve kan dolaşımından, proinflamatuar sitokinler ve reaktif oksijen ürünlerinin devamlı salınımı ile sonuçlanan kronik inflamasyon (B) Kollajen ve fibronektin depolayan fibroblastların aktivasyonu ile tetiklenen endotel hasarı (C) Endotel hasarı, kompleman ve trombosit aktivasyonu, trombosit-lökosit ilişkile-

ri, proinflamatuar sitokin salınımı, normal koagülasyonun bozulması ve hipoksi, uzamış inflamasyon ve hiperkoagülobilite gelişimi ile sonuçlanır. Bu da tromboz riskini arttırır 2) *Kalpte*: (A) Miyositis ve kardiyomiyositlerin ölümü ile sonuçlanan kardiyak kas hücrelerinin kronik inflamasyonu (B) Postural ortostatik taşikardi sendromuna yol açan afferent otonomik sinir sisteminin disfonksiyonu (C) Uzamış inflamasyon ve sellüler hasar fibroblastları uyararak fibrozise yol açan ekstrasellüler matriks ve kollajen sekrete etmesini sağlar (D) Fibrotik değişiklikler fibromiyoblastların artması ve hücre-hücre adezyonunun azalması ile sonuçlanan desmosomal protein hasarı ile birliktedir.




**Şekil 2: COVID-19'un uzun dönem sekelleri** 3) *Santral sinir sisteminde*: (A) Uzun süren immün yanıt kronik nöron hasarına neden olan gilal hücre aktivasyonuna neden olur (B) Hiperinflamasyon ve hiperkoagülobilite trombotik olay riskini arttırır. (C) Kan beyin bariyerinin hasarı ve disregülasyon patolojik geçirgenlik ile sonuçlanır. Bunu da beyin parankiminin lökositler ve kan elemanları ile indiltrasyonu izler. (D) Beyindeki kronik inflamasyon otonomik disfonksiyona neden olur (E) Beyinde uzamış COVID etkileri bilişsel bozukluğa yol açar. 4) *PC-19 nedenli yorgunluğu açıklayan muhtemel mekanizmalar*: Santral, periferik ve psikolojik faktörler uzamış COVID'deki kronik yorgunluğa neden olabilir. Beyin ve nöromüsküler bileşkelerdeki kronik inflamasyon da yorgunluğun nedeni olabilir. Birçok psikolojik ve sosyal faktörlerin yanında, iskelet kaslarındaki sarkolemma hasarı, fibriler atrofi ve hasar da yorgunlukta rol oynayabilir.




**Şekil 3: Post-COVID-19 gelişiminde olası mekanizmalar**

## KAYNAKLAR


1. WHO Coronavirüs (COVID-19) Dashboard avaible at: https://covid19.who.int/5 April 2022.
2. Demirtürk N, Okumuş N. Türkiye'de ve dünyada aşı çalışmaları Yüksek Öğrenim Dergisi 2020;17:61-67.
3. Trougakos PI, Stamatelopoulos K, Terpos E et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. J Biomed Sci 2021; 28(1):9. doi: 10.1186/s12929-020-00703-5.
4. Puelles VG, Lütgehetmann L, Lindenmeyer MT et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020;383:590-592.
5. Ladani A, Loganathan M, Kolikonda M, Lippmann S. COVID-19 Legacy. Southern Medical Journal 2021;114(12):751-9.
6. Fernandez-Lazaro D, Sanches-Serrano N, Mielgo-Ayuso J, Garcia-Hernandez JL, Gonzalez-Bernal JJ, Seco-Calvo J.Long COVID a new derivative in the chaos of SARS-CoV-2 infection: The emergent pandemic ? J Clin Med 2021;10:5799 doi.org/10.3390/jcm10245799
7. Nune A, Durkovski V, Titman A et al. Incidence and risk factors of long COVID in the UK: a single-centre observational study. J R Coll PhysiciansEdinb 2021; 51:338-43.
8. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. Autoimmunity Reviews 2021; 20:102947.
9. Malik P, Patel K, Pinto C et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL). A systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2022; 94:253-262.
10. Marshall M. Four key questions about long COVID.Nature 2021;594:168-170.

11. Andrade BS, Siqueira S, de Assis Soares WR et al. Long-Covid and Post-Covid health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanism. Viruses 2021;13:700. doi.org/10.3390/v13040700

12. Ong SWX, Fong S-W, Young BE et al. Persistan symptoms and association with inflammatory cytokine signatures in rocevered coronavirus disease 2019 patients. OFID 2021;8:6. doi: 10.1093/ofid/ofab156.

13. Wang EY, Mao T, Klein J et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. Nature 2021; 595:283-288.

14. Nunn AVW, Guy GW, Botchway SW, Bell JD. SARS-CoV-2 and EBV; the cost of a second mitochondrial "whammy" ?Immunity & Ageing 2021;18:40.

15. Singh KK, Chaubey G, Chen JY, Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis. Am J Physiol Cell Physiol 2020; 319:258 –267. doi:10.1152/ajpcell.00224.2020.

16. Wu Y, Guo C, Tang L et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples.The Lancet Gastrohep 2020;5(5):434-5. doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2.

17. Pretorius E, Vlok M, Venter C et al. Persistent clotting protein pathology in long COVID/Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin.Cardivasc Diabetol 2021;20:172. doi: 10.1186/s12933-021-01359-7.

18. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long-covid mechanisms, risk factors and management. BMJ 2021;374:1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.

19. Stahlberg M, reistam U, Fedorowski A et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome:a distict phenotype of post-acute COVID-19 syndrome. The American Journal of Medicine 2021;134(12):1451-1456.

20. Perez- Bermejo JA, Kang S, Rockwood SJ et al. SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derivedcardiac cells reflects cytopathic features in hearts of patients with COVID-19. Sci Transl Med 2021; 13 (590): doi: 10.1126/scitranslmed.abf7872.

21. Marchiano S, Hsiang T-Y, Khanna A et al. SARS-CoV-2 infect human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, imparing electircal and mechanical function. Stem Cell Reports 2021;16:478-492.

22. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. Medicina 2021;57:418. doi: 10.3390/medicina57050418.

23. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-months neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry 2021;8:416-27.

24. Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-covid syndrome associated brain fog and chemofog:Luteolin to the rescue. Biofactors 2021;47:232-241.

25. Rogers JP, Chesney E, Oliver D et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. Lancet Psychiatry 2020;7:611-627.

26. Graham EL, Clark JR, Orban ZS et al. Persistent neurological symptoms and cognitive disfunction in non-hospitalized COVID-19 "long haulers". Ann Clin Transl Neurol 2021; 8:1073-1085.

27. Khani E, Khiali S, Beheshtirouy S, Entezari-Maleki T. Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: a comprehensive review. Eur J Pharmacol 2021; 912:174582. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174582.

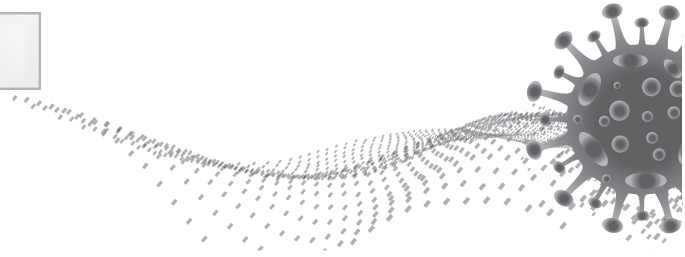
28. Brann DH, Tsukahara T,Weinreb C et al. Non-neuronel expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19–associated anosmia. Sci Adv 2020;6:eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801.

29. Li W, Li M, Ou G. COVID-19, cilia and smell. The FEBS Journal 2020; 287:3672-3676.

30. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nature Medicine 2021;27:610-615.

31. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2021;15:869-875.

18. BÖLÜM



# COVID-19 VE TANI YÖNTEMLERİ

*Gör. Dr. Ayşegül Ateş[1], Prof. Dr. Şafak Ermertcan[1]*
*1.Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir*

## 1. TARİHÇE VE ORİJİN

Günümüzde COVID-19 pandemisinin etkeni SARS-CoV-2'nin ait olduğu virus ailesi olan Coronaviruslere dair ilk vaka 1960 yılında Virolog Dr. David Tyrell tarafından İngiltere Wiltshire' de Soğuk Algınlığı Biriminde görüldü. Yapılan araştırmada gönüllülerden alınan nazal örneklerde soğuk algınlığı ile ilişkili bilinen pek çok virus tespit edildi. O gün B814 olarak isimlendirilen ve bir erkek çocuğuna ait olan numunede yapılan testler bu etkenin mikoplazma değil bir virus olduğunu ancak bu virusun Adenovirus, Enterovirus veya Rinovirus olmadığını ortaya koydu. Bu etkenin yeni tip soğuk algınlığı virusu olduğuna dair rapor 1965 yılında *British Medical Journal* (The *BMJ*) da yayınlandı.[1] Bu çalışma Coronavirusların keşfine dair atılan ilk adımdı. 1960' da tespit edilen bu yeni virus virolog Dr. June Almeida tarafından ilk defa elektron mikroskobuyla görüntülendi.[2] Dr. Almeida ve Dr.Tyrell'ın yer aldığı çalışma grubu 1968'de *Nature*' da çalışmalarına ait bulguları yayınlayarak bu yeni virus ailesine güneşin taç küresine (*Latince:corona*) benzeyen karakteristik görüntüsünden yola çıkarak Coronavirus adını verdiler.[3] 1960 yılında B814 olarak isimlendirilen, son 20 yılda üç viral salgına neden olarak pek çok global sorunu beraberinde getiren Coronaviruslar 21. yüzyılda alışkanlıklarımızı güçlü şekilde etkilemiş ve etkilemeye devam etmektedir.

Coronaviruslar (CoV), *Nidovirales* takımı, Coronavirinae alt takımı, *Coronaviridae* ailesine ait tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA viruslarıdır. Coronavirinae alt takımı *AlfaCoronavirus*ler *(α-CoV), Betacoronavirus*ler *(β-CoV), Gamacoronavirus*ler *(γ-CoV), Deltacoronavirus*ler *(δ-CoV)* olmak üzere 4 genus içerir.[4] *α-CoV* ve *β-CoV* kemirgen ve yarasalardan; *γ-CoV* ve *δ-CoV* ise kuşlardan ve kanatlılardan orijin almışlardır.[5] α-*CoV* ve *β-CoV* insanlarda enfeksiyon oluştururken, *γ-CoV* ve *δ-CoV* hayvanlarda hastalıklara neden olmaktadır. Coronavirusların türler arasındaki çapraz geçişi bazı yeni patojenik Coronavirusların ortaya çıkmasına neden olmuştur. HCoV-HKU1 (*β-CoV)*, HCoV-NL63 (*α-CoV)*, HCoV-OC43 (*β-CoV)*, HCoV-229E (*α-CoV)* insanlarda düşük patojenitelerine bağlı olarak hafif soğuk algınlığı semptomlarına sebep olup, sağlıklı immunojenik cevapları ortaya çıkartmıştır.[6] Patojenik kökenlerden şiddetli akut solunum sendromu Coronavirusu (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-SARS-CoV) ve Ortadoğu solunum sendromu Coronavirusu (Middle East Respiratory Syndrome-MERS-CoV) ciddi hastalık semptomları oluşturur.[7,8] İlk Coronavirus olgusu 1960 yılında basit bir soğuk algınlığı olarak kayıtlara geçmiştir. 2002 yılına kadar Coronaviruslar basit, ölümcül olmayan grip benzeri semptomlara

neden olan viruslar olarak görülüyordu.[9,10] Son 20 yılda *β-CoV* kaynaklı 3 ana patojenik, zoonotik kökenli salgın ortaya çıkmıştır. Bu salgınların ilki Kasım 2002 yılında Çin' in Guangdong eyaletinde ortaya çıkıp, 5 kıtaya 29 ülkeye yayılan SARS-CoV epidemisidir. Toplamda 8098 kişinin enfekte olmasına, 774 ölüme neden olan ve yaklaşık %10 mortalite ile seyreden SARS-CoV salgınının global bir çaba ile daha fazla ilerlemesi durdurulmuştur.[11] 2004 yılında SARS epidemisinin bittiğinin ilan edilmesinden yaklaşık 8 yıl sonra Haziran 2012 yılında Arap yarımadasında, Suudi Arabistan'da oldukça patojenik yeni bir virus tespit edilmiştir. Akut pnömoni ve böbrek yetmezliği sonucunda ölen erkek hastanın balgamında MERS-CoV tespit edilmiştir. [12,13] Seyahatlerle Arap yarımadası dışına da taşınan virus global sorunlara neden olmuştur. Haziran 2012'den Eylül 2019'a kadar toplam 27 ülkede 2254 doğrulanmış vaka, 851 ölüm ve % 35 mortalite oranı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından rapor edilmiştir.[14] Her iki virusun yarasalardan orijin aldığı, SARS-CoV' un ara konağının misk kedileri, MERS-CoV için ise ara konağın develer olduğu, nihai konak olan insana bu yollardan bulaştığı gösterilmiştir.[15,16]

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen bir grup pnömoni vakası tanımlandı. 7 Ocak 2020 tarihinde bu vakaların Wuhan'daki deniz ürünleri pazarıyla ilişkili olduğu duyuruldu ve deniz ürünleri pazarını ziyaret eden 9 hastadan alınan bronkoalveolar lavaj ve boğaz sürüntüsü örneklerinde yapılan hücre kültürü çalışmaları sonucunda sitopatik etkiler incelenerek Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yapıldı.[17,18] Ocak 2020 de yapılan izolasyon ve sekans çalışmaları sonucunda yarasa Coronavirusleri ile %96 oranında benzerlik gösteren yeni bir Coronavirus olduğu ortaya koyularak virus 2019 Novel-Coronavirus (2019-nCoV) olarak isimlendirildi.[19] Yapılan bazı çalışmalara istinaden virusun orijininin pangolinler olabileceği de ileri sürülmüştür.[20,21]13 Ocak 2020'de Tayland'da Wuhan seyahati yapmış bir kişide virus tespit edildi, 15 Ocak 2020'de Japonya'da Wuhan'dan gelen bir vaka bildirildi, 20 Ocak 2020'de Güney Kore' de, 23 Ocak 2020 tarihinde ABD'de ilk vaka bildirildi. 25 Ocak 2020 de Vietnam' da kendisinin Çin'e seyahat öyküsü bulunmayan ancak aile bireylerinden birinin seyahat öyküsü bulunan bir kişide 2019-nCoV tespit edildi. Bu vaka insandan insana bulaşın gösterildiği ilk vaka oldu.[22] Zincirleme şekilde pek çok ülke vakalarını raporlamaya başladı. Viral salgın Çin' in dışına yayılarak küresel bir sorun haline geldi. Şubat 2020' de DSÖ Coronavirus kaynaklı hastalık tablosuna CoronaVIrus Disease-19 (COVID-19) adını verdi.[23] Daha önce 2019-nCoV olarak adlandırılan virus Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesinin (International Committee on Taxonomy of Viruses-ICTV) *Coronaviridae* çalışma grubu (The *Coronaviridae* Study Group-CSG) tarafından SARS-CoV-2 olarak isimlendirildi.[24] 11 Mart 2020'de DSÖ genel direktörü Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus SARS-CoV-2 salgınını pandemi olarak kamuoyuna duyurmasından sonraki birkaç hafta içinde ve sonrasında virus dünya çapında binlerce, hatta milyonlarca kişinin enfekte olmasına ve ölümüne sebep oldu. Aynı zamanda küresel ekonomi ve insan alışkanlıklarında da güçlü değişikliklere sebep oldu ve olmaya devam etmektedir. Tüm genom analizi ve filogenetik incelemeler COVID-19 etkeni SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile *β-CoV*'' un aynı alt genusunda olduğunu ancak farklı atadan geldiklerini göstermiştir. [24] İsimlendirmenin SARS-CoV-2 temel alınarak yapılmasının nedeni budur. Yapılan sekans çalışmaları sonucunda SARS-CoV-2' nin yarasa coronaviruslarıyla (bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21) %88 benzerlik, SARS-CoV ve MERS-CoV ile sırasıyla %79 ve %50 benzerlik gösterdiği gösterilmiştir. Bu benzerlik oranları bize SARS-CoV-2'nin yarasalardan evrimleşmiş olabileceğini göstermekle birlikte etiyolojisinin anlaşılmasında ve pandemi yönetimi ile ilişkili iyileştirici stratejilerin oluşturulmasında yardımcı olabilmektedir. [25,26]

## 2. SARS-COV-2'NİN GENOMİK ORGANİZASYONU

SARS-CoV-2 virusu 26-32 kilobazlık (kb) genom yapısı ile bilinen RNA virusları arasında en büyük genoma sahip, zarflı, tek sarmallı, pozitif polariteli, genomik organizasyon açısından diğer CoV' larla benzerlik gösteren ve genomlarında 5'cap, 3'poly(A) eklentileri içeren bir RNA virusudur. Viral genom, virus komponentlerini kodlamaktan sorumlu farklı bölgelerden oluşmaktadır. Bu genomik bölgeler açık okuma bölgelerini (Open Reading Frames-ORFs), yüzey spike glikoproteinini (S), membranı (M), nükleokapsid proteinini (N) ve zarfı (Envelope, E) kodlayan genlerden oluşmaktadır.[27,28] Sahip olduğu 6-11 ORF ile 9680 poliprotein kodlayan genomun 5' ucunun downstream bölgesindeki (yaklaşık 20 kblık kısım) replikaz olarak adlandırılan ORF1a ve ORF1b bölümü viral genomun yaklaşık %67'sini oluşturmakla birlikte viral proteazlar tarafından 16 yapısal olmayan proteine (non-structural protein, nsp) ayrılan uzun polipeptidleri (pp1a, pp1ab) kodlamaktadır. Nsp'ler papain benzeri proteaz (nsp3), kimotripsin benzeri protez (nsp5), RNA bağımlı RNA polimeraz (nsp12), helikaz (nsp13) ve replikasyon-transkripsiyondan sorumlu diğer nsplerden oluşur ve uzun polipeptid zincirleri bu proteazlar tarafından ayrılır. [25] Diğer ORF'ler ise aksesuar proteinlerin ve yapısal proteinlerin (structural protein, np) kodlanmasından sorumludur. SARS-CoV-2 ve SARS-CoV' ların sekans incelemesi sonucunda nsp ve ORF açısından önemli bir fark görülmemiştir. Genomda 3' ucun upstream bölümündeki 10 kblık bölüm ise sp' lerin ve aksesuar proteinlerin kodlanmasından sorumlu genleri içermektedir. SARS-CoV-2 genomunda 4 major yapısal protein bulunmaktadır. Genomda 5'-3' yönünde sırasıyla yüzey spike glikoproteini (S), zarf (Envelope, E), membran (M), nükleokapsid proteini (N) şeklinde bulunurlar.[29] Bu yapısal proteinlere ek olarak ORF3a, ORF3d, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF14 ve ORF10 tarafından kodlanan dokuz aksesuar protein de bulunmaktadır.[30] Ayrıca genomun 5' ucunda viral replikasyon ve transkripsiyon için gerekli olan lider dizi ve translasyonu yapılmayan bölge (untraslated region (UTR) bulunmaktadır. 3' ucunda da bulunan UTR bölümü viral RNA' nın replike olabilmesi için gereklidir. Transkripsiyon düzenleyici sekanslar (Transcriptional regulatory sequences-TRS) yapısal ve aksesuar genlerden önce konumlanarak gen ekspresyonlarının fonksiyonel şekilde gerçekleşmesini sağlamaktadır.[31]

Membran proteini CoV'ların yapısal proteinleri içinde en çok bulunan O-glikoproteindir. Virionun iç kısmında -COOH terminali, dış kısmında ise -$NH_2$ terminali bulunur. Diğer yapısal proteinlere bağlanarak moleküler anlamda olgun virionun oluşması ve viral zarfın şeklinin belirlenmesinde rol alır. Ayrıca N proteini, ve N:RNA kompleksinin stabilizasyonunu sağlayarak viral birleşmenin tamamlanmasını sağlamaktadır. Yapısal olarak farklı aminoasitlerden meydana gelmiştir ancak farklı CoV türleri arasında M proteini yapısal olarak korunmaktadır. O-bağlı glikozilasyon gösteren α ve β-CoV' lar hariç diğerleri N-bağlı glikozilasyon gösterir. [29,32-35]

Spike glikoproteini viral yüzeyde dikensi çıkıntılar şeklinde bulunan N bağlı glikozile transmembran proteinidir. Viral yüzeyde homotrimer yapıları oluşturarak alt solunum yolu hücrelerinde eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (Angiotensin Converting Enzyme-2-(ACE-2) ye bağlanmayı kolaylaştırır.[36,37] S glikoproteini konak hücrelerinde bulunan furin benzeri proteazla S1 ve S2 alt ünitelerine ayrılır. SARS-CoV-2 S1 alt ünitesi, bat-like-SARS-CoV ve SARS-CoV-1 ile ~ %70' lik sekans benzerliği gösterir. Bu sekans benzerliği SARS-CoV-2' nin SARS-CoV-1 ile aynı reseptörü kullanmasında önemli rol oynamaktadır.[38] Ayrıca S füzyon proteini yapısal olarak N-terminal domaini (NTD), reseptör bağlanma motifi (RBM), reseptör bağlanma domaini (RBD), furin kesim alanı, füzyon peptidi (FP), bağlanma domaini (connecting domain (CD)), heptad repeat domaini (HR1/2), santral heliks (CH) ve transmembran domaini (TM) içerir.[39] Virusun membrana bağımlı ACE-2 reseptörünü tanıması ve bağlanması füzyon

proteininin RBD, RBM ve NTD' sini içeren S1 alt ünitesi sayesinde gerçekleşir. S1 domaini yaklaşık 200 aminoasitlik protein alt ünitesidir. FP, CH, CD ve HR1/2 alanları ile S2 alt birimi virus ve konak hücre arasındaki entegrasyonun sağlanmasında ve füzyonda rol alır. Esas olarak S1 alt ünitesinde bulunan RBD aracılığıyla virusun konak hücreye girişi gerçekleşir. Bu aşamada konformasyonel değişiklikler yüzeydeki N-bağlı glikozile yapılar (N165, N234) aracığıyla oluşur.[40] Konformasyonel değişimdeki yapılar özellikle terapötik hedef açısından potansiyel taşımaktadır. S proteini konak immun sisteminin ana aktivatörü olmakla birlikte, endoplazmik stres yanıtının aktive olmasına da neden olmaktadır.[40-42] Nötralizan antikorların ana indükleyicisidir. Viral patogenezde aldığı önemli rol SARS-CoV-2' ye yönelik aşı ve ilaç geliştirme çalışmalarında bilim insanlarının dikkatini çekmiştir. Amraie ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada konak hücrelerdeki C tipi lektin reseptörleri olan CD209L/L-SIGN ve CD209/DSIGN' in SARS-CoV-2 girişi için alternatif reseptörler olabileceği bildirilmiştir.[43]

Zarf proteini en küçük yapısal proteindir. Viral patogenezde, virion oluşumunda ve virionun konak hücreden veziküller şeklinde çıkmasında önemli rol oynar. E proteinleri yapısal olarak amino asit bileşimi açısından farklılık gösterse de hidrofilik N ve C terminalleri, hidrofobik bölgeleri β-CoV' lar boyunca korunmuştur.[44,45]

Nükleokapsid proteini viral RNA' nın bağlanasında rol almaktadır. N proteininde meydana gelen fosforilasyon viral RNA' ya karşı afiniteyi arttıran bir durumdur. N proteini Viral RNA' ya bağlı olduğundan viral replikasyon süreci ve konaktaki hücresel süreçlerde de yer alır. Ayrıca viral genom transkripsiyonunun etkinliğini arttırmaktadır.[35,41]

## 3. SARS-COV-2'NİN PATOGENEZİ

Coronavirusun konak hücreye girişi, S proteininin konak hücrelerdeki reseptörlere bağlanması ve konak hücre proteazları tarafından bu proteinin hazırlanmasına bağlıdır. SARS-CoV-2, ACE-2 reseptörüne bağlanarak konak hücre membranına tutunur. ACE-2 reseptörü akciğer, kalp, böbrekler ve gastrointestinal sistemde bulunmaktadır. SARS-CoV-1 gibi SARS-CoV-2' nin ekstrapulmoner yayılımı ACE-2 reseptörünün doku dağılımı ile ilişkilidir. SARS-CoV-1' e kıyasla SARS-CoV-2' nin S proteininin reseptör afinitesi 10-20 kat daha fazladır.[46] Reseptöre bağlanma işleminin ardından viral membran ve konak hücre membranı arasında füzyon meydana gelir. Bağlanma sonrasında konak hücre yüzeyinde bulunan selüler tip II transmembran serin proteazları (TMPRSS2), S proteininde konformasyonel değişime yol açarak bu proteini aktive ederler.[47] S proteini için bir diğer önemli aktivatör Catepsin L (CTSL) enzimidir. CTSL, SARS-CoV-1 ve MERS-CoV' un S proteinlerinin kesiminde de rol almaktadır. CTSL viral girişin endozomal yolağında rol alır ve S proteininin alt birimlere ayrılmasına yardımcı olur. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında CTSL gen ekspresyonunda artış görülmüş ve CTSL yolağını hedeflemenin farklı bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmektedir.[48] S proteininin aktivasyonu sonucunda viral zarf proteinleri konak hücre membranına bağlanarak endozomal yol aracılığıyla virusun hücreye girişine izin verir. Virusun hücreye girişinden sonra viral RNA sitoplazmaya salınır. Virus tarafından sitoplazmaya salınan genomik materyal mRNA'dır. Bu aşamada öncelikle nsp' leri kodlayan ORF1a ve ORF1b gen bölümleri okunarak pp1a ve pp1ab poliproteinleri ribozomal çerçeve kayma prensibinde üretilir. Ayrıca nsp3 ve nsp5 bölgelerinde kodlanan papain benzeri proteaz ve kimotripsin benzeri proteazlar gibi viral proteazlar üretilir. Bu proteazlar yardımıyla pp1a ve pp1ab poliproteinleri 16 yapısal olmayan proteine bölünür. Nsp' ler virusta ve konak hücrede pek çok süreçte rol alır.[49,50] Kendi içlerinde etkileşim kurarak çift membranlı veziküller (Double Membrane Vesicle-DMV) oluştururlar. Bu veziküller aynı zamanda replikaz-transkrip-

taz kompleksi (Replicase-Transcriptase Complex-RTC) olarak da tanımlanmaktadır. Yapısal proteinlerin üretilebilmesi için genomik materyalden farklı uzunluklarda alt genomik RNA'lar (subgenomik RNA) üretilmektedir. RNA sentezinde + polariteli RNA ve subgenomik RNA üretilebilmesi için – polariteli RNA zincirleri kalıp görevi görmektedir. Subgenomik RNA'lardan oluşan yapısal-aksesuar proteinler ve genomik RNA, endoplazmik retikulum ve golgi ara kompartmanında (Endoplazmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment-ERGIC) bir araya gelir. Burada yeni virionlar oluşur. Olgun virionlar hücre yüzeyinden veziküller yoluyla salınır.[51,53]

## 4. SARS-COV-2 MUTASYONLARI VE VARYANTLARI

Pek çok canlıda olduğu gibi SARS-CoV-2 de hayatta kalmak, yaşamını sürdürebilmek, daha etkili ve güçlü çoğalıp yayılabilmek için pek çok mekanizma ve mutasyon geliştirmiştir. Mutasyonlar; daha hızlı bulaşa, daha hafif veya daha ağır hastalık tablolarına, tanı testlerinden kaçışa veya tanı testlerinde saptanamamaya, monoklonal antikor gibi bazı terapötik ajanlardan ve aşıların etkinliğinden kaçışa ve re-enfeksiyonların oluşumuna neden olabilirler.[54] Orijinal virustan (wild type) farklılık gösteren mutasyonlu virusa varyant virus denmektedir. Mutasyonlar sonucu oluşan bazı varyantlar; popülasyon içindeki hızlı yayılım, bulaş ve klinik tablolarına ilişkin belirgin kanıtlar nedeniyle küresel ölçekte dikkat çekmiştir. DSÖ ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) ulusal kurumlar ve araştırmacılarla iş birliğinde bulunarak global anlamda SARS-CoV-2 varyantlarının bulaşıcılık ve hastalık özelliklerindeki değişimi inceleyip bu durumun aşı, tanı, tedavi ve sosyal önlemlerde değişikliğe yol açıp açmadığını değerlendirmektedir. Varyantların tespit edilmesi ve bunların global etkilerinin incelenebilmesi için değerlendirme sistemi oluşturulmuştur. Bu anlamda ortaya çıkan her varyant değerlendirilip sınıflandırılmaktadır. Sınıflandırma için belirli kriterler oluşturulmuştur. Bu kriterler ayrıca riski takip etmeye de yardımcı olmaktadır. Bu sınıflandırma; dikkate alınması gereken varyantlar (Variant of Interest (VOI), endişe uyandıran varyantlar (Variant of Concern (VOC)) ve sonuçları ağır olan varyantlar (Variant of high conseguence (VOH)), izleme altındaki varyantlar (Variant Under Monitoring (VUM)) şeklindedir. VOI; Orijinal virusa göre yapısal ve davranış değişikliği gösteren veya kuşkulanılan; toplumda bulaştığı bilinen, vaka kümeleri oluşturan veya başka ülkelerde de saptanan; doğal enfeksiyon/aşılama ile sağlanan bağışıklıktan kaçmasına yardımcı olabileceğini düşündüren daha bulaşıcı olabilmesine neden olan gen değişikliklerine de sahip olabilen varyantlar olarak tanımlanmıştır. VOI olarak belirtilen varyantlar Lambda varyantı (C.37) ve Mu varyantı (B.1621) dır. VOC; bulaşıcılığı artmış veya COVID-19 epidemiyolojisini olumsuz yönde etkileyen, daha şiddetli hastalık belirtisi oluşturan veya daha yüksek virülansa sahip olan; halk sağlığı için alınan önlemlerinin etkisini azaltan ya da mevcut tanı testlerinin, aşı veya ilaçların etkinliğini azaltan varyantlar olarak tanımlanmıştır. VOC olarak belirtilen varyantlar Alfa varyant (B.1.1.7), Beta varyant (B.1.351), Gamma varyant (P.1) ve Delta varyant (B.1.617.2) tır. VOH; halk sağlığı ve alınan çeşitli tıbbi önlemlerin etkisinin azaldığı veya bir düzeyde yetersiz kaldığı; daha ciddi hastalığa ve daha fazla sayıda hastanede yatışa neden olan; aşıların, antiviral ilaçların ve monoklonal antikorların etkisiz kaldığı varyant olarak tanımlanmıştır. Bu grup için henüz tanımlanan bir varyant olmamıştır. VUM; gelecekte bir risk oluşturabileceğine dair bazı göstergelere ve virus özelliklerini etkilediğinden şüphelenilen genetik değişimlere sahip, ancak fenotipik veya epidemiyolojik etkilerine dair kanıtın belirsiz olduğu ve yeni kanıtlar oluşana kadar izleme ve değerlendirme gerektiren varyantlar olarak tanımlanmıştır. Bu grup içinde henüz tanımlanan bir varyant olmamıştır. DSÖ dikkate değer varyantları Yunan alfabesinden harflerle tanımlamıştır. Endişe verici varyantlarla ilgili bazı bilgiler aşağıda verilmiştir.[55,57]

### 4.1. D614G mutasyonu

İlk çarpıcı mutasyon olan D614G mutasyonu Wuhan' da Nisan 2020' de görülmüştür. Haziran 2020' den sonra küresel yayılım göstermiştir. Spike proteinindeki 614. rezidüdeki aspartik asitin (D) glisine (G) dönüşümü ile ortaya çıkan varyant tek amino asit değişikliğini içermektedir (D→G). Bu mutasyon ile G formu küresel anlamda daha yaygın görülmeye başlamış ve bulaşıcılığı endişe verici olmuştur.[58] Yapılan in-silico ve in-vitro çalışmalar sonucunda D614G substitüsyonunun S proteininin furin bölünme kabiliyetini ve enzimlerin proteine bağlanma afinitelerini arttırdığı, S proteininde stabilizasyon sağladığı, spike promoterları arasındaki etkileşimi daha simetrik hale getirdiği ve S protein RBD' sine daha açık bir konformasyon sağladığı raporlanmıştır.[59,60] D614G mutasyonuna üç mutasyon daha eşlik etmektedir. Bunlar; 5'UTR bölgesinin 241. pozisyonunda C→T dönüşümü; 3.307. pozisyonundaki sessiz C→T mutasyonu ve RNA bağımlı RNA polimerazda (RdRp) 14.408. pozisyonundaki bir aminoasit değişimi ile sonuçlanan C→T mutasyonudur.[61] Yapılan in-vitro çalışmalar ve hayvan deneyleri sonucunda G614 polimorfizmi taşıyan virusların D614 polimorfizmi taşıyanlara göre solunum yollarında daha yüksek virus seviyesi, ACE-2' ye artan bağlanma afinitesi, artmış replikasyon ve bulaşı beraberinde getirmiştir.[62,63]

### 4.2. Alfa Varyant (B.1.1.7)

Eylül 2020' de İngiltere'de oldukça bulaşıcı bir varyant tanımlandı.[64] Bu varyantın 3 delesyon, 14 aminoasit değişimi gibi oldukça yüksek sayıda mutasyona sahip olduğu görüldü.[65] Bu mutasyonların çoğunluğu S proteininde oluşmuştu. Spike proteininin RBD' sinde 501. lokasyondaki asparajin (N) tirozin (Y) aminoasidi ile yer değiştirmişti (N→Y). N501, ACE-2 nin 41. pozisyonundaki tirozin (Y41) ile hidrojen bağı kurarak, S proteininin reseptör ile etkileşiminde rol oynar. Mutasyon sonrası gelen tirozin rezidüleri ACE-2 deki intramoleküler tuz köprüleri ile etkileşerek ACE-2:S protein kompleksini stabilize eder. Bu yapısal değişiklikler reseptöre daha yüksek bir afinite sağlar.[66,67] P681H mutasyonu S proteininin S1-S2 arasındaki furin kesim alanında meydana gelmiştir. Bu kesim bölgesi virusun konak hücreye tutunması, füzyonu ve replikasyonu açısından oldukça önemlidir. Viral enfektivite açısından P681H mutasyonu dikkat çekicidir.[68-70] Del 69-70 mutasyonu, S1 alt domaininin N terminalinde 69. ve 70. pozisyonlarındaki histidin ve valini kodlayan 6 bazın silinmesiyle oluşmuştur. Bu mutasyon S1 alt ünitesinde allosterik değişime neden olmuştur. Bu değişim S1 ve S2 ayrılmasını kolaylaştırıp virusun enfektivitesini arttırmıştır. İn-vitro olarak gerçekleştirilen çalışmalar bu mutasyonun bir antikor kaçış mekanizması oluşturmadığı yönündedir.[71] Bu varyantın temel mutasyonu olan N501Y mutasyonu bireyler arası bulaşı %56 oranında arttırmıştır.[72] Ayrıca İngiltere'de B.1.1.7 varyantıyla enfekte bireylerde yapılan analizler sonucunda bu varyantın wild type ile karşılaştırıldığında %61 daha letal olduğu ve daha ciddi sağlık tehlikelerine neden olabileceği düşünülmüştür.[73]

### 4.3. Beta Varyant (B.1.351)

İlk kez Ekim 2020' de Güney Afrika' da görülmüştür. DSÖ tarafından bu varyant 31 Mayıs 2021' de Beta olarak tanımlanmıştır.[74] Alfa varyanttan bağımsız olarak ortaya çıkmıştır. Del69-70 mutasyonunu taşımamaktadır. ORF' den zarf proteinine kadar yapısında pek çok mutasyon taşımaktadır. Beta varyantın temel özelliği S proteinindeki RBD bölgesinde meydana gelen ve bu domainde konformasyon değişimine neden olan 3 önemli mutasyondur. Bunlar K417N, N501Y, E484K dir. Bu mutasyonlar dışında varyanta ait pek çok mutasyon vardır (L18F, D80A, D215G, L242-244del, R246I, D614G, A701V).[74,75] Gerçekleştirilen çalışmalar bu varyantın hastalığı geçirenler ve aşılama sonrasında oluşan antikorlar tarafından nötralizasyona karşı dirençli olabileceğini göstermektedir. Bu varyant terapötik etkinliği sınırlamakla birlikte ciddi hastalık tablosuna neden olmuştur.[76]

### 4.4. Gamma varyant (P1)

Kasım 2020' nin ortasında Brezilya' da tespit edilen bu varyant, S1 alt ünitesinde 3 mutasyon (K417T, N501Y, E484K) taşımaktadır.[77] Mutasyon profili açısından incelendiğinde gamma varyantının 17 substitüsyon ve 3 delesyona sahip olduğu görülmüştür. P1 varyantı B.1.1.7 ve B.1.351 ile ortak mutasyonlara sahiptir. Ancak bu mutasyonların birbirinden bağımsız ortaya çıktığı düşünülmektedir. Beta varyanta benzer olarak sahip olduğu E484K mutasyonu konvalesan plazma tedavisi alanlarda poliklonal antikorlar için engel teşkil etmiştir.[78] Daha önce COVID-19 tanısı almış bireylerde re-enfeksiyonların tekrar görülmesine neden olduğu için bu varyant riskli olarak görülmektedir. N501Y mutasyonuna bağlı olarak virusun ACE-2 afinitesi artmıştır ve yüksek bulaşıcılığa sahip olduğu düşünülmüştür. Ancak Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere diğer ülkelerde tanımlanmasına rağmen, küresel olarak baskın bir varyant haline gelmemiştir.[77]

### 4.4. Delta varyant (B.1.617.2)

Aralık 2020'de Hindistan'da ortaya çıkan delta varyantı 160' dan fazla ülkede salgının hızla yayılmasına neden olduğu için acil önlemlerin alınmasına neden olmuştur. Alfa varyant ile kıyaslandığında daha bulaşıcıdır.[79] Üst solunum yollarında uzun süreli yüksek viral yük ve tanıda yüksek viral RNA seviyesinin olduğu görülmüştür. Hospitalizasyon ve hastalık gidişatı açısından yıkıcı sonuçlar ortaya koymuştur. Delta varyant, B.1.617.1 ve B.617.3 ile benzer varyantlar olarak B.1.617 varyantının alt sınıfında kategorize edilmiştir.[80] Spike proteininde belirgin mutasyonlara (L452R, T478K, P681R, T19R, T95I, G142D, del 156, del 157, R158G, D614G, D950N) sahiptir.[81,82] In-silico araştırmalar neticesinde L452R ve T478K mutasyonlarının RBD' nin daha da pozitif yüklü bir yapı sergilemesine bu durumun da ACE-2 reseptörüne bağlanma afinitesinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Hastalık şiddeti açısından Alfa varyant ile kıyaslandığında Delta varyant, hastaneye yatışlarda 2 katlık bir artışa neden olmuştur.[83,84]

### 4.5. Omicron varyantı (B.1.1.529)

Kasım 2021' de Güney Afrika Botswana' da yüksek sayıda spike mutasyonu ile karakterize yeni bir varyant tanımlandı.[85] ORF ve nükleokapsidlerdeki mutasyona ek olarak 30 dan fazla spike protein mutasyonu mevcuttu.[86] Omicron' un bulaşıcılığı Delta'ya göre daha yüksek olmakla birlikte S371L, S373P, S375F, T478K, Q493R gibi yapısal değişikliklere neden olan mutasyonlar, bulaşıcılığın artmasının altında yatan nedenlerdendir.[87] ACE-2 reseptörü pozitif yüke sahiptir, bu mutasyonlar sonucunda RBD negatif yük potansiyelini arttırdığı için reseptör-ligand etkileşiminde afinite artmıştır.[88,89] İmmün sistemden kaçma yeteneği nedeniyle nötralizan antikorlara karşı daha az duyarlıdır, bu yüzden re-enfeksiyon oranı Omicron varyantında yüksektir. Dolayısıyla terapötik amaçla kullanılan monoklonal antikorların nötralize edici gücü büyük oranda etkilenmiştir. Omicron'un hastalık sürecindeki şiddeti ile ilgili çalışmalar hastaneye yatış ve mortalite açısından delta varyantına göre daha hafif hastalığa yol açtığını göstermiştir. Daha hafif klinik semptomların nedeni ise varyantın hücre içi replikasyonunun daha az olmasından kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür.[90] Omicron varyantının ilk defa Güney Afrika'da tanımlanmasının ardından bu varyanta ilişkin farklı altsoylar da tanımlandı. İlk tanımlanan Omicron varyantı BA.1 altsoyundandır. BA.2 altsoyu ise yaklaşık 40 mutasyon ile farklılık göstermektedir. BA.2'nin BA.1'den daha bulaşıcı olduğu öne sürülmüştür. Bu veri BA.2 nin replikasyon avantajının olmasına dayandırılmaktadır. BA.2'nin BA.1'den daha bulaşıcı olduğu ancak aşıların etkinliği açısından incelendiklerinde büyük ölçüde benzer oldukları görülmüştür. BA.1 ile enfekte olduktan sonra re-enfeksiyonun BA.2 ile gerçekleşme

durumu oldukça az olmakla birlikte, bu durum daha çok aşılanmamış kişilerde meydana gelmiştir. Bulaşıcılık, enfeksiyon gücü, aşıların etkinliği, re-enfeksiyon durumu, tanı, terapötik etki gibi farklı açılardan incelendiğinde BA.2 endişe verici bir varyant olarak tanımlanmış ancak Omicron' un alt sınıfı olarak konumlandırılması uygun görülmüştür. [91]

## 5. COVID-19'UN BULAŞ YOLLARI

SARS-CoV-2 için solunum yolu, bulaşın temelini oluşturmaktadır.[92] Bulaşın yakın mesafe içinde (1 metre) respiratuvar partiküller yoluyla olduğu bilinmektedir. Enfekte kişinin öksürme, hapşırma, konuşmasıyla respiratuvar sekresyonlardan salınan viral partiküllerin diğer kişi tarafından inhale edilmesi veya mukoz membranlar ile direkt teması sonucunda bulaş gerçekleşmektedir. Kontamine yüzeylerin majör bulaş yolu olduğu düşünülmese de enfekte bireyden virus bulaşmış nesne veya yüzeylerdeki respiratuvar sekresyonla temas eden kişinin ellerini gözüne, burnuna veya ağzına götürmesiyle dolaylı şekilde bulaş gerçekleşmiş olur. Kapalı, yeterli havalandırmaya sahip olmayan ortamlarda uzun mesafeye rağmen bulaşma potansiyeli mevcuttur. Ayrıca solunum yoluna ait damlacıkların aerosol haline gelebildiği, konuşma/öksürme/hapşırma ile 2 metreden daha fazla yatay düzlemde ilerleyebileceği bildirilmiştir.[93-96]

SARS-CoV-2 dışkı, kan, oküler salgılar, idrar ve meni dahil olmak üzere solunum ile ilişkili olmayan örneklerde de tanımlanmıştır ancak virusun bu örneklerden bulaşmadaki rolü belirsizdir. Özellikle bazı raporlarda üst solunum yollarında virus tespit edilemediğinde dışkıda SARS-CoV-2 RNA'sının saptandığı belirtilmiştir ve bazı ender vakalarda dışkıdan replikatif virusun kültürü yapılmıştır. Enfekte bir kişide semptomlar başlamadan önce ve viral RNA seviyelerinin yüksek olduğu ilk dönemde bulaştırıcılık potansiyeli oldukça yüksektir. Bu yüksek seviye 10 gün sonra azalmakta, dolayısıyla bulaş riski de azalmaktadır. Enfekte kişiden viral RNA tanımlama süreci hastanın yaşına ve hastalık ciddiyetine göre değişkenlik göstermektedir.[97-104] SARS-CoV-2' nin nasıl, ne zaman ve ne tür ortamlarda yayıldığını anlamak etkili halk sağlığı ve enfeksiyon önleme-kontrol önlemlerini geliştirmek için oldukça önemlidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu hafif hastalıktan ağır tabloya hatta ölüme kadar değişen bir solunum yolu hastalığına neden olmaktadır. Virusla enfekte bazı kişilerde hiçbir zaman semptom görülmemektedir. SARS-CoV-2'nin bulaşması enfekte kişilerin tükürük, solunum salgıları gibi enfekte materyalleriyle veya solunum damlacıklarıyla doğrudan veya dolaylı şekilde temasla gerçekleşir. Solunan hava dışarıya geri verildiğinde respiratuvar damlacıklar (>5-10 μm) buharlaşarak daha küçük mikroskobik aerosollere (5 μm) bölünür veya konuşma sonucunda aerosoller oluşabilir.[105] Virus taşıyan aerosoller duyarlı kişiler tarafından solunabilir. Burada önemli olan nokta enfeksiyon oluşumunda maruz kalınan virus dozunun önemli olmasıdır. SARS-CoV-2 için bulaş dozu bilinmemektedir.[106] Aerosol damlacıklarla ilgili laboratuvarda jet nebulizer ile yapılan çalışmada aerosol içindeki viral RNA'nın 16 saate kadar tespitinin yapılabildiği ve damlacık içinde virusun replike olma özelliğini koruduğu gösterilmiştir.[106-107] Dolaylı bulaşma açısından, ortam koşullarına bağlı olarak, RT-PCR ile canlı SARS-CoV-2 ve/veya RNA'sı yüzey ve objelerde birkaç saatten birkaç güne kadar tespit edilebilmektedir. Doğrudan cansız taşıyıcı nesneler (fomit) aracılığıyla bulaşması ile ilgili net bir rapor bulunmamaktadır. Potansiyel olarak enfeksiyöz yüzeylerle temas eden kişiler sıklıkla enfekte kişilerle de yakın temasta olduğu için bulaşın solunum yolu damlacıklarıyla mı yoksa fomitle mi ilişkili olduğu tam olarak belirlenememektedir. [106]

## 6. COVID-19 TANI YÖNTEMLERİ

COVID-19 pandemisi ile birlikte ateş ve/veya solunum yolu semptomları olan herkeste COVID-19 olasılığı düşünülmelidir. Öksürük, dispne gibi solunum yolu semptomlarının yanında boğaz ağrısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku veya tat bozuklukları, miyalji ve diyare yaygın görülen klinik belirtiler arasındadır.[108] Dünya çapındaki pandemi ve tehlikeli varyantların ortaya çıkmasından dolayı hekimlerin hastada COVID-19 ile ilgili semptomları iyi değerlendirmesi gerekmektedir. SARS-CoV-2' nin diğer viral solunum yolu enfeksiyon etkenlerinden güvenilir şekilde ayırt edilebilecek spesifik klinik özellikleri yoktur. Ancak bazı semptomlar COVID-19 şüphesini kuvvetlendirir. Örneğin tat-koku kaybı veya bazı deri lezyonları (Pernio benzeri döküntüler).[109-111]Ancak bu bulguların hiçbiri tanı amaçlı gerçekleştirilen mikrobiyoloji temelli testler yapılmadan COVID-19 tanısını kesin olarak ortaya koymaz. Ayrıca iskemik inme, kalp hasarı, karaciğer problemleri, tromboembolik olaylar ve inflamatuvar komplikasyonlar (Çocuklarda görülen MISC sendromu (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children)) dahil olmak üzere SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olabilecek ekstra-pulmoner komplikasyonlarla başvuran hastalarda da güncel olarak veya geçmişe dönük değerlendirme anlamında COVID-19 göz önünde bulundurulmalıdır. Enfeksiyon şüphesi olan ve semptom gösteren tüm hastalara mikrobiyolojik tanı testleri uygulanmadan kesin tanı koyulmamalıdır. Sınırlı personel, kaynak ve kapasite nedeniyle COVID-19 şüphesi olan tüm hastalara test uygulanmasında sorun yaşanılan durumlarda ise ulusal ve/veya yerel sağlık birimleri tarafından DSÖ' nün yayınladığı kılavuzlardan yararlanılarak test için bazı kriterler koyulabilmektedir.

### 6.1.Nükleik Asit Temelli Testler

#### 6.1.1. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

SARS-CoV-2 tanısı için en yaygın kullanılan ve altın standart olarak görülen tanı testi nükleik asit amplifikasyonuna dayanan Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) dur.[112] Yüksek duyarlılık, spesifisite, enfeksiyonun erken dönemlerinde bile yüksek özgüllükle etkeni tespit edebilmesi ve 3-5 saat gibi bir süreçte test sonucu verebilmesi tanıda temel test olarak kullanılmasının nedenlerindendir. Konvansiyonel PCR, şablon olarak bir DNA zincirinin kullanıldığı, komplementer DNA zincirinin sentezlendiği amplifikasyon işlemidir. RT-PCR yönteminde ise şablon olarak RNA dizisi kullanılır, bu RNA zincirinden komplementer DNA dizisi sentezlenir.[113] SARS-CoV-2 tanısı temelde virus için spesifik gen bölgelerinin çoğaltılarak tespit edilmesine dayanan bir prensibe sahiptir. RT-PCR ile ilgili dikkat edilmesi gereken üç konu vardır. Bunlar primer dizaynı, optimizasyon ve validasyon. Bu üç husus göz önüne alınarak diğer tanı testleriyle karşılaştırıldığında RT-PCR' ın spesifisite açısından oldukça büyük avantaja sahip olduğu ortaya çıkmaktadır. Testin gerçekleştirilmesi için kullanılacak primerlerin tasarımında dikkatli davranılması gerekmektedir. SARS-CoV-2'nin mutasyon sıklığı ve varyantların çeşitliliği göz önünde bulundurulduğunda primer dizaynında yüksek mutasyon oranına sahip bölgelerden kaçınarak genomik bilginin dikkatli şekilde kullanılması gerekmektedir.[114] ORF1a ve ORF1b gen bölümleri insan CoV' ları (HCoV) arasında en çok korunan gen bölgeleridir. RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp), helikaz (H), S, N ve E proteinlerini kodlayan gen bölgeleri RT-PCR için tercih edilebilir bölgelerdir. Hedeflenen gen bölgeleri ve nükleik asit izolasyon metotları farklı laboratuvarlar, kurumlar ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir.[115] Çin Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi ORF1ab ve N geninden primer seçimini önermektedir.[116] Alman bilim insanları RdRp, E ve N genlerinden 2 primer kullanılmasını, Amerika Birleşik Devletleri yetkilileri N genine ait üç bölgenin (N1, N2, N3) primer tasarımında kullanılmasını önermiştir.[117,118] Her ülke farklı primer ve probları kullanarak kendi protokollerini tasarlamıştır.[116] Forward ve reverse primer

seçiminde dikkat edilmesi gereken nokta ORF1ab, RdRp, N, E geni dahil olmak üzere SARS-CoV-2 genomunda korunmuş gen bölgelerinin seçilmesidir. Ayrıca RdRp ve E geninin, N genine kıyasla duyarlılık ve özgüllük açısından daha uygun olduğu gösterilmiştir.[117] RdRp, S ve N genlerinin kullanıldığı test kitlerinin duyarlılık ve özgüllükleri daha düşüktür ve diğer HCoV'lar ile çapraz reaksiyon verebilmektedir.[119] Son ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada restriksiyon enzimlerinden Tsp45I, AIUI ve EcoRI ile yapılan kesim sonrasında E geni ve RdRp gen bölgeleri hedeflenerek yapılan RT-PCR çalışmasının %100 özgüllük ve %95 duyarlılık sağladığı yayımlanmıştır.[120] SARS-CoV-2 için nükleik asit temelli amplifikasyonla tanıya gidilecekse kalifiye sağlık personeli tarafından uygun koşullarda üst solunum yollarına ait örneklerin (nazofarengeal/orofarengeal sürüntü, nazal veya nazofaringeal aspirat, balgam, bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat, 1-5 mL tükürük) alınması gerekmektedir. Uygun koşullarda alınmayan örneklerle tanıya gidilmesi yanlış sonuçların alınmasına neden olabilmektedir. [121]

RT-PCR analizi temel olarak hastadan alınan numuneden viral RNA izolasyonuyla başlar, izole edilen RNA şablon olarak kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirilir. Floresan boyalarla işaretlenmiş problar yardımıyla test sonuçları analiz edilir. Ct (cycle threshold) kavramı RT-PCR için önemlidir.[121] Ct, bir RT-PCR testindeki viral RNA' yı saptanabilir düzeye ulaştırmak için gereken döngü sayısını belirtmektedir. Ct değeri bir numunedeki viral nükleik asit düzeyini göstermektedir ve yüksek viral nükleik asit miktarıyla ters orantılıdır.[122,123] Düşük Ct değeri veren numune yüksek viral yükün habercisidir. Bu yüzden test sonucunun pozitif olarak yansımasında yeterli amplifikasyon için daha az döngüye (35-40) ihtiyaç duyar. Ct noktasına ulaşan örnekte fluoresan problar ışıma yaparak test sonucunu pozitif olarak yansıtmaktadır. Bir örneğin Ct değeri test yapıldığında eşik aralıktan daha yüksek olabilir ancak hastalık seyriyle beraber Ct değeri aralık içinde gelebilir. Bu durum klinik anlamda semptom başlangıcı ve ilerleyişini değerlendirmek anlamında faydalı olabilmektedir.[124,125] RT-PCR uygulaması yoğun iş gücü, kalifiye personel, ekipman ve zaman gerektiren bir uygulamadır. Numune sayısı, ekipman ve eğitimli personel gerekliliği, laboratuvarın işleme kapasitesi RT-PCR için oldukça önemli konulardır. RT-PCR farklı deney adımlarından meydana gelmektedir, bu durum test sonucu verme sürecinin uzamasına neden olmakla birlikte deney adımlarında hatayı da beraberinde getirmektedir.[126] Bu yüzden deney adımlarını tek basamağa indirgeyen kitler geliştirilmiştir. Kullanılacak test kitinin uygun maliyetli, hızlı sonuç alınabilecek, etkili ve spesifitesinin yüksek olması beklenmektedir. Pandemi başlangıcından beri RT-PCR için gerekli reaktiflerin ve kitlerin tedarik zincirleri, ithalat ve ihracat kısıtlamalarından etkilenmiş olmakla birlikte yüksek talebi karşılamak için güvenilirliği tartışılan ürünler üretilmeye başlanmıştır. Pozitif RT-PCR sonucu tanı için yeterlidir ve ek tanı testlerine gerek yoktur. Birçok kişi için tek bir negatif test sonucu da COVID-19 tanısını dışlamak için yeterli olsa da kişinin COVID-19 şüphesi devam ediyorsa ve enfeksiyonun doğrulanması enfeksiyon kontrolü için önemliyse testin 24 veya 48 saat sonra tekrarlanması gerekmektedir. İlk 24 saat içinde testin tekrarlanması önerilmemektedir.[127,128] RT-PCR kitlerine erişimin sınırlı olduğu, sonuçlanmasının uzun sürdüğü ortamlarda antijen testleri tanı için kullanılabilir ancak antijen testlerinin duyarlılığının amplifikasyon testlerine göre daha düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 6.1.2. İzotermal Amplifikasyon Yöntemleri

Sabit sıcaklıkta çalışılarak thermal cycler ihtiyacını ortadan kaldıran, su banyosu veya ısı bloğu ile reaksiyonların gerçekleşmesini sağlayan amplifikasyon yöntemleridir.[129] SARS-CoV-2 tanısında kullanılan farklı izotermal amplifikasyon yöntemleri aşağıda verilmiştir.

#### 6.1.2.1.Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP)

Her adımın katalizi için uygun sıcaklığın gerektiği çok aşamalı protokol gereken RT-PCR yerine 65°C gibi sabit bir sıcaklıkta inkübasyon sonucunda 20-30 dakikalık tek bir protokolle sonuç verilebilmektedir.[130] Viral RNA' dan ters transkripsiyon ile DNA sentezinin ardından 4 veya 6 primer ve yüksek sıcaklığa dayanıklı DNA polimeraz kullanılarak DNA amplifiye edilir, bu amplifikasyon süresi oldukça kısadır.[131] Amplifikasyonun istenilen düzeye ulaşıp ulaşmadığı pH indikatörleri ile gösterilmektedir.[132] 200 ve daha fazla viral RNA kopyası taşıyan örneklerde amplifikasyon eğrisi yaklaşık 15 dakika içinde verilmektedir. Normal RT-PCR' a kıyasla kısa sürede test sonucuna erişilmektedir.[133] Amerika Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (Food & Drug Administration-FDA)' nden acil kullanım onayı almış sekiz RT-LAMP test kiti bulunmaktadır. Bunların hepsinin spesifitesi %100 ve duyarlılıkları %95 in üstündedir. Reaksiyon ortamında oluşan aerosol veya kontaminasyonlar yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir.[134]

#### 6.1.2.2.Isotermal Rekombinase Polimerase Amplifikasyon (RPA)

Düşük kopya sayısını kısa sürede (7-20 dakika) saptayan izotermal amplifikasyon yöntemidir.[135] Testte polimeraz, rekombinaz ve tek sarmal bağlayan protein kullanılır. Tek bir test tüpünde, oda sıcaklığına yakın bir sıcaklıkta hızlı bir şekilde tanıya gidilmektedir. Özellikle saha analizlerinde viral tespit için kolaylıkla kullanılabilmektedir.[136,137]

#### 6.1.2.3.Nucleic Acid Sequence Based Amplification (NASBA)

Revers transkriptaz, T7 RNA polimeraz, Ribonükleaz (RNaz) ve 2 primer ile kısa sürede test sonucu vermesi açısından SARS-CoV-2 tanısında kullanılabilecek bir yöntemdir. İzotermal bir yöntem olması nedeniyle amplifikasyon için thermal cycler kullanımına gerek yoktur. [138,139]

#### 6.1.2.4.Helicase Dependent Amplification Isothermal Amplification (HDA)

DNA zincirlerinin açılması için ısıya dayanıklı helikaz enziminin kullanıldığı bu yöntemle de COVID-19 tanısına gidebilmek mümkündür.[140] Choi 2020 yılında hasta başında tanıya izin veren kağıt tabanlı biyosensör tasarımında HDA tekniğinden yararlanarak test sonucunun bu şekilde dakikalar içinde yapılabileceğini göstermiştir.[141]

#### 6.1.2.5.Transcription Mediated Amplification (TMA)

Temelde iki enzim kullanılarak (Reverse transkriptaz ve RNA polimeraz) tanıda kullanılan RNA amplifikasyonuna dayanan izotermal bir yöntemdir. SARS-CoV-2 tanısında kısa sürede sonuç verebilmektedir.[142,143]

### 6.1.3.CRISPR Temelli Tanı Sitemleri

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/ CRISPR-associated nuclease (CRISPR/Cas) sistemi arke ve bakterilerin kendilerini faj ve plazmid gibi yabancı genomik materyallere karşı korumak için oluşturdukları adaptif immun sistemdir. Tanıda bu sistemin parçası olan Cas proteinlerinden yararlanılarak patojenlerin nükleik asit temelli tanıları gerçekleştirilebilmiştir. Birçok viral veya bakteriyel etkenin tanısı için adapte edilebilen sistem COVID-19 pandemisiyle birlikte SARS-CoV-2 için geliştirilmiştir. Cas9, Cas12a, Cas12b, Cas13 efektör proteinlerinden tanıda yararlanılmaktadır. FDA tarafından acil kullanım onayı verilen iki adet CRISPR temelli tanı testi bulunmaktadır.[144]

#### 6.1.3.1.SHERLOCK Teknolojisi

Spesific High sensitivity Enzyme Reporter unLOCKing (SHERLOCK) teknolojisi CRISPR sisteminin Cas13 enzimi temelinde tanıda kullanılması için modifiye edilmiş bir sistemdir. 2017 yılında Dengue ve Zika viruslarının tanısında kullanılmak üzere geliştirilen sistem COVID-19 pandemisi ile SARS-CoV-2 için modifiye edilerek Orf1ab ve S geni özelinde tanı sağlamaktadır. Nükleik asit temelli tanımlama sağlayan SHERLOCK, numuneden RNA izolasyonu sonrasında RT-LAMP ile hedeflenilen gen bölgesinin amplifiye edilmesini ve kolorimetrik ve fluoresan sinyaller yoluyla Cas 13 aracılığıyla tanıya gidilmesini sağlar. 15-60 dakika içinde test sonucunun alınmasına olanak sağlamaktadır. SHERLOCK tanı testinin duyarlılık aralığı 10-100 kopya/µL'dir. Bu teknolojiye Mayıs 2020' de SARS-CoV-2 tanısı için FDA tarafından acil kullanım onayı verilmiştir. [145-147]

#### 6.1.3.2.DETECTR Teknolojisi

DNA Endonuclease-Targeted CRISPR Trans Reporter (DETECTR) teknolojisi hızlı, ucuz, kullanımı kolay Cas12 proteini temelinde DNA üzerinden tanıya yardımcı olan bir sistemdir. COVID-19 pandemisi ile birlikte SHERLOCK teknolojisi gibi, SARS-CoV-2 için adapte edilen sistem N ve E proteinlerini kodlayan genomik bölgeler üzerinden tanıya gitmektedir. [148,149] Numuneden viral RNA izolasyonu, N ve E gen bölgelerinin uygun primerler ile RT-LAMP yöntemiyle amplifiye edilmesi, hedef bölgelere komplementer olan crRNA' ların Cas12a proteiniyle kompleks oluşturması sonucunda ve yaklaşık 40 dakika gibi bir sürede sonuç görsel olarak okunmaktadır. Temmuz 2020' de FDA tarafında acil kullanım izni almıştır.[150,151]

Cas13 proteiniyle SARS-CoV-2 tanısında Combinatorial Arrayed Reactions for Multiplexed Evaluation of Nucleic acids (CARMEN) paneli mikroçip sistemiyle 400' den fazla örneğin eşzamanlı olarak çalışılabilmesine olanak sağlamakla birlikte SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ve MERSCoV ile ayrımını yapabilmektedir.[152] Bir diğer CRISPR temelli tanı kiti olan Prophylactic Anti-viral CRISPR huMAN (PAC-MAN) Cas13d proteiniyle SARS-CoV-2'nin N ve RdRp gen bölgelerine yönelik tanımlama sağlamaktadır.[153,154]

### 6.2.Serolojik Testler

RT-PCR tanıda altın standart olarak tercih edilse de kalifiye personel, ekipman, testin gerçekleştirilebilmesi için reaktif ve kimyasal gereksinimi, mutasyonlar sonucu test hassasiyetlerinin azalması gibi sebeplerden dolayı farklı tanı testlerine yönelim gerçekleşmiştir. COVID-19 salgını boyunca tanıya yardımcı olabilmek adına serolojik testler sıklıkla kullanılmaktadır.[155-157] Serolojik testler antijen temelli ve antikor temelli testler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.[112] Hasta başı test yapılma imkanının olması, bireylerin evde kendi kendilerine uygulayabilmeleri, kısa sürede sonuç alınabilmesi ve kolay uygulanabilmeleri serolojik testlerin avantajlarındandır. Ancak hassasiyetlerinin düşük olması ve diğer HCoV' lar ile çapraz reaksiyon verebilmeleri özgüllüklerinin de düşük olduğunu göstermektedir.[158-160] Enfeksiyon hastalıklarıyla mücadele temel olarak patojenin konağın immun yanıtını indükleme yeteneği olan patojen antijenitesine ve konağın antikor üretme tepkisi olan konak immunojenitesine bağlıdır.[161] RT-PCR' a erişilememesi, hastadan numune alınması ve numuneden viral RNA izolasyonu aşamasında viral nükleik asitin denatürasyonu, RT-PCR için gerekli primerlere erişimin sağlanamaması, mutasyonlara bağlı olarak farklı varyantların ortaya çıkması; alternatif, daha ucuz ve erişimin daha rahat olabileceği farklı yöntemlerin kullanılmasını teşvik etmektedir. Serolojik testler enfeksiyona karşı immun yanıtın tepkisini izlemenin

yanı sıra epidemiyolojik anlamda vücudun enfeksiyon sırasında ve enfeksiyon sonrası süreçte tepkilerini inceleme adına yardımcı olmaktadır. Moleküler temelli testlerde örneklerin alınması, laboratuvara taşınması, test formatları gibi bazı adımlar bu testlerin kullanımında kısıtlamalara neden olmaktadır. Serolojik testler ise temelde kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Ancak en büyük dezavantajları duyarlılıklarının düşük olmasıdır. [161,162]

#### 6.2.1.Antijen Temelli Testler

SARS-CoV-2 sahip olduğu S proteini immunojenitesi yüksek bir proteindir. S antijeninin viral nötralizasyondaki rolü ve nötralizan antikor üretimini stimüle etmesi tanıda önemli bir yer tutmaktadır.[163] Ancak yüksek mutasyon oranına sahip olması immünolojik temelli testlerin aktivitesini etkilemektedir.[161] N proteini MERS-CoV ve SARS-CoV salgınlarında prognozu izleme açısından oldukça yararlı bir belirteç olmuştur. S proteinindeki mutasyon yüksekliği S proteininin antijen testlerinde ideal bir hedef olasını sağlamıştır.[164] PCR temelli testlerle kıyaslandıklarında kolay uygulanmaları, hızlı sonuç alınmaları ve ucuz olmaları antijen testlerine büyük avantaj sağlamaktadır. Bu avantaj hızlı antijen testlerinin havalimanı, sınır noktaları gibi yerlerde tarama amaçlı kullanılabilmesine olanak tanımaktadır. Antijen testleri hem asemptomatik hem de semptomatik bireylerde nazofaringeal sekresyonlardan 15 dakika içinde sonuç verebilmektedir.[165] Nazofaringeal süruntü örnekleri dışında tükürük ve idrardan da analiz yapan antijen test kitleri mevcuttur. Test için hedeflenen viral antijenler spesifik olarak eşleniği olan antikora bağlanır ve bu bağlanma optik, manyetik, elektrokimyasal (fluoresan immunokromatografi, kemulüminesan enzim immunoassay) veya yüzey plasmon rezonans temelli tekniklerle tespit edilir.[166,167] Bu testlerin en önemli dezavantajı hassasiyetlerinin düşük olmasına bağlı olarak yanlış negatif sonuç alınabilmesidir. Viral yükün düşük olduğu örneklerde -viral yük hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, örneğin toplanma şekli gibi pek çok faktöre bağlıdır- RT-PCR' a kıyasla daha az duyarlı ve daha az güvenilirlerdir. Yapılan çalışmalar kullanımda olan 4 ticari antijen testinin duyarlılığının %16.7 ile %85 arasında değiştiğini göstermiştir.[168] Kütle spektrometre temeline dayanan SARS-CoV-2 antijen tespiti RT-PCR' a göre daha düşük viral yük içeren hasta örneklerinde tanımlama yapabilmektedir.[169] Antijen temelli serolojik testlerin tasarlanmasında önemli nokta spesifik ve hassas antijenin seçilmesi ve ona yönelik test tasarımının gerçekleştirilmesidir.

#### 6.2.2.Antikor Temelli Testler

Antikor testleri aktif virus varlığını doğrulamasalar da nükleik asit temelli testler ve antijen testleriyle kıyaslandıklarında avantajlara sahiptirler. Örneğin; solunum yoluyla ilişkili numune toplanmasının hastayı zorlamasına karşın antikor testlerinde sıklıkla kan kullanılmaktadır. Bu durum hasta açısından görece daha kolay olmakla birlikte numunenin taşınması ve saklanması sırasında viral RNA'ya göre antikorların daha stabil olmaları ve antikor testleri için Biyogüvenlik Güvenlik Düzeyi-2 şartlarını taşıyan laboratuvar gerekmemesi antikor temelli testlerin avantajları olarak görülebilmektedir.[170-173] Antikor testleri tanıda destekleyici bir rol oynarlar. Şüpheli negatif RT-PCR testi ve geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonu olan vakaların tanımlanmasında; surveyans ve epidemiyolojik değerlendirmelerde, immun tepkinin seyrinin ve derecesinin incelenmesinde; konvalesan plazma donörlerinin belirlenmesinde; terapötik antikorların ve aşıların geliştirilmesi ve değerlendirilmesinde antikor temelli testler büyük rol oynamaktadır.[174-179] Antikor temelli serolojik testler: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), kemilüminesans immünoassay (CLIA), electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA), fluorescence immunoassay (FIA), protein microçipler, biosensörler,immunofluorescence assays (IFA) ve lateral flow immunochromatographi (LFA) temeline dayanarak geliştilmektedir.[112] SARS-CoV-2' ye karşı oluşan antikorların hepsi virusun

antijenik bölgesine bağlanarak onu nötralize etmek gibi bir rol oynamaz. Nötralize edici olmayan antikorlar veya bağlanan antikorlar patojene spesifik olarak bağlanırlar ancak onların enfektivitesini nötralize etmezler. Bu tip antikorlar vücutta patojen bulunduğunu gösteren sinyal molekülleri salgılayarak immun hücrelerin patojen çevresine toplanmasını desteklerler. Nötralizan antikorlar virusun spesifik bir bölümüne bağlanarak immun hücrelere gereksinim duymadan antijenin biyolojik etkilerini nötralize etmeyi amaçlar ve patojenin hücre içine girişini engellerler.[175] Antikor temelli tanıda Spike proteininin RBD bölgesini hedefleyen IgG ve IgM antikorları önemlidir. COVID-19'un antikor temelli tanısında potansiyel belirteçlerdir. Hastalık patogenezi boyunca farklı zamanlarda ortaya çıktıkları için bu antikorların eş zamanlı analizi serolojik testlerin duyarlılığını arttırabilmektedir. Hem nötralizan antikorlar hem de bağlayıcı antikorlar tespit edilebilmektedir. IgM, enfeksiyonun erken evresinin ve akut döneminin; IgG ise mevcut veya daha önce geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir. IgA ve IgM vücutta yaklaşık 2 ay boyunca belirli seviyelerde bulunabilirken, IgG 3 aydan fazla süre boyunca serumdan tespit edilebilir.[180,181] Analiz edilen antikorlar farklı viral proteinlerle daha duyarlı ve özgül sonuç verebilmektedir. Örneğin; S proteinine yönelik antikor tespiti testin spesifitesini arttırmaktadır. Hafif semptomlar ile hastalık seyri gösteren bireylerde nükleokapsid ve RBD proteinlerine karşı oluşan antikorları incelemek daha duyarlı sonuç vermektedir. Bu nedenle farklı antijenlere karşı antikorların araştırılması; yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, yanlış negatif sonuçlardan kaçınılması ve tanı doğruluğunu arttırmak için oldukça faydalıdır.[173]

## 6.3.Tanıyı Destekleyen Yöntemler

### 6.3.1. Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Enfeksiyonun erken döneminde klinik semptomları olan ancak RT-PCR testi negatif çıkan bireylerde BT, pulmoner tutulumun saptanmasında tamamlayıcı bir tanı yöntemidir.[182] Hastalığın progresyonu ve ciddiyetine göre pulmoner tutulum semptomların başlangıcından 4 gün sonra ortaya çıkmaktadır ve klinik bulguların ikinci haftasından sonra daha belirgin hale gelmektedir.[183] COVID-19 ile meydana gelen pnömoninin en belirgin özelliği akciğerlerde konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz buzlu cam şeklinde opak alanların bulunmasıdır. Bunun yanı sıra ağırlıklı olarak alt loblarda olmak üzere multilobar tutulum görülmekle birlikte kaldırım taşı görünümü ve ters halo işareti karşılaşılan diğer BT bulgularıdır.[184] Bilgisayarlı tomografinin SARS-CoV-2 özelinde spesifitesi düşüktür. 1014 hastada yapılan bir çalışmada BT'nin %25 özgüllükle COVID-19 tanısında yer aldığı gösterilmiştir. Toraks BT incelemelerinde bazı asemptomatik ve hafif semptomatik vakalarda hiçbir anormallik saptanmamaktadır. Dolayısıyla bu da BT'nin kesin bir testten çok destekleyici bir tanı yöntemi olduğunu göstermektedir. [185]

### 6.3.2.Akciğer Grafisi

Akciğer grafisinin duyarlılığı %30-60 arasında değişmektedir. Düşük duyarlılıkta olması tanıda sadece destek olarak yer alabileceğini göstermektedir. Akciğer grafisinde buzlu cam görünümü şeklinde opasite alanları, orta ve alt alanlarda genellikle periferal tutulumlar görülebilir. Akciğer grafisinin normal olması COVID-19 tanısının göz ardı edilmesine sebep olmamalıdır. [184]

### 6.3.3.Laboratuvar Bulguları

Çin' de ilk vakanın ortaya çıkmasıyla birlikte raporlanan tablo lenfositopenidir.[186] Yapılan incelemeler sonucu kan tetkikine yansıyan tablo: lökosit, serum ferritin, total bilirubin, interlökin-6 seviyesinde artış ve lenfosit sayısında düşüşle karakterizedir.[187] Lökosit seviyesindeki artış genellikle ciddi risk altındaki

ağır hastalarda görülmektedir. Pulmoner ve miyokardiyal hasara bağlı olarak C-reaktif protein ve laktat dehidrogenez seviyesinde artış görülebilmektedir.[188] Düşük serum albümin oranları ve yüksek alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyeleri hastalığın akut evrelerinde çok sık ortaya çıkan karaciğer komplikasyonlarına işaret eder. [189,190] Bu bulguların kreatinin, pıhtılaşma belirteçleri ve kalp-kas hasar belirteçleriyle birleşmesi hastalığın çoklu organ yetmezliğine doğru ilerlediğini de gösterebilmektedir.[187] Laboratuvar bulguları tanıda tamamlayıcı bir destek sağlamaktadır. COVID-19 hastalık şiddetinin bir göstergesi olabilmektedir.[158]

## KAYNAKLAR


1. Tyrrell, D. A., Bynoe, M. L. Cultivation Of A Novel Type Of Common-Cold Virus In Organ Cultures. Br Med J. 1965;1(5448):1467–1470. https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1467
2. Almeida, J. D., Tyrrell, D. A. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. The Journal of general virology, 1967;1(2):175–178. https://doi.org/10.1099/0022-1317-1-2-175
3. Almeida, J., Berry, M., Cunningham, C., et al. Coronaviruses. Nature. 1968;220(5168):650. https://doi.org/10.1038/220650b0
4. Cui, J., Li, F., Shi, Z. L. Origin And Evolution Of Pathogenic Coronaviruses. Nature Reviews. Microbiology, 2019;17(3):181–192. https://doi.org/10.1038/S41579-018-0118-9
5. Xy, G., Wh, Y., Jh, Z., et al. Detection of alpha- and betacoronaviruses in rodents from Yunnan, China. Virol J. 2017;14(1):98. https://doi.org/10.1186/s12985-017-0766-9
6. Fehr, A. R., Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015;1282:1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
7. Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V. K., et al. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020 Apr 30:23–31. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_3.
8. Rayati Damavandi, A., Dowran, R., Al Sharif, S., Kashanchi, F., Jafari, R. Molecular variants of SARS-CoV-2: antigenic properties and current vaccine efficacy. Med Microbiol Immunol. 2022 Jun;211(2-3):79-103. https://doi.org/10.1007/s00430-022-00729-6.
9. Kumar, D., Malviya, R., Kumar, S. P. Corona Virus: A Review of COVID-19. EJMO 2020;4(1):8–25. https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.51418
10. Fehr, A. R., Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015;1282:1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
11. WHO Guidelines for the Global Surveillance of SARS Updated Recommendations, October 2004. Erişim tarihi:15 Mart 2022.
12. Song, Z., Xu, Y., Bao, L., et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. Viruses, 2019;11(1):59. https://doi.org/10.3390/v11010059
13. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N. Engl. J. Med. 2012;367:1814–1820. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721.
14. WHO Regional Office fort he Eastern Mediterranean. WHO-EM/CSR/235/E. Erişim tarihi:17 Mart 2022.
15. Guan, Y., Zheng, B.J., He, Y.Q., et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Science. 2003;302:276–278. https://doi.org/10.1126/science.1087139.
16. Azhar, E.I., El-Kafrawy S.A., Farraj, S.A., et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. N. Engl. J. Med. 2014;370:2499–2505. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401505.
17. Lu, R., Zhao, X., Li, J., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-574. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8

18. Zhu, N., Zhang, D., Wang ,W., et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-733. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017

19. Anderson, R. M., Vegvari, C., Truscott, J., Collyer, B. S. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. Lancet (London, England), 2020;396(10263), 1614–1616. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32318-7

20. Liu, P., Jiang, J. Z., Wan, X. F., et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)?. PLoS pathogens, 2020;16(5), e1008421. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008421

21. Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., Siddique, R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of advanced research, 2020;24, 91–98. https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005

22. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV):situation report. https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760

23. http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020 Erişim tarihi:17 Mart 2022.

24. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature microbiology, 5(4), 536–544. https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z

25. Chan, J. F., Kok, K., Zhu, Z., et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan, Emerging Microbes & Infections, 2020;9(1):221-236, https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902

26. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. The New England journal of medicine, 2020;382(8), 760–762. https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126

27. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. Mil Med Res. 2020;7(1):11. https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0.

28. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270–273. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7.

29. Mousavizadeh, L., Ghasemi, S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. Journal of microbiology, immunology, and infection. 2021;54(2), 159–163. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022

30. Nelson, C. W., Ardern, Z., Goldberg, T. L., et al. Dynamically evolving novel overlapping gene as a factor in the SARS-CoV-2 pandemic. eLife, 2020;9:e59633. https://doi.org/10.7554/eLife.59633

31. Wang Y., Grunewald M., Perlman S. Coronaviruses: An Updated Overview of Their Replication and Pathogenesis. Methods Mol. Biol. 2020;2203:1–29. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0900-2_1

32. Sturman L.S., Holmes K.V., Behnke J. Isolation of coronavirus envelope glycoproteins and interaction with the viral nucleocapsid. J. Virol. 1980;33:449–462. https://doi.org/10.1128/JVI.33.1.449-462.1980

33. Yadav, R., Chaudhary, J. K., Jain, N., et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. Cells. 2021 Apr 6;10(4):821. https://doi.org/10.3390/cells10040821

34. Thomas, S. The Structure of the Membrane Protein of SARS-CoV-2 Resembles the Sugar Transporter SemiSWEET. Pathogens & immunity, 2020;5(1),342–363. https://doi.org/10.20411/pai.v5i1.377

35. Astuti, I., & Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. Diabetes & metabolic syndrome, 2020;14(4),407–412. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020

36. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science (New York, N.), 2020;367(6483),1260–1263. https://doi.org/10.1126/science.abb2507

37. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-280.e8https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052.

38. Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A.T., Veesler, D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell 2020;180:1–12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058

39. Casalino, L., Gaieb, Z., Goldsmith, J. A., et al. Beyond Shielding: The Roles of Glycans in the SARS-CoV-2 Spike Protein. ACS central science, 2020;6(10),1722–1734. https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01056

40. Yadav, R., Chaudhary, J. K., Jain, N., et al.Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. Cells. 2021 Apr 6;10(4):821. https://doi.org/10.3390/cells10040821.

41. Huang Y., Yang C., Xu X.F., Xu W., Liu S.W. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: Potential antivirus drug development for COVID-19. Acta Pharmacol. Sin. 2020;41:1141–1149. https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4.

42. Aoe T. Pathological Aspects of COVID-19 as a Conformational Disease and the Use of Pharmacological Chaperones as a Potential Therapeutic Strategy. Front. Pharmacol. 2020;11:1095. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01095.

43. Amraei, R., Yin, W., Napoleon, M. A., et al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2. bioRxiv : the preprint server for biology, 2020.06.22.165803. https://doi.org/10.1101/2020.06.22.165803

44. Schoeman, D., Fielding, B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J 2019;16, 69. https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0

45. Venkatagopalan, P., Daskalova, S. M., Lopez, L. A., Dolezal, K. A., Hogue, B. G. Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. Virology. 2015;478:75–85 https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.005

46. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;367(6483):1260–1263. https://doi.org/10.1126/science.abb2507.

47. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181:1–10. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052.

48. Liu, T., Luo, S., Libby, P., Shi, G. P. Cathepsin L-selective inhibitors: A potentially promising treatment for COVID-19 patients. Pharmacol Ther. 2020 Sep;213:107587. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107587

49. Sun, L., Xing, Y., Chen, X., Zheng, Y., Yang, Y., Nichols, D.B. Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. PloS One. 2012;7(2):e30802 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030802

50. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020;92(4):418-423 https://doi.org/10.1002/jmv.25681

51. Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. Adv Virus Res. 2006;66:193–292. https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3

52. Posthuma C.C., te Velthuis A.J., Snijder E. Nidovirus RNA polymerases: complex enzymes handling exceptional RNA genomes. Virus Res. 2017;234:58–73. 10.1016/j.virusres.2017.01.023

53. Fehr A. R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015;1282:1-23 https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.

54. Hossain, M. K., Hassanzadeganroudsari, M., Apostolopoulos, V. The emergence of new strains of SARS-CoV-2. What does it mean for COVID-19 vaccines?. Expert review of vaccines, 2021;20(6), 635–638. https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1915140

55. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html Erişim tarihi:20 Mart 2022.

56. https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants Erişim tarihi:20 Mart 2022.

57. https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern Erişim tarihi:20 Mart 2022.

58. Mansbach, R. A., Chakraborty, S., Nguyen, K., Montefiori, D. C., Korber, B., Gnanakaran, S. The SARS-CoV-2 Spike variant D614G favors an open conformational state. Sci Adv. 2021;7:16. https://doi.org/10.1126/sciadv.abf3671.

59. Jackson, C. B., Zhang, L., Farzan, M., Choe, H. Functional importance of the D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein. Biochem Biophys Res Commun. 2021;538:108–115. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.11.026.

60. Zhang, L., Jackson, C. B., Mou, H., et al. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. Nat Commun. 2020;11(1):6013. https://doi.org/10.1038/s41467-020-19808-4.

61. Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S., et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. Cell. 2020;182(4):812–27.e19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043.

62. Plante, J. A., Liu, Y., Liu, J., et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. Nature, 2021;592(7852), 116–121. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3

63. Zhou, B., Thao, T., Hoffmann, D., et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. Nature, 2021;592(7852),122–127. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03361-1

64. Galloway, S. E., Paul, P., MacCannell, D. R,. et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage—United States, December 29, 2020-January 12, 2021. MMWR Morbid Mortal Weekly Rep. 2021;70(3):95–99. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2.

65. Rambaut, A., Loman, N., Pybus, O., et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations, Erişim Adresi: https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563

66. Polydorides, S., Archontis, G. Computational optimization of the SARS-CoV-2 receptor-binding-motif affinity for human ACE2. Biophys J. 2021;2021:1 https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.02.049

67. Ortuso, F., Mercatelli, D., Guzzi, P. H., Giorgi, F. M. Structural genetics of circulating variants affecting the SARS-CoV-2 spike/human ACE2 complex. J Biomol Struct Dyn. 2021;2021:1–11. https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1886175.

68. Johnson, B. A., Xie, X., Bailey, A. L., et al. Loss of furin cleavage site attenuates SARS-CoV-2 pathogenesis. Nature. 2021;591(7849):293–299. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03237-4.

69. Villoutreix, B. O., Calvez, V., Marcelin, A. G., Khatib, A. M . In Silico Investigation of the New UK (B.1.1.7) and South African (501Y.V2) SARS-CoV-2 variants with a focus at the ACE2-spike RBD interface. Int J Mol Sci. 2021;22:4. https://doi.org/10.3390/ijms22041695.

70. Christian HCI, John N, Paul EO, Idowu O (2020) Detection of SARS-CoV-2 P681H Spike Protein Variant in Nigeria 2020. Erişim adresi: https://virological.org/t/detection-of-sars-cov-2-p681h-spike-protein-variant-in-nigeria/567

71. Meng. B, Kemp, S. A., Papa, G., et al. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7. Cell reports, 35(13), 109292. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109292

72. Davies, N. G., Abbott, S., Barnard, R. C., et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Sci (N Y, NY). 2021;372(6538):3055. https://doi.org/10.1126/science.abg3055.

73. Davies, N. G., Jarvis, C. I., Edmunds, W. J., Jewell, N. P., Diaz-Ordaz, K., Keogh, R. H. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. Nature. 2021;593(7858):270–274. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1.

74. Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M., et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv. 2020;2020:5. https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640

75. Wang, Z., Schmidt, F., Weisblum, Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Nature. 2021;592(7855):616–622. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03324-6.

76. Funk, T., Pharris, A. , Spiteri, G. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B. 1.1. 7, B. 1.351 or P. 1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. Eurosurveillance. (2021) 26:2100348. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348

77. Faria, N. R., Mellan, T. A. , Whittaker, C. et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. Sci (N Y, NY). 2021;372(6544):815–821. https://doi.org/10.1126/science.abh2644.

78. Greaney, A. J., Loes, A. N., Crawford, K. H. D.,et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. Cell Host Microbe. 2021;29(3):463–76.e6 https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.003.

79. https://outbreak.info/situation-reports/delta. Erişim tarihi:22 Mart 2022.

80. https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/. Erişim tarihi:22 Mart 2022.

81. Singh, J., Rahman, S. A. , Ehtesham, N. Z., Hira, S., Hasnain, S. E. SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India. Nat Med. 2021;27(7):1131–1133. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01397-4.

82. https://covariants.org/variants/21A.Delta Erişim tarihi:22 Mart 2022

83. Pascarella, S., Ciccozzi, M., Zella, D., et al. SARS-CoV-2 B.1.617 Indian variants: are electrostatic potential changes responsible for a higher transmission rate? J Med Virol. 2021;397:952. https://doi.org/10.1002/jmv.27210

84. Twohig, K. A., Nyberg, T., Zaidi, A,, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. Lancet Infect Dis. 2021;2021:1. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8

85. www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern. Erişim tarihi:22 Mart 2022.

86. Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant: Technical brief and priority actions for Member States World Health Organization: Headquarters, Geneva, Switzerland Update #6: 21 January 2022 (updated from previous version, dated 7 January 2022)

87. Kumar, S., Thambiraja, T. S., Karuppanan, K., Subramaniam, G. Omicron and delta variant of SARS-CoV-2: a comparative computational study of spike protein. J Med Virol. 2021;2021:1. https://doi.org/10.1002/jmv.27526

88. Pascarella, S., Ciccozzi, M., Bianchi, M., Benvenuto, D., Cauda, R., Cassone, A. The electrostatic potential of the omicron variant spike is higher than in delta and delta-plus variants: a hint to higher transmissibility? J Med Virol. 2021;2021:1. https://doi.org/10.1002/jmv.27528

89. Zhang, X., Wu, S., Wu, B., et al. SARS-CoV-2 Omicron strain exhibits potent capabilities for immune evasion and viral entrance. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):430. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00852-5.

90. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, et al (2022) Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature. 602(7898):671–5. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z

91. https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/implications-emergence-spread-sars-cov-2-variants-concern-ba4-and-ba5 Erişim tarihi:22 Mart 2022.

92. Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T., Sax, P. E. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Annals of internal medicine, 2021;174(1), 69–79. https://doi.org/10.7326/M20-5008

93. Morawska, L., Milton, D. K. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020;71(9), 2311–2313. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939

94. https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-COVID-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations. Erişim tarihi:24 Mart 2022.

95. Klompas, M., Baker, M. A., Rhee, C. (2020). Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. JAMA, 2020;324(5):441-442 https://doi.org/10.1001/jama.2020.12458

96. Chagla, Z., Hota, S., Khan, S., Mertz, D., International Hospital and Community Epidemiology Group. Re: It Is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2021;73(11), e3981–e3982. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1118

97. Chen, W., Lan, Y., Yuan, X., et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. Emerging microbes & infections, 2020;9(1), 469–473. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1732837

98. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA, 2020;323(18), 1843–1844. https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786

99. Colavita, F., Lapa, D., Carletti, F., et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. Annals of internal medicine, 2020;173(3), 242–243. https://doi.org/10.7326/M20-1176

100. Cheung, K. S., Hung, I., Chan, P., Lung, K. C., Tso, E., Liu, R., Ng, Y. Y., Chu, M. Y., Chung, T., Tam, A. R., Yip, C., Leung, K. H., Fung, A. Y., Zhang, R. R., Lin, Y., Cheng, H. M., Zhang, A., To, K., Chan, K. H., Yuen, K. Y., … Leung, W. K. (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology, 159(1), 81–95. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065

101. Zheng, S., Fan, J., Yu, F., et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ (Clinical research ed.), 2020;369, m1443. https://doi.org/10.1136/bmj.m1443

102. Li, D., Jin, M., Bao, P., Zhao, W., Zhang, S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. JAMA network open, 2020;3(5), e208292. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292

103. Pham, T. D., Huang, C., Wirz, O. F., et al. SARS-CoV-2 RNAemia in a Healthy Blood Donor 40 Days After Respiratory Illness Resolution. Annals of internal medicine, 2020;173(10), 853–854. https://doi.org/10.7326/L20-0725

104. Azzolini, C., Donati, S., Premi, E., et al. SARS-CoV-2 on Ocular Surfaces in a Cohort of Patients With COVID-19 From the Lombardy Region, Italy. JAMA ophthalmology, 2021;139(9), 956–963. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5464

105. World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. Geneva: World Health Organization; 2014 Erişim tarihi: 24 Mart 2022

106. Ong SW, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MS, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA, 323(16), 1610–1612. https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227

107. Cheng, V., Wong S. C., Chen, Jç, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020;41(5):493–498. https://doi.org/10.1017/ice.2020.58

108. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html. Erişim tarihi:24 Mart 2022.

109. Tostmann, A., Bradley, J., Bousema, T., et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin, 2020;25(16),2000508. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508

110. Akinbami, L. J., Petersen, L. R., Sami, S., et al. Coronavirus Disease 2019 Symptoms and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Positivity in a Large Survey of First Responders and Healthcare Personnel, May-July 2020. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2021;73(3):e822–e825. https://doi.org/10.1093/cid/ciab080

111. Dawson, P., Rabold, E. M., Laws, R. L., et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2021;72(4): 682–685. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa799

112. Jayamohan, H., Lambert, C. J., Sant, H. J., et al. SARS-CoV-2 pandemic: a review of molecular diagnostic tools including sample collection and commercial response with associated advantages and limitations. Anal Bioanal Chem. 2021 Jan;413(1):49-71. https://doi.org/10.1007/s00216-020-02958-1.

113. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. Expert Rev Mol Diagn. 2020;20:453–454. https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437

114. Chan, J. F., Yip, C. C., To, K. K. et al. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. J Clin Microbiol. 2020; 58:e00310-20. https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20

115. Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N.., et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. ACS Nano. 2020; 14:3822-35. https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624

116. Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020; 25:2000045. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.

117. Lu, X., Wang, L., Sakthivel, S. K., et al. US CDC Real-Time Reverse Transcription PCR Panel for Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Emerg Infect Dis. 2020; 26:1654-65. https://doi.org/10.3201/eid2608.201246

118. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/pcr-and-sequencing-protocols-for-2019-ncov--national-institute-of-infectious-diseases-japan.pdf Erişim tarihi:29 Mart 2022

119. Yan, C., Cui, J., Huang, L., et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. Clin Microbiol Infect. 2020; 26:773-9. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.001

120. Park M, Won J, Choi BY, Lee CJ. Optimization of primer sets and detection protocols for SARS-CoV-2 of corona virus disease 2019 (COVID-19) using PCR and real-time PCR. Exp Mol Med. 2020; 52:963-77. https://doi.org/10.1038/s12276-020-0452-7

121. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html Erişim tarihi: 1 Nisan 2022

122. Thi, V. L. D., Herbst, K., Boerner, K. et al. A colorimetric RT-LAMP assay and LAMP-sequencing for detecting SARS-CoV-2 RNA in clinical samples. Sci. Transl. Med. 12(556), eabc7075 (2020). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc7075

123. https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/COVID-19/idsa-amp-statement.pdf Erişim tarihi: 3 Nisan 2022

124. Nutz, S., Döll, K., Karlovsky, P. Determination of the LOQ in real-time PCR by receiver operating characteristic curve analysis: application to qPCR assays for Fusarium verticillioides and F. proliferatum. Anal. Bioanal. Chem. 2011;401(2), 717–726. https://doi.org/10.1007/s00216-011-5089-x

125. Tom MR, Mina MJ. To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. Clin. Infect. Dis. 2020;71(16), 2252–2254. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa619

126. Shen M, Zhou Y, Ye J, Abdullah Al-Maskri AA, Kang Y, Zeng S, Cai S. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. J Pharm Anal. 2020;10:97–101. https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.02.010

127. https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-diagnostics/ Erişim Tarihi: 10 Nisan 2022

128. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical guidance / surveillance - and-case-definitions Erişim Tarihi: 10 Nisan 2022

129. Hong, T. C., Mai, Q. L., Cuong, D. V., et al. Development and evaluation of a novel loop-mediated isothermal amplification method for rapid detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Clin Microbiol. 2004; 42:1956-61. https://doi.org/10.1128/JCM.42.5.1956-1961.2004

130. Huang, W. E., Lim, B., Hsu, C. C. et al. RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. Microb. Biotechnol. 2020;13(4), 950–961 (2020). https://doi.org/10.1111/1751-7915.13586

131. Notomi, T., Okayama, H., Masubuchi, H., et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. Nucleic Acids Res. 2000;28:E63. https://doi.org/10.1093/nar/28.12.e63.

132. Tanner, N. A., Zhang, Y., Evans, T. C. Visual detection of isothermal nucleic acid amplification using pH-sensitive dyes. Biotechniques. 2015;58:59–68. https://doi.org/10.2144/000114253

133. Lu, R., Wu, X., Wan, Z., Li, Y., Jin, X., Zhang, C. A. Novel Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of SARS-CoV-2. Int J Mol Sci. 2020;21(8):2826. https://doi.org/10.3390/ijms21082826

134. Zhang, Y., Garner R., Salehi, S., Rocca, M., Duncan, D. Molecular and antigen tests, and sample types for diagnosis of COVID-19: a review. Future Virol. 2022 https://doi.org/10.2217/fvl-2021-0256.

135. Li, J., Macdonald, J., von Stetten, F. Review: a comprehensive summary of a decade development of the recombinase polymerase amplification. Analyst. 2018; 144:31-67. https://doi.org/10.1039/C8AN01621F

136. Behrmann, O,. Bachmann, I., Spiegel, M., et al. Rapid detection of SARS-CoV-2 by low volume real-time single tube reverse transcription recombinase polymerase amplification using an exo probe with an internally linked quencher (exo-IQ). Clin Chem. 2020; 66:1047-54. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa116

137. Hønsvall, B. K., Robertson, L. J. From research lab to standard environmental analysis tool: Will NASBA make the leap? Water Res. 2017; 109:389-97. https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.11.052

138. Deiman, B., van Aarle, P., Sillekens, P. Characteristics and applications of nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). Mol Biotechnol. 2002; 20:163-79. https://doi.org/10.1385/MB:20:2:163

139. Tarhan G. Enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan nükleik asit amplifikasyon yöntemleri. Güncel gastroenteroloji. 2002;6(3):177:183

140. Vincent, M., Xu, Y., Kong, H. Helicase-dependent isothermal DNA amplification. EMBO Rep. 2004; 5:795-800. https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400200.

141. Choi, R. J. Development of Point-of-Care Biosensors for COVID-19. Front Chem. 2020; 8:517. https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00517.

142. Gill P, Ghaemi A. Nucleic acid isothermal amplification technologies: a review. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2008; 27:224-43. https://doi.org/10.1080/15257770701845204

143. Gorzalski, A. J., Tian, H., Laverdure, C., et al. High-Throughput Transcription-mediated amplification on the Hologic Panther is a highly sensitive method of detection for SARS-CoV-2. J Clin Virol. 2020; 129:104501. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104501

144. Temel, A., Ateş, A., Eraç, B. COVID-19 Pandemisinde Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(2):99-108 https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.47550

145. Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Kellner, M. J., Joung, J., Collins, J. J., Zhang, F. Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a and Csm6. Science. 2018;360:439–444. https://doi.org/10.1126/science.aaq0179.

146. https://www.fda.gov/media/137747/download Erişim tarihi: 12/04/2022

147. Zhang, F., Abudayyeh, O. O., Gootenberg, J. S. A protocol for detection of COVID-19 using CRISPR diagnostics. https://www.broadinstitute.org/files/publications/special/COVID-19%20detection%20(updated).pdf Erişim tarihi: 12/04/2022

148. Broughton, J.P., Deng, X., Yu, G., et al. Rapid Detection of 2019 Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Using a CRISPR-Based DETECTR Lateral Flow Assay. medRxiv Prepr. Serv. Health Sci. 2020 https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032334.

149. Mustafa, M.I., Makhawi, A. M., Kraft, C.S. SHERLOCK and DETECTR: CRISPR-Cas Systems as Potential Rapid Diagnostic Tools for Emerging Infectious Diseases. J. Clin. Microbiol. 2021;59:e00745-20. https://doi.org/10.1128/JCM.00745-20.

150. Broughton ,J. P., Deng X., Yu G., et al. CRISPR–Cas12-Based Detection of SARS-CoV-2. Nat. Biotechnol. 2020;38:870–874. https://doi.org/10.1038/s41587-020-0513-4.

151. https://www.fda.gov/media/139934/download Erişim tarihi: 21/04/2022

152. Metsky, H. C, Freije, C. A., Kosoko-Thoroddsen, T. F., Sabeti, P. C., Myhrvold, C. CRISPR-based surveillance for COVID19 using genomically-comprehensive machine learning design. bioRxiv. 2020.02.26.967026. https://doi.org/10.1101/2020.02.26.967026

153. Abbott, T. R., Dhamdhere, G., Liu, Y., et al. Development of CRISPR as an Antiviral Strategy to Combat SARS-CoV-2 and Influenza. Cell. 2020; 181:865-76. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.020

154. Davies, K., Barrangou, R.. COVID-19 and the CRISPR Community Response. CRISPR J. 2020; 3:66-7. https://doi.org/10.1089/crispr.2020.29092.rba

155. Li, C., Zhao, C., Bao, J., Tang, B., Wang, Y., Gu, B. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19) Clin Chim Acta. 2020;510:35–46. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.045.

156. Tang, M. S., Hock, K. G., Logsdon, N. M., Hayes, J. E. Gronowski AM, Anderson NW, Farnsworth CW. Clinical Performance of Two SARS-CoV-2 Serologic Assays. Clin Chem. 2020;66:1055–1062. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa120

157. Long, Q. X., Tang, X. J., Shi, Q. L., et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med. 2020;26:1200–1204. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6

158. Luz, M. S., da Silva Júnior, R. T., Santos de Santana, G. A., et al. Molecular and serology methods in the diagnosis of COVID-19: An overview. World J Methodol. 2022 May 20;12(3):83-91. https://doi.org/10.5662/wjm.v12.i3.83

159. Li, C., Zhao, C., Bao, J., Tang, B., Wang, Y., Gu, B. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19) Clin Chim Acta. 2020;510:35–46. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.045

160. Nicol, T., Lefeuvre, C., Serri, O., et al. Assessment of SARS-CoV-2 serological tests for the diagnosis of COVID-19 through the evaluation of three immunoassays: Two automated immunoassays (Euroimmun and Abbott) and one rapid lateral flow immunoassay (NG Biotech) J Clin Virol. 2020;129:104511. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104511

161. Asghar R, Rasheed M, Ul Hassan J, Rafique M, Khan M, Deng Y. Advancements in Testing Strategies for COVID-19. Biosensors (Basel). 2022 Jun 13;12(6):410. https://doi.org/10.3390/bios12060410..

162. Paradiso, A.V., De Summa, S., Loconsole, D., et al. Rapid Serological Assays and SARS-CoV-2 Real-Time Polymerase Chain Reaction Assays for the Detection of SARS-CoV-2: Comparative Study. J. Med. Internet. Res. 2020;22:e19152. https://doi.org/10.2196/19152.

163. Robson, B. COVID-19 Coronavirus Spike Protein Analysis for Synthetic Vaccines, a Peptidomimetic Antagonist, and Therapeutic Drugs, and Analysis of a Proposed Achilles' Heel Conserved Region to Minimize Probability of Escape Mutations and Drug Resistance. Comput. Biol. Med. 2020;121:103749. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.103749.

164. Jalkanen, P., Pasternack, A., Maljanen, S., et al. A Combination of N and S Antigens With IgA and IgG Measurement Strengthens the Accuracy of SARS-CoV-2 Serodiagnostics. J. Infect. Dis. 2021;224:218–228. https://doi.org/10.1093/infdis/jiab222.

165. Scohy, A., Anantharajah, A., Bodéus, M., Kabamba-Mukadi, B., Verroken, A., Rodriguez-Villalobos, H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. J Clin Virol. 2020;129:104455. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104455

166. Poschenrieder, A., Thaler, M., Junker, R., Luppa, P. B. Recent advances in immunodiagnostics based on biosensor technologies—from central laboratory to the point of care. Anal Bioanal Chem. 2019;411:7607–7621. https://doi.org/10.1007/s00216-019-01915-x.

167. Nagura-Ikeda, M., Imai, K., Tabata, S., et al. Clinical evaluation of self-collected saliva by quantitative reverse transcription-PCR (RT-qPCR), direct RT-qPCR, reverse transcription–loop-mediated isothermal amplification, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. J Clin Microbiol. 2020;58:e01438–e01420. https://doi.org/10.1128/JCM.01438-20.

168. Weitzel, T., Legarraga, P., Iruretagoyena, M., et al. Head-to-head comparison of four antigen-based rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. Biorxiv. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.05.27.119255.

169. Singh P., Chakraborty R., Marwal R., et al. A Rapid and Sensitive Method to Detect SARS-CoV-2 Virus Using Targeted-Mass Spectrometry. J. Proteins Proteomics. 2020;11:159–165. https://doi.org/10.1007/s42485-020-00044-9.

170. Younes, N., Al-Sadeq D, W. Al-Jighefee, H., et al. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. Viruses 2020, 12, 582. https://doi.org/10.3390/v12060582.

171. Xiao, S. Y. Wu, Y. J. Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. J. Med. Virol. 2020, 92, 464–467. https://doi.org/10.1002/jmv.25702.

172. Randad, P. R. Pisanic, N. Kruczynski K. et al. Laeyendecker O.; et al. COVID-19 serology at population scale: SARS-CoV-2-specific antibody responses in saliva. J. Clin. Microbiol. 2020, https://doi.org/10.1128/JCM.02204-20.

173. Liu, G., Rusling, J. F. COVID-19 Antibody Tests and Their Limitations. ACS Sens. 2021 Mar 26;6(3):593-612. https://doi.org/10.1021/acssensors.0c02621.

174. Bohn, M. K., Lippi, G., Horvath A. et al. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. Clin. Chem. Lab. Med. 2020, 58, https://doi.org/1037–1052. 10.1515/cclm-2020-0722.

175. Carter, L. J. Garner, L. V., Smoot J. W., et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. ACS Cent. Sci. 2020, 6, 591–605. https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00501.

176. Eckerle, I., Meyer, B. SARS-CoV-2 seroprevalence in COVID-19 hotspots. Lancet 2020, 396, 514–515. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31482-3

177. Atyeo, C., Fischinger, S., Zohar, T., et al. Distinct Early Serological Signatures Track with SARS-CoV-2 Survival. Immunity 2020, 53, 524–532. e4. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.020.

178. Marovich, M., Mascola, J. R., Cohen, M. S. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. JAMA 2020, 324, 131–132. https://doi.org/10.1001/jama.2020.10245

179. Yong, S. E. F., Anderson, D. E., Wei, W. E. et al. Connecting clusters of COVID-19: an epidemiological and serological investigation. Lancet Infect. Dis. 2020, 20, 809–815. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30273-5.

180. Isho, B., Abe, K. T., Zuo M. et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. Sci. Immunol. 2020, 5, eabe5511. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe5511

181. Seow, J., Graham, C., Merrick, B., et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. Nat. Microbiol. 2020, 5, 1598–1607. https://doi.org/10.1038/s41564-020-00813-8.

182. Manigandan, S., Wu, M. T., Ponnusamy, V. K., Raghavendra, V. B., Pugazhendhi, A., Brindhadevi, K. A. systematic review on recent trends in transmission, diagnosis, prevention and imaging features of COVID-19. Process Biochem. 2020;98:233–240 https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.08.016

183. Salehi, S., Abedi, A., Balakrishnan, S., Gholamrezanezhad, A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol. 2020;215:87–93 https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034

184. Cömer Şenel, S., Kıral, N. COVID-19 Pnömonisinin Radyolojik Bulguları. South. Clin. Ist. Euras. 2020;31(Suppl):16-22 https://doi.org/10.14744/scie.2020.96158

185. Ai, T., Yang, Z., Hou, H., et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020;296:E32–E40. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642

186. Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

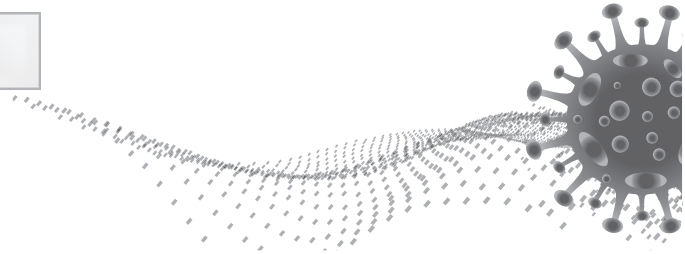
187. Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., Lippi, G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2020;58:1021–1028. https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369

188. Wang, Z., Yang, B., Li, Q., Wen, L., Zhang, R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71:769–777. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272

189. Zhang, C., Shi, L., Wang, F. S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5:428–430. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1

190. Wan, S., Xiang, Y., Fang, W., et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. J Med Virol. 2020;92:797–806. https://doi.org/10.1002/jmv.25783

19. BÖLÜM



# COVID-19 DÖNEMİNDE AKIL SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI: ARTAN TOPLUMSAL VE KİŞİSEL RİSK FAKTÖRLERİ

*Doç. Dr. Yılmaz Yıldırım*[1]

*1.University of Rochester Medical Center School of Medicine, Department of Psychiatry, Rochester, USA*

## 1. GİRİŞ

Bu bölümde COVID-19 pandemisinin akıl sağlına ve hastalıklarına etkilerini incelemeye çalışacağız. Önce kısaca tarihteki pandemilere göz attıktan sonra Engels'in biopsikososyal modelini kullanarak pandeminin kişi ve toplum üzerinde oluşturduğu rikslere bakmaya çalışacağız. En sonunda da dünyada ve ülkemizde pandemi dönemindeki akıl hastalıklarında gözlemlenen değişimleri değişik yaş gruplarında ve sağlık çalışanlardaki etkisine bakmaya çalışacağız.

Tarih boyunca halk sağlığını derinden etkileyen pandemiler hem kişiler hemde toplumlar üzerinde yıkıcı hasarlar yaparak milyonlarca insanın ölümüne neden oldukları gibi toplumsal yaşamı ve faaliyetlerinide her yönüyle etkilemişlerdir. Pandemiler bir yandan sosyal, ekonomik, politik ve hayatın diğer alanlarında kaos yaratırken öte yandan başta tıp olmak üzere birçok bilimsel yeni buluşlara ve değişimlere neden olmuşlardır. Tarihte ilk yazılı pandemi kayıtlarına Mısır'da rastlanmıştır.[1] İlk ve Orta çağlarda veba pandemileri birçok toplum için yıkıcı olmuştur.[1] En ölümcül veba pandemisi olan *Siyah* Ölüm'de *(Black Death),* 50 yıllık bir sürede yaklaşık olarak 150 milyon insan yaşamını kaybetmiştir. Bazı araştırmacılar Avrupa nüfusunun yaklaşık yüzde altmışının yaşamını kaybettiğini düşünmektedir.[2] 1918- 1920 yillari arasında görülen İspanyol gribi (Spanish Flu) %10-%20 arasındaki ölüm hız ile 50 milyondan fazla insanın ölümüne neden olmuştur.[3] İlk vakası 1981'de Amerika Birlesik Devletleri'nde tanımlanan *HIV/AIDS* pandemisi dünyanin bütün bölgelerine yayılmış olup milyonlarca insanı etkilemiştir.[4] Dünya Sağlık Örgütü'nün istatistiklerine göre pandeminin başlangıcından itibaren yaklaşık 79,3 milyon (55.9-110 milyon ) insan HIV ile enfekte olup 36,3 milyon (27,2-46,8 milyon) insan hayatını kaybetmiştir. 2020 yılında 37,7 milyon (30,2-45,1 milyon) insanın *HIV* ile yaşadığı tahmin edilmektedir.[5] 2003'te *SARS* salgını etkisini 29 ülkede göstermiş ve 774 kişi hayatını kaybetmiştir.[6] Daha sonra dünyanın değişik yerlerinde *Domuz Gribi (Swine Flu)* (2009-2010), *Ebola* (2015-2016) ve *ZIKA* (2015-2016) endemileri görülmüş fakat etkileri belli bölgelerle sınırlı kalmıştır.[1]

2015'de Dünya Sağlik Örgütü gelecekteki pandemilere hazırlıklı olmak için varsayıma dayalı öncelikli hastalıklar *(Blueprint Priority Disease)* adı altında olası patojenleri içeren kısa bir liste ile beraber neler yapılmasını öneren bir taslak hazırladı. Pandemiye neden olacak patojen *Hastalık X (Disease X)* olarak adlandırıldı. Buna göre pandemiye neden olacak *Hastalık X* patojenin daha önceden bilinmediği farze-

diliyor ve pandemi toplumlarda ciddi hasarlar meydana getiriyor. Bu çalışma taslağında amaç, ilerde pandemiye neden olabilecek muhtemel patojenler hakkında araştırmaları artırmakla beraber, herhangi bir pandemide sistemin manevra kabiliyetini artırarak daha hızlı ve etkili bir yanıt vermenin altyapısını hazırlamaktı. Bu taslakta pandemiye neden olabilecek birçok patojen sayılmakla beraber, 7 öncelikli patojeni içeren bir liste vardı. Bu listede *Corona virüs ailesi* üçüncü sıradakı tehdit olarak yer almıştır.[7] Bazı uzmanlar COVID-19'un patolojisi ve yarattığı etkiler nedeniyle ile *Hastalık X* kriterlerini içeren ilk pandemi olduğunu savunmaktadır.[8]

## 2. COVID-19 PANDEMİSİ

İlk COVID-19 vakaları Aralik 2019'de Çin'in Wuhan Eyaleti'nde tespit edildikten sonra Ocak 2020'den itibaren bütün dünyaya yayılmaya başladı.[9,10] COVID-19 büyük bir halk sağlığı problemi olmanın yanında bütün dünyada günlük yaşamı her yönüyle etkiledi. COVID-19'un etkisi bu yazı yazıldığı zamanda azalmış olmakla beraber devam etmektedir. Bu dönemde, COVID-19 toplumsal bazda devletlerin siyasal, ekonomik, sosyal ve kültürel politikalarını etkilerken kişiler bazında insanların sağlıklarını, ekonomik durumlarını, sosyal etkileşimlerini, eğitimlerini vb. kontrol eden en önemli unsur oldu. Bu makale yazılırken, istatistiklere göre tüm dünyada *504.792.179* COVID-19 vakası tespit edilmiş olup *6.223.068* kişi hayatını kaybetmiştir.[11] Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de İstanbul'da tespit edilmiş olup, COVID-19'a bağlı ilk ölüm 16 Mart 2020'de kayıt altına alınmıştır.[12] Türkiye bu yazı yazıldıgı anda vaka sayısında dünyada 10. olarak sıralanmıştır. Bu yazı yazıldığı zaman ülkemizde simdiye kadar *14.994.937 vaka* tespit edilmiş olup *98.568* insanımız COVID-19'dan dolayı hayatını kaybetmiştir.[11]
COVID-19 pandemisi DSÖ'nün tanımlamasına göre hem bir doğal felaket hemde acil bir halk sağlığı problemi kriterlerine uymaktadır.[13] Bu tanımlamaya göre felaket/olağanüstü durum toplumun alt yapısını ve normal işleyişini bozan yeni koşullar olarak tanımlanmakta olup, toplumların böylesi zor dönemlerde yardım almadan kendilerine yetemeyecekleri öngörülmektedir. Acil halk sağlığı problemleri de insan sağlığını tehdit eden yeni bioterörism, epidemi, pandemi, öldürücü organizmalar ve biolojik toksinler olarak tanımlanmaktadır.[13] COVID-19 solunum sisteminin yanısıra vücudun diğer sistemlerindede ciddi hasarlar oluşturabilmektedir. Trombotik komplikasyonlar, miyokardit ve aritmiler, akut koroner semptomları, akut böbrek yetmezliği, gastrointestinal problemler, hepatosellüler travama, nörolojik bozukluklar, oküler patojiler ve dermatolojik komplikasyonlar bunlara örnek olarak verilebilir.[14]

## 3. AKIL SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI: BİOPSİKOSOSYAL MODEL

COVID-19 pandemisi hem direkt olarak insan sağlığına oluşturduğu ölümcül tehdit hem de toplumsal işlevi bozmakla bireylerin ve toplumların akıl sağlıklarını ve akıl hastalıklarını da derinden etkilemiştir. Yazının bundan sonraki bölümünde COVID-19'un akıl sağlığına etkilerini ele alacağız. Bunun için mevcut olan literatüre bakarak COVID-19'un hem Türkiye'de hemde diğer toplumlardaki akıl sağlığına ve hastalıklarına etkilerine bakmaya calişacağız. Ancak konu sadece bir bölüme sığmayacağı kadar geniş olduğu için en yaygın hastalıklar ele alınacaktır. COVID-19'un akıl sağlığı ve akıl hastalıklarına etkisini incelerken *Engels'in Biopsikososyal (Biopsychosocial)* modelini kullanmaya çalışacağız. *Dr. Engels* 1977'teki tarihsel makalesinde tıpta biomedikal modelin yetersizliğini tartışmış ve 'sağlık' ile 'hastalık' durumlarında biyolojik faktörlerin yanında psikolojik ve sosyal faktörlerin önemine dikkat çekmiştir.[15] Bu modeli kullanmak tanı ve tedavide önemli olduğu kadar, akıl sağlığını korumak ve akıl hastalıklarını önlemek için yapılacak politikalarda da çok önemli bir yol gösterici olabilir. Aşağıdaki tabloda normal koşullarda akıl hastalıkları için mevcut olan risk faktörleri ile beraber COVID-19 döneminde artan yeni riskler özetlenmeye çalışılmıştır. Şimdi kısaca bu risk faktörlerinin toplum ve kişilerin akıl sağlıklarının üzerindeki önemini gözden geçirmeye çalışalım.

## TABLO 1: BİOPSİKOSOSYAL MODEL İLE COVID-19 DÖNEMİNDE RİSK TANIMLANMASI

| | BİYOLOJİK RİSKLER | PSİKOLOJİK RİSKLER | SOSYO-EKONOMİK RİSKLER |
|---|---|---|---|
| **MEVCUT RİSKLER** | ■ Cinsiyet<br>■ Genetik risk<br>■ Bilişsel ve gelişimsel problemler<br>■ Mevcut akıl hastalıklarl<br>■ Kronik sağlık problemleri<br>■ Kafa travması<br>■ Psikotropik ilaçlara yanıt<br>■ Madde bağımlılığı | ■ Psikolojik travma hikâyesi<br>■ Mizaç (Temperament)<br>■ Kendine güven (Self-Confidence)<br>■ Sosyal ilişkiler kabiliyeti (social skills)<br>■ Sorun çözme kabiliyeti (coping skills)<br>■ Kişilik tipi (Personality type)<br>■ Madde bağımlılığı | ■ Eğitim durumu<br>■ Ekonomik istikrar<br>■ Sosyal ilişkiler ve toplumsal destek<br>■ İstihdam<br>■ Konut sorunu<br>■ Toplumsal şiddet<br>■ Sağlık hizmetlerine<br>■ ulaşım<br>■ Madde bağımlılığı |
| **COVID-19 İLE ARTAN RİSKLER** | ■ COVID-19 enfeksiyonu<br>■ İnvaziv tıbbi girişimler<br>■ Artan uykusuzluk<br>■ Beslenme problemleri<br>■ Fiziksel aktivite kısıtlanması<br>■ Gün ışığından yararlanamama<br>■ Yeni başlayan yada artan madde kullanımı | ■ Artan kaygı<br>■ Artan üzüntü<br>■ Artan yanlızlık duygusu<br>■ Umutsuzluk/Karamsarlik<br>■ Haz alamama<br>■ Azalan güdülenim/ motivasyon<br>■ Yeni psikolojik travmalar<br>■ Yeni başlayan yada artan madde kullanımı | ■ Sağlık hizmetlerine<br>■ ulaşmada artan engeller<br>■ Kısıtlı sosyal ilişkiler<br>■ İş kaybı<br>■ Gelir azalması<br>■ Barınma sorunları<br>■ Beslenme sorunları<br>■ Artan aile içi problemler<br>■ Eğitim sorunları<br>■ Ulaşım problemleri<br>■ Yeni başlayan yada artan madde kullanımı |

### 3.1 Biyolojik risk faktörleri

Birçok bilimsel çalışma akıl sağlığının ve hastalıklarının kişinin genetik yapısı ile yakın ilişkisini ortaya koymuştur. Örneğin genel anksiyete bozukluğunda vakaların etyolojisinde risklerin üçte biri direkt olarak genetik yapıdan gelmektedir. Benzer olarak, ailesinde depresyon hikâyesi olan bireylerde depresyon riski ailesinde depresyon hikâyesi olmayan bireylere göre iki ile dört kat artış göstermektedir.[16]

Fakat monozigotik ikizlerin depresyona yakalanmalarındaki %50 lik farklılık, genetik yapının yanısıra çevresel faktörlerin önemini de göstermektedir.[17] Epidemiyolojik çalışmalar genetik yapı ile olumsuz çevresel faktörlerin/olayların depresyon riskini artırdığını göstermiştir.[18] Epigenetik araştırmalar çevresel etkenlerin, histonun asetilasyon ve metilasyon mekanizmaları ile genlerin yapısı üzerinde değiştirici etkiler yaptığını; bu etkilerin depresyona bağlı davranışları, antidepresantların etki mekanizmalarını ve depresyona karşı direnci etkilediğini hem hayvan modellerinde hemde postmortem insan beyninde göstermiştir.[17] Madde bağımlılığında ve şizofrenide de benzer bulgular elde edilmiştir.[19,20] COVID-19 gibi hayatın her alanını etkileyen durumlarda oluşan stresli durumun özellikle genetik olarak riski olan bireylerde daha yüksek oranlarda akıl hastalıklarına yol açması beklenen bir durumdur. Enfeksiyonun yarat-

tığı kaygı, umutsuzluk gibi duyguların yanında artan uyku bozuklukları, fiziksel aktivitede kısıtlılık, gün ışığından yararlanamama, beslenme problemleri kişilerin ve toplumların akıl sağlığı risklerini yükselterek normalden daha yüksek akıl hastalıkları hızlarına neden olabilir.

*Biyolojik riskler* arasında COVID-19 nedeni ile cinsiyetin ve kronik sağlık problemlerin etkileri akıl sağlığını etkileyen önemli risk faktörleri olarak sayılabilirler. Depresyon ve kaygı kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür.[21] Salgın döneminde artan ev içi sorumluluklar, artan kaygı, karşılaşalabilecek travmalar ve artan sosyo-ekonomik problemler kadınları erkeklere oranla daha fazla etkileyebilir ve daha sık akıl hastalıklarına neden olabilir. Kronik hastalığı olan insanlarda kızgınlık, umutsuzluk, pişmanlık gibi olumsuz duygular yaygın olabilir. Bu hastaların yaklaşik üçte birinin aynı zamanda depresyonda oldukları tahmin edilmektedir.[22] COVID-19 nedeni ile değişen yaşam koşulları, günlük ihtiyaçlarını karşılayamama, sağlık hizmetlerine ulaşmadaki zorluklar bu durumdaki insanların akıl sağlıklarına büyük bir tehdit oluşturdukları gibi, mevcut olan akıl hastalıklarının tedavisinde de daha karmaşık ve tehlikeli durumlar yaratabilir.

### 3.2 Psikolojik risk faktörleri

Psikolojik risk faktörleri, akıl sağlığı ve akıl hastalıklarında çok geniş bir alanı kapsadığı icin burada sadece yaşanılan travmaların yaratabileceği etkileri ve COVID-19 ile oluşan/oluşabilecek diğer bazı psikolojik risk faktörlerini tartışmaya çalışacağız.

İnsanlar travmaya şiddet olaylarında, kazalarda, çeşitli nedenlerle yaralanmalarda, ölüme yol açabilecek durumlarda, cinsel saldırılarda vb. dolayı maruz kalabilirler. Bazen insanlar travmatik olayın direkt nesneleridir. Bazen ise travmatik olayın olduğu yerde bulundukları için diğer insanlarin yaşadıkları olayın şahidi olabilirler. Yada aile bireylerinin veya yakın arkadaşlarının travmatik bir olayda mağdur olduklarını öğrenmiş olabilirler. Acil servislerde çalişanlarda yada polislerde olduğu gibi sürekli benzer sarsıcı olayları yaşayabilirler. Yazılı veya görsel medya da sürekli bu tip travmatik haberlere maruz kalabilirler.[16] Travmatik olaylara insanlar değişik reaksiyonlar verebilirler. Bazı insanlardaki reaksiyon korku/dehşet/kaygı ekseninde olurken diğer insanlarda depresyon ve haz yitimi; veya öfke/saldırganlık/umarsamazlık/pervasızlik şeklinde olabilir. Bazı travma mağdurlarındaki reaksiyonlar bunların bileşimi olabilir. Eğer semptomlar kişinin aile, iş, sosyal veya diğer yaşam alanlarında bozulmaya neden olmuşsa Akut Stress Hastalığı (1 aydan az bir süre ise) veya Post Travmatik Stress Hastalığı (1 aydan daha uzunsa) tanılarını alır.

2020'nin başindan itibaren COVID-19 bütün dünyanın en önemli konusu oldu. İnsanlar COVID-19 ile yatıp, COVID-19 ile uyandılar. Yüz milyonlarca insan COVID-19 ile enfekte oldu. Bu insanların büyük bir kısmı evde tedavi edilirken, bir kısmıda hastanelere yatırılıp tedavi altına alındı. Ne yazık ki milyonlarca insan hayatını kaybetti. COVID-19 solunum sistemi yanında diğer birçok sistemde de komplikasyonlar yarattı. Bazı insanlar uzunca bir süre bu komplikasyonlarla uğraşmak zorunda kaldı. Hemen her insanın ailesinde veya tanıdıklarında COVID-19 hastaları oldu. Öte yanda insanlar yazılı ve görsel medyada sürekli olarak COVID-19 un yarattığı ölümleri, hasta sayılarını, gündelik yaşama getirilen kısıtlamaları, toplumlarda artan sosyal/ekonomik problemleri takip ettiler. Kısacası, hemen her insan pandeminin yarattığı kaostan az yada çok payını aldı. Toplumlar bireysel olarak ve toplu olarak çok büyük travmalar yaşadılar. (Hızı çok azalmakla beraber bu bölüm yazıldığı zaman COVID-19'un yol açtığı bu

travmalar halen devam etmektedir) Ölümlerle, hastalanmalarla, gelir kayıplariyla, iş kayıplarıyla, sokağa çıkma yasaklarıyla, okulların kapanması ve benzer nedenlerden dolayı insanlarda artan kaygı ve üzüntü ile beraber gelecek için daha çok umutsuzluk ve karamsarlık hâkim oldu. Böylesi durumlarda psikolojik problemlerin artması beklenen sonuçtur. Önümüzdeki bölümde COVID-19'un akıl hastalıklarının hızlarına etkilerini incelelerken bu yoğun duygulara ve travmalara yeri geldiğice tekrar geri döneceğiz.

### 3.3 Sosyo-Ekonomik risk faktörleri

Toplumların ve kişilerin sosyo-ekonomik düzeyleri onların sağlık ve hastalık düzeyleri ile direkt olarak ilişkilidir. Toplumsal düzeyde sağlık alanına yatırılan kaynaklar arttıkça genel sağlık seviyesinin yükselmesi birçok sağlık göstergesi ile ölçülebilir. İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, bebek ve anne ölüm hızlarının azalması, birçok enfeksiyounun kontrol altına alınması başarılı halk sağlığı politikalarının başta gelen örnekleri olarak sayılabilir. Dünyada özellikle 20. yüzyılda su ve kanalizasyon gibi alt yapılara yapılan yatırımlar ile aşılama programları koruyucu halk sağlığı politikalarının ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. Bu toplumsal sağlığı koruyucu/önleyici politikalar tedaviye yönelik politikalara göre hem daha etkili hem de daha az maliyetli girişimlerdir. Ülkemizde 1960'larda uygulanmaya başlanan *sağlıkta sosyalizasyon politikaları*, hem toplumsal sağlığa hemde bireysel sağlığa büyük katkılarda bulunmuştur.[23] Akıl sağlığını koruyucu ve hastalıkları önleyici politikaların önemide her geçen daha da artmaktadır. DSÖ verilerine göre dünya nüfusunun %5 inde depresyon olup, dünyada ençok *malulliyete* neden olan sağlık problemidir.[24] Dünyada 450 milyondan fazla insanı etkileyen akıl hastalıkları, ilk 10 sıradaki maluliyet nedenlerinden beşini oluşturmasına rağmen yerkürenin birçok yerinde önemi yeterince kavranamamış ve tedavi imkanları çok kısıtlı bulunmaktadır. DSÖ akıl hastalıklarını önemli bir halk sağlığı problemi olarak görmekte, devletlerin vatandaşlarının akıl sağlıklarını korumak ve geliştirmek için toplumlara özgü ve kolayca ulaşılabilirr sağlık hizmetleri politikalarının üretmesini teşvik etmektedir.[25]

Deprem, sel, salgın gibi doğal afetlerde veya savaş, ayaklanma gibi durumlarda toplumsal yaşam her yönüyle etkilenebilir. Devletler toplumu ve her bireyi etkileyen siyasal, ekonomik, eğitim, kültür politikalarında önemli değişiklikler yapabilirler. COVID-19 pandemisi, hem toplumlar hemde bireyler üzerinde böylesi bir etkiye neden oldu. Şimdi COVID-19'un neden olduğu bu değişiklikleri ve yarattığı sosyo-ekonomik duruma kısaca gözden geçirmeye çalışalım.

COVID-19 pandemisinin yayılmasını önlemek için birçok ülkede Ocak 2020 den itibaren "evde kal", "dişarı çıkma kısıtlamaları/yasakları", "karantina" gibi uygulamalar adı altında insanların hareketlerini kısıtlayan uygulamalar yaşanıldı. 2020'nin Mart ayında dünya nüfusunun yarısı, yaklaşık 3.9 milyar insan bu tür uygulamalarla karşı karşıya kalmıştır.26 Ülkemizde bu konuda ilk kısıtlama 12 Mart 2022'de 65 yaş ve üzeri vatandaşlara getirilen kısıtlamalarla başlamıştır.27 Bu kısıtlamalar daha sonra yapılan değişiklikler ile uzun bir süre devam etmiştir. Bu yeni kısıtlamalar hem dünyada hemde ülkemizde gündelik yaşamda daha önce yaşanmamış birçok değişikliklere ve zorluklara neden olurken akıl sağlığını etkilemesinin yanında hem sosyal hemde ekonomik olarak önemli sonuçlar doğurdu.

Bu sonuçlardan en önemlilerinden birisi işsizliğin artırması, üretimin azalması ve insanların büyük bir gelir kaybına uğraması olmuştur. Birleşmiş Milletler 2020'de dünya genelinde işsizliğin önceki yıla göre % 1 artarak %6,5'e ulaştığını, yaklaşik 33 milyon insanın işini kaybettiğini rapor etmiştir. Avrupa'da, Kuzey Amerika'da ve Latin Amerika'da en azında %2 lik artışla işsizlik dünyanın diğer bölgelerine göre daha çok artmıştır. Bazı gruplar bundan daha fazla etkilenmişlerdir. Örneğin genç nüfusta iş kaybı %8,7

olurken kadın nüfusta %5 olmuştur.[28] Ülkemizde de COVID-19 diğer ülkelere benzer şekilde iş yaşamını ve istihdamı derinden etkiledi. 2019 ortalaması işsizlik %14,1 iken Temmuz 2020'de %14,4'e yükselmiş, aynı dönem için istihdam oranı ise %46,6'dan %42,1'ye gerilemiştir.[29]

COVID-19 başlarken dünyada 1,8 milyar insanın *barınma problemleri* olduğu tahmin edilmekteydi.[30] COVID-19 ile dünyadaki konut ve barınma sorunları yeniden gündeme geldi. İnsanların evde kalmasını sağlayarak pandeminin yayılmasını önleyici uygulamalar kalabalık, evde yeterli hizmetleri olmayan milyonlarcasının akıl ve genel sağlığını tehdit eden bir risk faktörü oldu. Bu kısıtlamalar bizim gibi ülkelerde artan sorumlulukları ve daha çok şiddete maruz kalmaları nedeniyle kadınlar için daha zor olmuştur.[31] Dünya genelinde her üç kadından biri fiziksel ve cinsel şiddete maruz kalırken, COVID-19 döneminde bu oranın daha da arttığı düşünülmektedir. Dünyada şiddete maruz kalan kadınlar için yeterli kaynaklar olmadığı gibi, mağdurlarda çoğu zaman var olan kaynaklar hakkında yeterli bilgilere sahip olmayıp ancak kısıtlı olarak bu kaynakları kullanmaktadır.[32]

COVID-19'un en çok etkilediği alanlardan biriside eğitim olmuştur. Bir *OECD* raporuna göre 2020'de 188 ülkede veya ekonomik bölgede yaklaşık 1,5 milyar ögrenciyi etkileyen okul kapatmaları olmuştur.[33] Okul kapanmaları okul öncesi eğitimi veren anaokullardan üniversitlere kadar bütün kurumları etkilemiştir. Okulların birgün açık birgün kapalı olması nedeniyle, eğitimde yaygın olarak internet, televizyon veya radyolardan yararlanılmaya çalışıldı. Ancak gerekli olan teknik servislere ve aletlere ulaşılmasında problemler yaşanması eğitim faaliyetlerini aksattığı gibi, hem öğrenciler hemde aileler için ayrı bir kaygı durumu yarattı. Öğrenciler eğitimlerinde daha önce karşılaşmadıkları yeni zorluklarla boğuşmak zorunda kalırken, ailer değişen iş/gelir kaygılarının yanısıra çocuklarının eğitimlerinde daha çok sorumluluk almak zorunda kaldılar. Barınma sorunu ile boğuşanlarda, kalabalık ailelerde yada eğitim için yeterli kaynakları olmayanlarda çocukların eğitiminin daha da zor olacağını tahmin etmek zor olmayacaktır. Ayrıca ekonomi için kalifiye eleman yetiştiren program, kurs gibi eğitim kurumlarıda bu yeni olumsuz durumdan paylarını aldılar. *TÜSİAD* 9 Eylül 2021'de "COVID-19 Etkisinde Türkiye'de Eğitim" adı altında bir rapor yayınladı.[33] Raporda COVID-19 dönemindeki eğitim analiz edilmiş, yüz yüze eğitime ara verilmesi ile oluşabilecek öğrenme riski, okul terki, çocuğun genel iyilik durumu gibi konular incelenmiştir. Bu rapora göre Türkiye OECD ülkeleri arasında okulların en uzun kapalı olduğu ikinci ülke olmuştur. Köy okullarında eğitim gören çocukların %60'ı uzaktan eğitim için gerekli teknolojik koşullara sahip bulunmamaktadır. Yüz yüze eğitime ara verilmesi ile beraber okulların sunduğu beslenme, sağlık takibi, ihmal ve şiddetin tespiti ve tedavisi gibi hizmetlerde aniden ortadan kalktı. İstanbul' daki vaka tespitine göre Mart 2020'de aile içi şiddet bir önceki yılın aynı dönemine göre %38,2 artış göstermiştir. Uzaktan eğitim için aileye daha çok sorumluluk düşmesi ve bunun ailenin sosyo-ekonomik durumuyla yakından olması nedeniyle, çocuklar arasında var olan eşitsizliğin daha da artmış olduğu tespit edilmiştir.

COVID-19 pandemisi ile beraber sağlık hizmetlerinin organizasyonunda ve bu hizmetlerin kullanılmasında daha önce görülmeyen büyük değişiklikler yaşandı. Sağlık sistemlerindeki kaynakların birçoğu COVID-19 virüsünün test edilmesi ve tanı konulmuş veya şüpheli hastaların tedavisine yönlendirildi. Bazı sağlık kurumları sadece COVID-19 pandemisine yönelik hizmetler sunarken her gruptan birçok sağlık çalışanıda bu hastaların bakımında canla başla çalıştılar. İnsanların özellikle pandeminin ilk dönemindeki virüs kapmamak için sağlık kurumlarından uzak durma gibi davranışları ile beraber sokağa çıkma yasakları/kısıtlamalarıda hizmetlerin kullanımını değiştirdi. COVID-19 pandemisinden dolayı sağlık hizmetlerinde doğal olarak aksaklıklar yaşandı. Örneğin aşılama çalışmaları aksamış; acil servis kullanımı

düşmüş ve acil bakımda bekleme süreleri artmış; elektif ameliyatlar ertelenmiş; ana-çocuk sağlığındaki aksamalar nedeni ile ölüm ve vakalarda artışlar beklenmiş; yeni kanser tanılarında geçiklemeler yaşanmış; sağlık personelinin kullandığı koruyucu giysilere ve kullandığı malzemlere ulaşım zorluklar yaşanmıştır. Pandemi döneminde sağlık hizmetlerinin finansmanında büyük güçlükler yaşandığı gibi hem kamu da hemde özel sektörde ekonomik kayıplar yaşanmıştır. Aynı zamanda teletıp kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır.[34] DSÖ' nün Şubat 2022' deki bir raporuna göre pandeminin başlamasından itibaren iki yıllık bir süre geçmesine rağmen ülkelerin %90'nın da temel sağlık hizmetlerinin sunulmasında aksaklıklar yaşanmaktadır.[35] Ülkemizde yapılan bir araştırmaya göre Mart-Mayıs 2020 döneminde acil servislerdeki hasta sayısında %52,3; poliklinik başvurularinda %54,5; servislere yatışlarda %33,4 ve tetkik sayılarında %51,3 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir.[36]

## 4. COVID-19 PANDEMİSİ VE AKIL HASTALIKLARI

Bu bölümde COVID-19 pandemisi döneminde yaygın akıl hastalıklarını gözden geçirmeye çalışacağız. COVID-19 pandemisinin yarattığı kaotik koşullar yapılan birçok çalışmada gösterildiği gibi insanların akıl sağlıklarına büyük bir tehdit oluşturmuş ve birçok akıl hastalığında da belirgin artışlar görülmüştür. Görülen akıl sağlığı problemlerinde artışların yanısıra, 7 ülkede yapılan çalışmaları kapsayan bir analizde akıl hastalıkları ile COVID-19 ile ölümleri arasında yüksek bir korrelasyon hesaplanmıştır.[37]

### 4.1 COVID-19 Pandemisi ve Anksiyete/Kaygı Bozuklukları

Travmalar, savaşlar, doğal afetler, hastalıklar ve COVID-19 gibi pandemiler de insanlarda çeşitli kaygı durumları yaratabilirler. Kaygı belirtileri bazen erken tanı ve tedavi için koruyucu bir rol oynayabilir. Öte yandan aşırı kaygı kişisel, sosyal ve iş yaşamını tehdit edebilir ve zarar verebilir.[38] Kaygı durumlarında korku, öfke, huzursuzluk, asabilik, vesveli olmak gibi duygulanımlarının yanında uyku bozuklukları, panik ataklarla gelen solunum zorluğu, artan nabız hızı, terleme, titreme gibi fiziksel bulgulara rastlanabilir. Kaygı hastalarında halsizlik, kas ağrısı, bulantı gibi bedensel şikayetlerde de artışlar görülebilir. İnsanlar kaygı ve buna bağlı durumları kendileri tedavi etmek için alkol ve diğer maddeler kullanabilir veya kullanımlarında artışlar olabilir. 13 ülkeden 22 330 kişi üzerinden yapılan bir uluslararası araştırmaya göre, COVID-19 pandemisi döneminde kaygı durumlarının hızında %25.6'lık bir artış hesaplanmıştır.[39] Bu çalışmada kaygı durumu yanında uyku bozukluklarında %38'e yaklaşan büyük bir artış olduğu bulunmuştur. Birçok çalışmada kadınlardaki kaygı durumları beklenildiği gibi erkeklerden daha yüksek olup, insanların sağlıkları ile ilgili kaygıları ekonomik kaygılarından daha baskın olduğu görülmüştür. Coğu insan, insanlar çevrelerindeki insanların sağlıkları hakkında kendi sağlıklarına oranla daha kaygılı olduklarını belirtmişlerdir.[40] COVID-19 pandemisinin etki gösterdiği her coğrafyada genel olarak kaygı bozukluklarında artışlar rapor edilmiştir. Örneğin İran'da yapılan bir çalışmada Genel Anksiyete Bozukluğunun hızı %27,8 olarak hesaplanmış olup, kadınlardaki oran erkeklere oranla 2,13 kat daha yüksek bulunmuştur. Corona-19 virüsünü kapma risklerinin yüksek olduğunu düşünenlerde ise riskte olmadıklarını düşünenlere göre oran 2 kat daha yüksek olarak hesaplanmıştır. Genel Anksiyete Bozukluğu tanısı alan kişilerde günlük sosyal yaşam fonksiyonlarının tanısı olmayanlara göre daha çok bozulduğu saptanmıştır.[41] Almanya da yapılan bir çalışmada özellikle sokağa çıkmanın yasaklandığı dönemde depresyonla beraber kaygı bozukluğunda belirgin bir artış görülmüştür.[42] Brezilya'da 1996 kişinin katıldığı ve %84,5' nin kadın olduğu bir ankette, katılımcıların %81,9' u kaygılı olduklarını, %68'i depresyon belirtileri olduğunu, %64,5'i öfkeli/kızgın olduklarını ve %55,3'nün uyku problemleri olduğunu belirtmişlerdir.[43]

COVID-19 pandemisinin başlamasından hemen sonra yurdumuzda 20 Mart-25 Mart 2020 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada katılımcıların %8,6'sında şiddetli kaygı durumu tespit edilmiş olup, kadınlarda, sağlık çalışanlarında ve daha önce akıl hastalığı tanısı olanlarda belirtilerin daha yoğun olduğu kaydedilmiştir.[44] Yaklaşık bir ay sonra yapılan bir calışmada ise, araştırmaya katılanların %45,1'in de kaygı bozukluğu tespit edilmiş, benzer olarak kadınlarda, daha önce akıl hastalığı tanısı olanlarda ve kentsel alanlarda yaşayanlarda risk daha yüksek bulunmuştur.[45]

Sağlık çalışanlarında özellikle COVID-19 pandemisinin ilk başladığı dönemde fiziksel yıpranma yanında akıl sağlıklarında da yaygın problemler yaşanmıştır. COVID-19 ile beraber ani değişen hasta sayısı ve vakalarda artan vehamet; COVID-19 hakkında bilginin ve tedavinin yetersiz olması; uzun çalışma saatleri ve bazen karantinada kalmalar; yeterli mesleki alet ve malzemelerin olmayışı; ailelerine hastalığı bulaştırma korkusu; ekonomik problemler ve benzer nedenlerden dolayı her gruptan sağlık çalışanında kaygı bozukluğunda ve diğer akıl hastalıklarında artışlar gözlenmiştir. 15 ilde 204 tıp doktoru ile yapılan bir araştırmada, COVID-19'un psikolojik durumlarını nasıl etkilediklerini ve COVID-19 pandemisi ile oluşan stresli ortamla başetmek için mesleki ve kişisel yaşamlarında neler yaptıkları sorulmuştur.[46] Doktorların yaklaşık %44' ün de kaygı bozukluğu rapor edilmiştir. Doktorların %30'u hastalığı ailelerine bulaştırma ve %22 'si ölüm korkularını belirtmişlerdir. Doktorların sadece %8'i morallerinin iyi olduğunu ve olumlu düşündüklerini; sadece %7'si ise yeterince uyuduklarını ve sağlıklı beslendiklerini söylemişlerdir. Doktorları, hemşireleri ve diğer sağlık personelini içeren bir çalışmada ise virüsü kapma korkusunun kaygı bozukluklarını ve depresyonu direkt etkilediği rapor edilmiştir.[47] 201 hemşire ile yapılan bir ankette, katılımcılar COVID-19 pandemisi ile ilgili belirsizlikten dolayı kaygılarının arttıklarını belirtirken, COVID-19 ile ilgili eğitim alanlar ise kaygı durumlarının daha düşük olduğunu belirtmişlerdir.[48] Özellikle acil servis gibi servis alanlarında çalışan hemşirelerde bezginlik, yılgınlık ve virüs kapma korkusu daha yoğun olarak yaşanmaktadır.[49]

COVID-19 döneminde çocuk ve ergen yaşlar içinde artan risk faktöleri akıl sağlığını tehdit etmiştir. Bu risk faktörleri arasında eve kapanma; yüz yüze eğitime ara verilerek uzaktan eğitime geçiş; kalabalık aile ortamları; ailenin ekonomik problemleri sayılabilir. 29 araştırmanın incelendiği bir çalışmada her 5 çocuk ve ergenden birinin kaygı bozukluğunu gösteren belirtiler verdiği ve bu belirtilerin kız çocuklarında daha yüksek olduğu görülmüştür.[50] Brezilya'da 6-12 yaş grubundaki 289 çocukta kaygı bozukluğu oranı bir bir önceki çalışmaya benzer bir hızda %19,4 olarak hesaplanmıştır.[51] Bu çalışmada ailenin kalabalık olması, ebeveylerin eğitim durumu ve ebeveynlerin çocukların yanında olmaması en önemli riks faktörleri olarak sıralanmaktadır. Pandemi döneminde, Türkiye'nin değişik bölgelerinde okuyan 2778 tıp öğrencisini kapsayan bir araştırmada öğrenciler %44,5'i üst seviyede kaygı belirti ve bulgularını rapor etmişlerdir. Tıp öğrencileri arasında yapılan araştırmalarda, diğer ülkelerde de kaygı bozukluğu problemlerinin arttığı kaydedilmiş olup, örneğin Çin'de %22,1, Fas'ta %62,3, Iran'da %38,1 ve Hindistan'da %17,2 olarak bulunmuştur.[52] Bu çalışmada, kaygı bozuklukları kadın öğrencilerde daha yüksek olup, daha önce akıl hastalığı tanısı olandarda, ekonomik zorluk çeken öğrencilerde, ve COVID-19'e bağlı bildiği bir insanın ölmüş olanlarda kaygı bozukluğu için önemli risk faktörleri olarak sıralanmıştır.

### 4.2 COVID-19 Pandemisi ve Depresyon

COVID-19 pandemisi ile beraber dünya da çok yaygın olarak görülen depresyon oranlarında da önemli bir artış yaşanmıştır. Bu artışlarda her topluma özgü COVID-19'a yönelik önlemler, bireylerin sağlığa yönelik tutumları, sosyo-ekonomik problemler, sağlık politkaları ve kültürel faktörler önemli roller oynamıştır.

Depresyon belirti ve bulguları kişiden kişiye ve toplumdan topluma büyük değişiklikler gösterebilir. İrlanda'da yapılan bir çalışmada bireylerin COVID-19 ile oluşan travmatik bir ortamda depresyona girme hızlarının arttığı; kaygı, direnç ve umudun bu etkileşimde çok önemli roller oynadığı düşünülmüştür.[53] Güney Kore'de yapılan ve depresyonla ilgili birçok hipotezin test edildiği bir çalışmada en önemli demografik değişken olarak "yaş" belirtilmiş olup, yaşla beraber depresyon hızında artma tespit edilmiştir. Diğer değişkenler arasında sağlıklı olmak, iyimserlik, kendine yeterlilik ve sosyal destek depresyonu artırırken; ekonomik zorluklar, yaşam şeklini değiştirme, hastalık kapma korkusu ve sağlık problemleri depresyonu veya üzüntü halini artırmaktadır.[54] Yapılan araştırmalar COVID-19 enfeksiyonunu geçiren kişilerde de depresyon veya üzüntü oranının genel nüfusa oranla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Örneğin, 316 araştırmayı kapsayan bir analizde, enfeksiyondan 12 hafta veya sonrasında insanların %11 ile %28'i depresyon belirtileri veya artan üzüntü şikayetlerini belirtirken, bu kişilerin %3'ü ile %12'sinin belirtileri depresyon tanısı kriterlerine uymaktadır.[55] Ülkemizde Nisan-Mayıs 2020 döneminde 518 yetişkin ile yapılan bir çalışmada, katılımcıların %16.6' sının depresyon bulgu ve belirtileri rapor edilmiştir. Aynı çalışmada erkeklerin kadınlara oranla depresyona daha dirençli oldukları; daha önce akıl sağlığı tanısı olmayanların ve üniversite mezunlarının lise ve daha az eğitimli kişilere oranla daha düşük hızlarda depresyon tanısı aldıkları kaydedilmiştir.[56] Pandeminin başlamasından 8 ay sonra yapılan bir çalışmada ise depresyonun kaygı bozukluğuna göre daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Araştırmayı yapanlar bu durumun pandemiden kaynaklanan önlemlerin yanı sıra, sosyal mesafenin ve pandemiye bağlı yılgınlığın ve psikolojik yorgunluğun neden olduğunu öne sürmüşlerdir.[57]

COVID-19 döneminde çocuk ve ergen nüfusunda da depresyon oranları hızlı bir şekilde artmıştır. Dünyanın değişik bölgelerinden 29 araştırmanın incelendiği bir çalışmada her 4 çocuk ve ergenden birinin depresyon gösteren belirti ve bulgular verdiği ve bunların kız çocuklarında daha yüksek olduğu görülmüştür.[51] Hollanda'da üniversite öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada, COVID-19 pandemisiyle beraber depresyon oranlarında artmaya eşlik eden artan kaygı, yanlızlık ve uyku problemleride rapor edilmiştir.[58] Haziran 2020 nin ilk haftasinda Gaziantep'te bir ortaokul ve lisede yapılan araştirmada 3058 öğrenci arasında depresyon belirtilerinin rapor etme oranı %45,6 olarak bulunmuştur. Aynı calışmada öğrencilerin %48,6'sı kaygı bozukluğu ve % 47,12'si de hem depresyon hem de kaygı bozukluğu belirtilerini rapor etmişlerdir.[59] Diğer çalışmalara benzer olarak, duygulanım bozukluklarının kız öğrencilerde daha sık olduğu rapor edilmiştir. Ebeveynlerin eğitim düzeyleri, ebeveynlerin ayrı olmaları, kalabalık ailelerde yaşama ve sosyal medyayı sık kullanma en önemli risk faktörleri olark belirtilmiştir. Aynı zamanda depresyon ve kaygı bozukluğu olan öğrencilerin bu duygusal durumlarla yüzleşmede ve sorunları çözmede daha çok kaçındıkları belirtilmiştir. Benzer şekilde Japonya'da 1984 çocuk/ergen ve ebeveynleri ile yapılan bir araştırmada okul kapanmaları ile beraber hem çocuk ve ergenlerde hemde ebeveynlerde duygusal bozulum şikayetleri artmıştır. Çocuklarda gözlenen depresyon ve kaygı artışının yanısıra davranış problemlerinde de belirgin artışlar rapor edilmiştir.[60] COVID-19 ile beraber baş gösteren işsizlik ve ekonomik zorluklar toplumların genelini etkilediği gibi ergenleride etkilemiştir. Birçok genç erişkin hem kendilerinin iş kaybı riski ile karşı karşıya kalmış hemde aileden birisinin işini kaybetmesine şahit olmuşlardır. Amerika Birleşik Develetleri' nde 18-26 yaş grubunda yapılan bir ankette, katılımcılar işlerini kaybetme kaygılarının yanısıra bundan dolayı artan depresyon belirtilerini rapor etmişlerdir.[61]

Pandemi döneminde, Türkiye'nin değişik bölgelerinde okuyan 2778 tıp öğrencisini kapsayan bir araştırmada öğrencilerin %87,2'si depresyon belirti ve bulgularının olduğunu bildirmişlerdir. Diğer ülkelerle aynı dönemde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında ülkemizdeki tıp öğrencilerinde çok daha yüksek

bir depresyon hızı görülmektedir. Örneğin bu hızlar Brezilya da %64.4, Fas'ta %74.6, Brezilya'da %64,4 ve Rusya'da %41 olarak rapor edilmiştir.[52] Pandemi öncesi yapılan araştırmalarda, tıp öğrencilerindeki depresyon %43,7 ile %41 aralığında bulunmuştur. Kadın öğrencilerde depresyon daha fazla olup, öğrencinin ekonomik durumu, COVID-19 dan dolayı tanıdığı bir yakınını kaybetmesi, genel sağlık durumunun iyi olmaması ve daha önce bir akıl hastalığı tanısının olması risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.[52]

COVID-19 pandemisi ile beraber sağlık hizmeti veren çalışanlarda da artan depresyon oranları rapor edilmiştir. Ülkemizde 893 doktorla yapılan bir araştırmada, COVID-19 hastalarına hizmet veren 730 doktor da daha yüksek duygulanım bozukları rapor edilmiş olup[62] 204 doktor ile yapılan diğer bir çalışmada ise, doktorların %20'sinin verdiği cevaplar depresyon tanısı kriterlerine uymaktadır.[45] Amerika Birleşik Devletleri'nde 1724 doktor ile yapılan bir araştırmada, COVID-19 hastalarını tedavi eden doktorlarda daha yüksek oranlarda depresyon, kaygı bozukluğu ve post traumatik stress bozukluğu rapor edilmiş olup, kadın çalışanlarda bu oranlar daha yüksektir.[63]

COVID-19 pandemisinden en çok etkilenenlerden biride yaşlılar olmuştur. Sosyal harekette kısıtlılık, isolasyon, ekonomik problemler, kronik tıbbi problemler, sağlık hizmetlerine ulaşmada yaşanılan aksaklıklar yaşlılar için büyük zorluklar yaratmış olup gelecek ile ilgili kaygı ve umutsuzluklarının artmasına neden olmuştur. Örneğin, Pandeminin hemen başında uygulanan dışarı çıkma yasakları sırasında Fransa, İtalya ve İspanya'da 50 yaş ve üstünü kapsayan ve 4204 kişiyi içeren bir çalışmada katılımcıların %44'ü depresyonda olduklarını veya üzüntülü olduklarını söylemişlerdir. Kadınların %51'in de depresyon veya üzüntü hesap edilirken erkeklerde bu oran %36 olmuştur.[64] Ülkemizde 65 yaş ve üstü hem fiziksel hem de akıl sağlığı problem bulunmayan bir grup yaşlı ile yapılan çalışmada katılımcılar COVID-19 pandemisinden psikolojik olarak etkilendiklerini, korku, panik hali, yalnızlık ve umutsuzluk gibi duyguların yanında özgürlüklerini kaybettiklerini ve eski günleri özlediklerinin belirtmişlerdir.[65] COVID-19 pandemisi döneminde yaşlı hastalara evde bakım veren aile bireyleri veya yakınları da bakımın pandemi öncesine göre daha zor olduğunu belirterek kendilerinde de artan yalnızlık duygusu, umutsuzluk, depresyon veya artan üzüntüyü rapor etmişlerdir.[66]

#### 4.3 COVID-19 Pandemisi ve Post Travmatik Stress Hastalığı (PTSH)

Daha önceki pandemilerde yapılan araştırmalarda yüksek oranlarda PTSH tespit edilmiştir. 2003' te ki SARS salgınında hastalara hizmet veren sağlık çalışanlarında oran %10, 2009'daki Influenza H1N1 salgınında Çin'de ki üniversite öğrencileri arasındaki oran ise %2 olarak ölçülmüştür.[67] COVID-19 pandemisinin PTSH hızını tespit etmek için Çin' de yapılan bir ankette PTSH hızı %4,6 olarak bulunmuştur.[67] Fransa'da COVID-19 hastaları ile yapılan çalışmada, PTSH hızı %6,5 olarak hesaplanmıştır.[68] 11 Avrupa ülkesini kapsayan bir diğer çalışmada PTSH hızı toplamda %11,4 olarak bulunmuştur.[69] Bu hız ülkelere göre değişkenlik gösterip, Çekya'da ki hız diğer ülkelere göre daha yüksektir. Bu araştırmada pandeminin başlaması ile hissedilen stress ve hastalığı kapma korkusuyla beraber daha önce bir akıl hastalığının olması, PTSH için en başta gelen risk faktörleri olarak sıralanmıştır.

136 makalenin incelendiği bir analizde PTSH hızı %21.94 olarak hesap edilmilmistir.[70]

COVID-19 pandemisinin PTSH için artan risk faktörlerini daha iyi anlamak için İtalya'da yapılan bir çalışmada kadın olmanın, ekonomik problemlerin olması, kaygı durumunun yoğun olması ve virüsü kapma korkusunun yüksek olması en önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur.[71] İtalya'da Mart 2020 ile Aralık 2020 arasında takip edilen bir grup insanda 3 defa PTSH oranları %11 ile %13 arasında hesaplan-

mıştır. PTSH riski olan insanlarda kaygı ve depresyon bulgularıda yoğun olarak ölçülmüştür.[72]

Öte yanda Amerika Birleşik Devletleri'nde Mayıs 2020-Agustos 2020 tarihleri arası yetişkinlerde yapılan araştırmada artan depresyon, kaygı ile beraber PTSH da %21,8 gibi yüksek bir oran bulunmuş; katılımcılar sosyal kısıtlamalarını ve izolasyonu en önemli risk faktörleri olarak saymışlardır.[73]

Norveç'te COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda yapılan bir araştırmada ise hastaneye yatan ile yatmayan hastalar karşılaştırılmış, hastaneye yatışın değil fakat COVID-19 belirti ve bulgularının şiddeti ile PTSH nin şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir.[74] COVID-19 enfeksiyonu geçiren 1093 hastanın değerlendirildiği 13 araştırmada, enfeksiyon sonrasi ortalama PTSH riski %16 olarak hesap edilmiş araştırmalarda ise bu riskler %9 ile %23 arasında değişiklik göstermiştir.[75]

Çocuk ve ergen nüfusta da COVID-19'a başlaması ile beraber hem yaşanılan çevrenin etkisi, hem yazılı/görsel medya ve hemde sosyal medya nedeni ile travmaya hassasiyet artmıştır. Suudi Arabistan'da yaş ortalaması 12 olan (7-18 yaşlar arası) 535 çocuk ve ergen üzerinde yapılan araştırmada PTSH belirti ve bulguları çevreden birisinin virüsü kapma korkusu ve olumsuz bir olayda (aileden veya yakınlardan birisinin ölmesi, karantinaya alınma, isolasyon) artma göstermiştir.[76] Türkiye'de ortalama yaşı 15 olan bir grup ergen ile yapılan Mayıs 2020'de yapılan ankete göre ergenlerin artan kaygı ve depresyon riskleri ile berabler, %28,5'si PTSH tanısı alma riski taşımaktalar.[77] Ergen kız çocuklarında ve kentsel alanlarda yaşayanlarda bu risk daha yüksek olup ergenin yaşı arttıkça riski de artmaktadır. Türkiye'yi de içeren 6 ülkedeki (diğer ülkeler Almanya, Polonya, Rusya, Slovenya ve Ukrayna) üniversite öğrencilerini kapsayan bir araştırmada ise COVID-19 pandemisinin birinci ve ikinci dalgalarındaki PTSH bulguları kadınlarda daha yüksek olup öğrencinin daha önce depresyon tanısı olmasına, ailesinden veya arkadaşlarından ölüm olmasına, iş kaybının olmasına ve ekonomik durumunun kötüleşmesine baglı olarak değişmektedir.[78] Ülkemizde Mayıs 2020'de COVID-19 pandemisinin ilk dalgasında üniversite öğrencileri arasında yapılan bir başka bir çalışmada ise, katılımcıların %34,5'i PTSH belirti ve bulgularını rapor etmiş olup, bu oranlar kadınlarda ve ailesi ile ilişkilerinde problem olanlarda daha yüksek olmuştur.[79]

Sağlık çalışanlarında özellikle COVID-19 hastalarını tedavi edenlerde PTSH belirti ve bulgularına daha sık rastlanmıştır. Kasım - Aralık 2020'de Çin'in Wuhan eyaletinde salgının başladığı zaman sağlık hizmeti veren hemşire, doktor ve diğer çalışanlar arasında yapılan bir araştırmada, çalışanların %13,6'sı PTSH belirti ve bulgularını rapor etmişlerdir. Katılımcılar COVID-19 hakkında kendilerine düzenli bilgi verilmesinin, iyi çalışma koşullarının sağlanmasının ve mutlu bir aile yaşamına sahip olmalarının en büyük koruyucu faktörler olduklarını belirtmişlerdir.[80] New York'da Nisan 2020'de başlanan bir çalışmada sağlık çalışanları 2 haftada bir olmak üzere 10 hafta takip edilmişlerdir. Bu çalışanların %83'ü COVID-19 hastalarına bakan merkezlerde çalışmaktaydılar. Araştırmanın başında çalışanların %55,2'si PTSH olma potansiyeli taşırken, 10 hafta sonunda bu %25'e inmiştir. Başlangıçta hastalık riski olmayanlarda ise 10 hafta sonunda bu risk %12,2 ye çıkmıştır.[81] Yunanistan'da Nisan 2020'de sağlık çalışanları ile yapılan bir ankette, genel PTSH riski %16,7 hesap edilmiş olup, kadınlardaki risk (%21,7) erkeklere (%5,1) oranla çok daha yüksektir.[82]

İstanbul'da ki acil servislerde Aralık 2020 ile Mart 2021 arasında dokorları ve hemşireleri kapsayan çalışmada doktorlar arasında PTSH belirti ve bulgu oranı %22,9 iken hemşireler arasında %15,1 olup çalışanların kadın olması, depresyon, kaygı, kronik rahatsızlıklarının olması PTSH riskini yükseltmektetir.[83] Van'da ise doktorları ve hemşireleri içeren bir çalışmada genel PTSH hızı kontrol grubu-

na göre daha yüksek olup, kadınlarda, hemşirelerde ve evli olanlarda PTSH riski daha yüksek olarak bulunmuştur.[84] İngiltere'de ilginç bir araştırmada COVID-19 hastalarını ve haberlerini takip eden 120 gazetecinin depresyon, PTSH ve stress seviyeleri ölçülüp COVID-19 ile haber yapmayan gazetecilerinki ile karşılaştırılmıştır. COVID-19 haberi yapan gazetecilerde stress seviyesi ve PTSH riski haber yapmayanlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiş, her iki grup arasında depresyon riskinde ise farklılık kaydedilmemiştir.[85]

#### 4.4 COVID-19 Pandemisi ve Madde Kullanımı

Madde bağımlılığı kendi başına oldukça karmaşık, kullananın hem kendisi hem çevresi için değişik problemler yaratabilen çok boyutlu bir akıl sağlığı problemi olmasının yanısıra büyük bir halk sağlığı sorunudur. Evrensel boyutlara ulaşmış olan bu halk sağlığı probleminin tıbbi, sosyal, kültürel unsurlarının olmasının yanısıra cok çetrefilli ekonomik ve siyasi yönleri bulunmaktadır. Şimdiye kadar defalarca kanıtlandığı gibi madde bağımlılığı olan insanlarda akıl hastalıklarının varlığı kullanmayanlara oranla çok daha yüksektir. Aynı zamanda madde kullanıcılarında solunum yollarını, kardiovasküler sistemi, sinir sistemini ve diğer sistemleri etkileyen çeşitli patolojilere kullanmayanlara göre daha sık rastlanmaktadır. Madde etkisi altında kaza, yaralanma ve ölüm hızları çok daha yüksek olup, maalesef bu grup hastalarda intihara da çok sık rastlanmaktadır. Normal yaşam düzenini bozan; insanların stres durumlarını artıran; başedilmesi güç olan yeni koşullar yaratan savaş, doğal afet, salgın ve benzeri koşullar madde kullanımını da etkileyebilir. COVID-19 pandemisinin hem toplumsal hemde kişisel seviyede yarattığı yeni koşullar madde kullanımınıda etkilemesi beklenir. Ancak göreceğimiz gibi araştırmalarda bu konuda değişik sonuçlar bulunmuştur. COVID-19 pandemisi ile madde kullanımının beş boyutta kesiştiği ve bunlar göz önüne alınmadığında tehlikeli sonuçlar alınabileceği savunulmuştur. Bu boyutlar şöyle sıralanmıştır; alkol ve diğer maddelerin kullanımı genelde beraber yapıldığı için COVID-19 virüsünün yayılmasını artırabilirler; birçok madde bağımlısında barınma sorunu, el yıkama gibi nedenlerden dolayı virüs kapma riskleri daha yüksek olabilir; diğer tıbbi problemlerinden dolayı COVID-19 enfeksiyonu belirtileri ve ölüm hızları daha yüksek olabilir; sosyal kısıtlamalardan ve diğer halk sağlığı önlemlerinden dolayı akıl sağlığı problemlerinde artma yaşanabilir; COVID-19 pandemi önlemlerinden dolayı madde bağımlılığı tedavilerine ulaşmada zorluklar yaşayabilirler.[86] Ülkemizden bir uzmanımızın belirttiği gibi toplumsal koşullar madde bağımlılığını artırdığı gibi azaltmasına da neden olabilir. COVID-19 pandemisi madde bağımlılarında madde tüketimini artırabilir; kullanmayı bırakmış olanlarda yeniden kullanmayı tetikleyebilir; veya maddeye ulaşmada zorluklar yarattığı için de kullanımı azaltabilir.[87] Mevcut araştırmalara baktığımız zaman COVID-19 pandemisi döneminde en çok alkol ve sigara kullanımının araştırıldığı görülmektedir. Madde kullanımının kronik çok yönlü bir problem olduğu göz önüne alındığında tanı, tedavi ve önleyeci tedbirlerin alınması için diğer madde kullanımlarının çalışılması acil bir önem taşımaktadır.

Kırkbeş araştırmanın analiz edildiği bir çalışmada COVID-19 pandemisinin alkol ve diğer birçok maddenin (opioidler, esrar, amfetamine, kokain, fentanyl ve diğerleri) kullanımındaki değişiklikler incelenmiştir. Alkol dışındaki maddelerin kullanımında artışlar gözlenirken, alkol ile ilgili yapılan çalışmalarda ortaya net bir sonuç çıkmamıştır. Bazı çalışmalarda alkol tüketimi artmış görünürken diğerlerinde azalmış olarak tespit edilmiştir.[88] CDC nin (Center for Disease and Prevention) Haziran 2020'de 5470 kişi ile yaptığı bir araştırmada, katılanların %40,9'u artan kaygı,depresyon veya PTSH belirtilerinin arttığını %13,3'ü de madde kullanımını arttırdıklarını belirtmişlerdir.[89] Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde 18-

65 yaş grubu ile yapılan bir araştırmada madde kullananların tüketimlerini arttırdığını ve COVID-19 pandemisi ile birçok insanında madde kullanmaya başladığı rapor edilmiştir.[90] Çin'de yetişkinler arasında yapılan bir ankette ise COVID-19 döneminde madde kullanımını bırakmış birçok insanın yeniden alkol ve sigaraya başlamaları dikkat çekmiştir.[91] Ülkemizde 104 sigara kullanıcısı ile yapılan ankette hem erkeklerde hemde kadınlar da pandemi döneminde sigara kullanımı artmıştır.[92]

Ergenlerde yapılan araştırmaların analizini yapan bir çalışmada bu yaş grubunda madde bağımlılığının artmış veya azalmış olduğunun söylemenin zor olduğunu; izolasyon, sıkkınlık hali, virüsü kapma korkusu gibi nedenlerin madde kullanımını artırabileceğini öte yandan evde kalmadan dolayı artan ebeveyn kontrolünün ve maddeye ulaşmadaki zorluklardan dolayı madde kullanımının azalabileceği düşünülmüştür.[93] Kanada'da yapılan 14-18 yaş grubundan 1068 ergenin 14 ay boyunca takip edildiği ve 4 ayrı zamanda anket uygulandığı araştırmada, alkol ve esrar kullanımı COVID-19 pandemisinin ilk dalgası sıırasında uygulanan sosyal kısıtlamalarla azalmış, kısıtlamaların kalkması ile artış gösterdikten sonra bir daha azalmamıştır. Daha sonra sosyal kısıtlamaların alkol ve esrar kullanmada azaltıcı bir etkisi olmamıştır.[94] 15 Mayıs - 5 Haziran 2020 tarihleri arasında İstanbul'da 2583 üniversite öğrencisi ile yapılan bir araştırmada COVID-19 pandemisinin başlaması ile genelde alkol ve esrar kullanımında azalma olduğu ve kullanıcılar arasında, erkeklerin kadınlara oranla daha sık kullandıkları tespit edilmiştir.[95] Yine ülkemizde 503 kişilik üniversite öğrencisi bir grupla yapılan araştırmada sigara bağımlılığı erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek olup; kaygı durumları yüksek olanlarda, ebeveynleri ayrı olanlarda ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan öğrencilerde bağımlılık daha yüksek olarak bulunmuştur.[96]

#### 4.5.COVID-19 Pandemisi ve İntihar

İntihar bir muamma olup tarihin her döneminde görülen; ölen kişinin yanısıra, ailesinde ve geride bıraktığı insanlarda kendini suçlama, öfkelenme, üzüntü, pişmanlık, hayıflanma gibi değişik duygulanımlar bırakan, çoğu zaman yıllar boyu yas tutmaya neden olan ve kimsenin yaşamaması gereken acı bir süreç. Geçmişe oranla bugün intihar hakkında çok daha fazla şey biliyoruz. Biliyoruz ki depresyon başta olmak üzere birçok akıl hastalığı ve madde bağımlılığı intihar riskini yükseltiyor. İntihar riski insanları daha kolay saptayabiliyoruz. Akıl hastalıklarını tedavi edecek daha çok ilaç ve terapi çeşitleri mevcut. Ancak ne yazık ki dünyanın birçok yerinde ve ülkemizde daha çok insanı intihar nedeniyle kaybediyoruz. İnsanların genetikleri, akıl hastalıkları, ve diğer risk faktörleri yanında tarihin zorlu dönemlerinde, toplumlar büyük sarsıntılar geçirdiği dönemlerde intihar hızlarında belirgin artışlar görülmüştür. 1918-1920' deki Influenza salgınında, virüsü kapma korkusu ve çabuk ölme korkusu intihar hızlarının artmasın neden olmuştu. İntiharlardaki artış pandemi geçtikten sonra da 1920'li yıllarda devam etmiştir.[97] COVID-19 pandemisi daha önce de bu yazının birçok yerinde tartıştığımız gibi hem kişilerin hemde toplumların hayatlarında çok büyük değişiklikler yaptı. Halen COVID-19'un yarattığı birçok yeni koşulla yaşamlarımıza devam etmekteyiz. Yaşadığımız toplumlarda ki ekonomik sarsıntılar, iş kayıpları, evden çalışma gibi büyük değişiklikler, sosyal yaşamlarımızdaki kısıtlamalar yavaş yavaş normale dönmeye başladı ise de bunun zaman alacağını tahmin etmek zor olmasa gerek. Bu devam eden süreç her yönüyle hepimizin hem fiziksel hemde akıl sağlıklarımıza etki etmektedir. Bundan dolayı insanların akıl sağlığındaki bozulmaları ve artabilecek intihar riskini düşünerek hastalara yaklaşmak can kayıplarını azaltmada çok önemli olabilir.

COVID-19 pandemisini intihar üzerine etkisi konusunda bircok calisma yapilmis ve halen yapılmakta olup, tamamlanan çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermiştir. Bazı araştırmalarda intihar hızında değişiklik saptanmazken bazılarında ise artma saptanmıştır. Bir çalışmada Haziran 2020'ye kadar yapılan 28 araştırmanın sonuçları analiz edilmis olup, COVID-19' un ilk dalgasında intihar vakalarının hızında bir artış saptanmamıştır.[98] İspanya'nın Katalonya bölgesindeki intiharların incelendiği bir araştırmada,

2019 ve 2020 deki intiharlar karşılaştırıldığında, hızlarında belirgin bir değişik görülmemiştir.[99] Benzer olarak Almanya'da yapılan bir çalışmada, büyük bir şehrin intihar kayıtları incelenmiş ve 2020'de daha önceki yıllara intihar hızında bir değişiklik saptanmamıştır.[100] İtalya'da COVID-19 pandemisinin en çok etkilediği Lombardiya bölgesinde yapılan bir araştırmada 2020'de intihar hızının düştüğü fakat 2021'nin ilk 4 ayında artış yaşandığı saptanmıştır.[101]

2020 yılı içinde yapılan 54 araştırmanın analiz edildiği bir çalışmada ise COVID-19 pandemisinin etkisi ile intihar düşüncesinde, intihar teşebüslerinde ve kendine zarar verme hızlarında artış görülmüştür.[102] İntihar hızının zaten yüksek olduğu Japonya'da Ocak 2020 ile Mayıs 2021 dönemini kapsayan araştırmada, geçmiş yıllara oranla artan bir intihar hızı hesaplanmıştır. Hem kadınlarda hem erkeklerde en çok intihar Ekim 2020 de olmuştur. Her iki cinste de COVID-19 pandemisinin iş kaybı, artan eğitim problemleri, evde artan sorumluluk gibi nedenlerin intihar hızlarını artırdığı düşünülmektedir.[103] Nepal'de Japonya'ya benzer olarak, COVID-19 pandemisinin başlamasıyla hem erkeklerde hem de kadınlarda intihar vakaları artmıştır. İntihar vakalarındaki artış Haziran, Temmuz ve Agustos aylarında en yüksek sayılara ulaşmıştır.[104] Bangladeş'te COVID-19 pandemisinin ilk dalgası sırasında yaş ortalaması 22 olan bir grup genç erişkinde yapılan bir ankete katılanların %8,2'si intihar düşünceleri olduklarını belirtmiş ve %0,7'si intihar teşebbüssünde bulunduklarını söylemişlerdir. Birçok risk faktörünün yanı sıra depresyon ve artan kaygı ile intihar düşüncesi arasında korrelasyon saptanmıştır.[105]

Bazı ülkelerde düzenli intihar kayıtları bulunmamakla beraber basından toplanan verilerle sayılar ve nedenler takip edilmeye çalışılmaktadır. Örneğin, Hindistan'da Mart 2020-Mayıs 2020 arasında kayıt edilen 69 yetişkin intihar vakasından 63'ü erkek olup, en önemli risk faktörleri olarak virüs kapma korkusu, ekonomik zorluklar ve yalnızlık olarak sıralanmıştır.[106] Benzer olarak Pakistan'da pandeminin ilk dalgası sırasında çalışılan 29 intihar vakasından 16'sında başlıca riks faktörleri olarak yaşanılan ekonomik zorluklar ve virüsü kapma korkusu olarak belirtilmiştir.[107]

Bu bölüm yazılırken, Türkiye'de COVID-19 pandemisi döneminde gerçekleşen intihar vakaları, intihar düşüncesi ve teşebüsleri ile ilgili istatiksel bir veri tabanına ulaşılamadı. Bunun için bu konuda ulaşılabilen araştırmalara yer verildi. Yapılan bir çalışmada 2018, 2019 ve 2020 yıllarında bir acil servise intihara teşebbüsten dolayı getirilen hastaların oranlarında belirgin bir değişiklik tespit edilmemiş ancak intihara teşebbüsden dolayı daha çok hasta yataklı servise yatırılmıştır.[108] Yine İstanbul'da bir acil serviste 30 Mart-31 Mayıs 2020 dönemini kapsayan çocuk ve ergen kayıtlarının incelendiği araştırmada acil servise getirilen toplam hasta sayısının ve yataklı servise kabul etme oranlarının düştüğü; intihar teşebbüsü ile getirilen hasta sayısında azalmak olmakla beraber, depresyon, kaygı bozukluğu ve bipolar şikayetlerden dolayı daha çok çocuk ve ergenin görüldüğü rapor edilmiştir.[109]

## 5. SONUÇ

2020 yılının başından itibaren bütün dünyayı ve ülkemizi etkileyen COVID-19 pandemisi iniş-çıkışlar göstererek, bu yazının yazıldığı anda çok daha düşük bir hızla da olsa halen birçok insanın hastalanmasına ve ölümüne neden olmaktadır. COVID-19 pandemisi yaşamımızın her alanını uzunca bir süre derinden etkiledi ve halen etkilemekte. Aşılanma ve daha etkili tedaviler sayesinde, pandeminin ilk zamanlarına göre insanlar normal yaşamlarına dönmekteler. Muhtemelen ülkelerin ve toplumların bu dönemde aldığı ekonomik, siyasi ve tabii ki sağlık hasarlarının etkisi belli bir süre daha insanları etkileyecek. COVID-19 pandemisi bir daha gösterdi ki, insan sağlığında fiziksel ve akıl sağlığı gibi bir ayırımın olamayacağı; akıl sağlığı hizmetlerinin sağlık politikalarının ve servislerinin en önemli parçalarından biri olduğu; politika yapıcıların akıl hizmetleri için yeterli maddi, teknik ve insani kaynak ayırmalarının ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Toplumlar ve aileler önümüzdeki yıllarda özellikle öğrencilerin okula

dönmelerinde ve bu dönemde uzaktan eğitim alan belli meslek gruplarının mezunlarında görülebilecek problemlere hazır olmalıdırlar. Aynı zamanda toplumsal eğitim düzeyinin yükseltilmesinin bu tür pandemilerle başedilmesi ve beşeri kayıplar kadar maddi kayıplarında önlenmesinde de ne kadar önemli olduğu COVID-19 pandemisi ile beraber bir daha ortaya çıkmıştır.

## KAYNAKLAR


1. Huremovic, D.; Editor; Psychiatry of Pandemics; A mental Health Response to Infection Outbreak; Chapter 2; pg 7 – 36
2. DeWitte SN. Mortality risk and survival in the aftermath of the medieval Black Death. PLoS One. 2014 May 7;9(5):e96513. doi: 10.1371/journal.pone.0096513. PMID: 24806459; PMCID: PMC4013036.
3. Flecknoe D, Charles Wakefield B, Simmons A. Plagues & wars: the 'Spanish Flu' pandemic as a lesson from history. Med Confl Surviv. 2018 Jun;34(2):61-68. doi: 10.1080/13623699.2018.1472892. Epub 2018 May 15. PMID: 29764189.
4. A Timeline for HIV and AIDS; https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline (Erisim 27 Mart 2022)
5. HIV/AIDS; World Health Organization; https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids#:~:text=Global%20situation%20and%20trends%3A,at%20the%20end%20of%202020. (Erisim 27 Mart 2022)
6. Sars After 10 Years; Center for Disease Control; https://www.cdc.gov/dotw/sars/index.html (Erisim 27 Mart, 2022)
7. Blueprint for R&D preparedness and response to public health emergencies due to highly infectious pathogens; https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/blueprint-for-r-d-preparedness-and-response-meeting-report.pdf?sfvrsn=156d23be_2 (Erisim 28 Mart 2022)
8. Tahir MJ, Sawal I, Essar MY, Jabbar A, Ullah I, Ahmed A. Disease X: A hidden but inevitable creeping danger. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021 Jul 26:1-2. doi: 10.1017/ice.2021.342. Epub ahead of print. PMID: 34308811; PMCID: PMC8367867.
9. Roberts DL, Rossman JS, Jarić I. Dating first cases of COVID-19. PLoS Pathog. 2021 Jun 24;17(6):e1009620. doi: 10.1371/journal.ppat.1009620. PMID: 34166465; PMCID: PMC8224943.
10. Worobey M. Dissecting the early COVID-19 cases in Wuhan. Science. 2021 Dec 3;374(6572):1202-1204. doi: 10.1126/science.abm4454. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34793199.
11. Worldometer; https://www.worldometers.info/coronavirus/ (Erisim Nisan 17,2020)
12. Güner AE, Sürmeli A, Kural K, Şahin E, Alkan P, Kocayiğit E, Hatipoğlu M, Birinci Ş, Memişoğlu K, Maral I. First known COVID-19 case and contact tracing efforts in İstanbul, Turkey. Turk J Med Sci. 2021 Aug 30;51(4):1653-1658. doi: 10.3906/sag-2103-30. PMID: 33929142; PMCID: PMC8573937.
13. Words are important; World Health Organization; https://www.who.int/hac/techguidance/tools/Definitions%20for%20HAC%20Oct%202003.pdf (Erisim 28 Mart, 2022)
14. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med. 2020 Jul;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651579.

15. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science. 1977 Apr 8;196(4286):129-36. doi: 10.1126/science.847460. PMID: 847460.

16. Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder; Fifth Edition; American Psychiatric Association Publications; 2013

17. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. Neuropsychopharmacology. 2013 Jan;38(1):124-37. doi: 10.1038/npp.2012.73. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22692567; PMCID: PMC3521990.

18. Hammen C. Stress and depression. Annu Rev Clin Psychol. 2005;1:293-319. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938. PMID: 17716090.

19. Maze I, Covington HE 3rd, Dietz DM, LaPlant Q, Renthal W, Russo SJ, Mechanic M, Mouzon E, Neve RL, Haggarty SJ, Ren Y, Sampath SC, Hurd YL, Greengard P, Tarakhovsky A, Schaefer A, Nestler EJ. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity. Science. 2010 Jan 8;327(5962):213-6. doi: 10.1126/science.1179438. PMID: 20056891; PMCID: PMC2820240.

20. Peter CJ, Akbarian S. Balancing histone methylation activities in psychiatric disorders. Trends Mol Med. 2011 Jul;17(7):372-9. doi: 10.1016/j.molmed.2011.02.003. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21429800; PMCID: PMC3134618.

21. Women and Mental Health; National Institute of Mental Health; https://www.nimh.nih.gov/health/topics/women-and-mental-health (Erisim 31 Mart 2022)

22. How chronic illness affect your mental health; https://patient.info/news-and-features/how-a-chronic-illness-affects-your-mental-health ( Erisim 31 Mart 2022)

23. Sağlıkta Sosyalleştirme: "Genel" ile "Yerelin" Önemi; Fişek Enstitüsü; https://sosyalpolitika.fisek.org.tr/saglikta-sosyallestirme (Erisim 31 Mart 2022)

24. World Health Organization; Depression; https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression#:~:text=Overview,world%20have%20depression%20(1) (Erisim 31 Mart 2022)

25. United Nations; Facts; https://www.who.int/mental_health/media/en/440.pdf (Erisim 31 Mart 2022)

26. Coronavirus: Half of humanity now on lockdown as 90 countries call for confinement; euronews.; https://www.euronews.com/2020/04/02/coronavirus-in-europe-spain-s-death-toll-hits-10-000-after-record-950-new-deaths-in-24-hou (Erisim 31 Mart 2022)

27. 65 Yaş ve Üstü ile Kronik Rahatsızlığı Olanlara Sokağa Çıkma Yasağı Genelgesi; Türkiye Cumhuriyeti İçişleri Bakanligi https://web.archive.org/web/20200322214630/https://www.icisleri.gov.tr/65-yas-ve-ustu-ile-kronik-rahatsizligi-olanlara-sokaga-cikma-yasagi-genelgesi (Erisim 1 Nisan 2022)

28. United Nations; https://unstats.un.org/sdgs/report/2021/goal-08/ (Erisim 1 Nisan 2022)

29. Gümüş N.; Pandemi Döneminin Yoksulluğa Etkisi ve Yoksulluğun Azaltılmasında Zekâtın Önemi; https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/2284095 (Erisim 1 Nisan 2022)

30. UN-Habitat Housing and COVID-19; https://unhabitat.org/sites/default/files/2020/05/130520_-_housing_and_COVID-19_key_messages.pdf (Erisim 2 Nisan 2022)

31. Türkiye'de COVID-19 Pandemisiyle Mücadele Politikalarında Görünmeyenler: Kadınlar https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1592854 (Erisim 2 Nisan 2022)

32. UN Women; The Shadow Pandemic: Violence against women during COVID-19; https://www.unwomen.org/en/news/in-focus/in-focus-gender-equality-in-COVID-19-response/violence-against-women-during-COVID-19#facts (Erisim 2 Nisan 2022)

33. "COVID-19 Etkisinde Türkiye'de Eğitim" Raporu Tanıtıldı; TÜSİAD; https://tusiad.org/tr/basin-bultenleri/item/10821-COVID-19-etkisinde-turkiye-de-egitim-raporu-tanitildi (Erisim 2 Nisan 2022)

34. Health and Human Services; COVID-19 Healthcare Delivery Impacts; https://files.asprtracie.hhs.gov/documents/COVID-19-healthcare-delivery-impacts-quick-sheet.pdf (Erisim 2 Nisan 2022)

35. World Health Organization; Essential Health Services Face Continued Disruption During COVID-19 Pandemic; https://www.who.int/news/item/07-02-2022-essential-health-services-face-continued-disruption-during-COVID-19-pandemic (Erisim 2 Nisan 2022)

36. Türkiye Klinikleri; COVID-19 Pandemi Döneminde Sağlık Hizmetleri Kullanımının Değerlendirilmesi; https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-COVID-19-pandemi-doneminde-saglik-hizmetleri-kullaniminin-degerlendirilmesi-92850.html (Erisim 2 Nisan 2022)

37. Fond G, Nemani K, Etchecopar-Etchart D, Loundou A, Goff DC, Lee SW, Lancon C, Auquier P, Baumstarck K, Llorca PM, Yon DK, Boyer L. Association Between Mental Health Disorders and Mortality Among Patients With COVID-19 in 7 Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2021 Nov 1;78(11):1208-1217. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2274. PMID: 34313711; PMCID: PMC8317055.

38. Batista P, Duque V, Luzio-Vaz A, Pereira A. Anxiety impact during COVID-19: a systematic review. J Infect Dev Ctries. 2021 Mar 31;15(3):320-325. doi: 10.3855/jidc.12730. PMID: 33839704.

39. Taquet M, Holmes EA, Harrison PJ. Depression and anxiety disorders during the COVID-19 pandemic: knowns and unknowns. Lancet. 2021 Nov 6;398(10312):1665-1666. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02221-2. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34634251.

40. Maaravi Y, Heller B. Not all worries were created equal: the case of COVID-19 anxiety. Public Health. 2020 Aug;185:243-245. doi: 10.1016/j.puhe.2020.06.032. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32688099; PMCID: PMC7306738.

41. Zakeri MA, Hossini Rafsanjanipoor SM, Kahnooji M, Ghaedi Heidari F, Dehghan M. Generalized Anxiety Disorder During the COVID-19 Outbreak in Iran: The Role of Social Dysfunction. J Nerv Ment Dis. 2021 Jul 1;209(7):491-496. doi: 10.1097/NMD.0000000000001320. PMID: 33600121.

42. Bräscher AK, Benke C, Weismüller BM, Asselmann E, Skoda EM, Teufel M, Jungmann SM, Witthöft M, Pané-Farré CA. Anxiety and depression during the first wave of COVID-19 in Germany - results of repeated cross-sectional surveys. Psychol Med. 2021 Mar 2:1-5. doi: 10.1017/S0033291721000866. Epub ahead of print. PMID: 33648621; PMCID: PMC7985905.

43. Goularte JF, Serafim SD, Colombo R, Hogg B, Caldieraro MA, Rosa AR. COVID-19 and mental health in Brazil: Psychiatric symptoms in the general population. J Psychiatr Res. 2021 Jan;132:32-37. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.09.021. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33038563; PMCID: PMC7527181.

44. Ayhan Başer D, Çevik M, Gümüştakim Ş, Başara E. Assessment of individuals' attitude, knowledge and anxiety towards COVID-19 at the first period of the outbreak in Turkey: A web-based cross-sectional survey. Int J Clin Pract. 2020 Dec;74(12):e13622. doi: 10.1111/ijcp.13622. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32726515.

45. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. Int J Soc Psychiatry. 2020 Aug;66(5):504-511. doi: 10.1177/0020764020927051. Epub 2020 May 8. PMID: 32380879; PMCID: PMC7405629.

46. Karakose, Turgut, and Nedim Malkoc. "Psychological impact of the COVID-19 pandemic on medical doctors in Turkey." Social Behavior and Personality: an international journal 49.1 (2021): 1-10.

47. Yıldırım M, Arslan G, Özaslan A. Perceived Risk and Mental Health Problems among Healthcare Professionals during COVID-19 Pandemic: Exploring the Mediating Effects of Resilience and Coronavirus Fear. Int J Ment Health Addict. 2020 Nov 16:1-11. doi: 10.1007/s11469-020-00424-8. Epub ahead of print. PMID: 33223977; PMCID: PMC7668285.

48. Karabulak H, Kaya F. The Relationship Between Psychological Resilience and Stress Perception in Nurses in Turkey

During the COVID-19 Pandemic. J Nurs Res. 2021 Aug 20;29(6):e175. doi: 10.1097/jnr.0000000000000454. PMID: 34417410.

49. Ahorsu DK, Lin CY, Marznaki ZH, H Pakpour A. The association between fear of COVID-19 and mental health: The mediating roles of burnout and job stress among emergency nursing staff. Nurs Open. 2022 Mar;9(2):1147-1154. doi: 10.1002/nop2.1154. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34881522; PMCID: PMC8859059.

50. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, Eirich R, Zhu J, Madigan S. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19: A Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2021 Nov 1;175(11):1142-1150. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.2482. PMID: 34369987; PMCID: PMC8353576.

51. Garcia de Avila MA, Hamamoto Filho PT, Jacob FLDS, Alcantara LRS, Berghammer M, Jenholt Nolbris M, Olaya-Contreras P, Nilsson S. Children's Anxiety and Factors Related to the COVID-19 Pandemic: An Exploratory Study Using the Children's Anxiety Questionnaire and the Numerical Rating Scale. Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 9;17(16):5757. doi: 10.3390/ijerph17165757. PMID: 32784898; PMCID: PMC7459447.

52. Çimen İD, Alvur TM, Coşkun B, Şükür NEÖ. Mental health of Turkish medical students during the COVID-19 pandemic. Int J Soc Psychiatry. 2021 Dec 28:207640211066734. doi: 10.1177/00207640211066734. Epub ahead of print. PMID: 34961373

53. Nearchou F, Douglas E. Traumatic Distress of COVID-19 and Depression in the General Population: Exploring the Role of Resilience, Anxiety, and Hope. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 11;18(16):8485. doi: 10.3390/ijerph18168485. PMID: 34444231; PMCID: PMC8394400.

54. Kim S, Kim S. Who Is Suffering from the "Corona Blues"? An Analysis of the Impacts of the COVID-19 Pandemic on Depression and Its Implications for Health Policy. Int J Environ Res Public Health. 2021 Nov 23;18(23):12273. doi: 10.3390/ijerph182312273. PMID: 34885999; PMCID: PMC8656754

55. Renaud-Charest O, Lui LMW, Eskander S, Ceban F, Ho R, Di Vincenzo JD, Rosenblat JD, Lee Y, Subramaniapillai M, McIntyre RS. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. J Psychiatr Res. 2021 Dec;144:129-137. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.054. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34619491; PMCID: PMC8482840.

56. Karaşar B, Canli D. Psychological Resilience and Depression during the COVID-19 Pandemic in Turkey. Psychiatr Danub. 2020 Summer;32(2):273-279. doi: 10.24869/psyd.2020.273. PMID: 32796798.

57. Öksüz, Elif Emir, et al. «Adult mental health and loneliness during the COVID-19 pandemic in late 2020.» European Journal of Psychology Open (2021).

58. Koelen JA, Mansueto AC, Finnemann A, de Koning L, van der Heijde CM, Vonk P, Wolters NE, Klein A, Epskamp S, Wiers RW. COVID-19 and mental health among at-risk university students: A prospective study into risk and protective factors. Int J Methods Psychiatr Res. 2022 Mar;31(1):e1901. doi: 10.1002/mpr.1901. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34932250; PMCID: PMC8886289.

59. Fulya, T. U. R. K., K. U. L. Aykut, and Erdal Kilinç. "Depression-anxiety and coping strategies of adolescents during the COVID-19 pandemic." Turkish Journal of Education 10.2 (2021): 58-75.

60. Kishida K, Tsuda M, Waite P, Creswell C, Ishikawa SI. Relationships between local school closures due to the COVID-19 and mental health problems of children, adolescents, and parents in Japan. Psychiatry Res. 2021 Dec;306:114276. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114276. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34798486; PMCID: PMC8585496.

61. Ganson KT, Tsai AC, Weiser SD, Benabou SE, Nagata JM. Job Insecurity and Symptoms of Anxiety and Depression Among U.S. Young Adults During COVID-19. J Adolesc Health. 2021 Jan;68(1):53-56. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.10.008. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33183926.

62. Tarhan Ş, Ömeroğlu Şimşek G, Direk Tecirli N, Uçan ES, Atik M, İtil BO, Kılınç O. Facing the Pandemic:

Burnout in Physicians in Turkey. Turk Thorac J. 2021 Nov;22(6):439-445. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2021.20240. PMID: 35110258; PMCID: PMC8975354.

63. Gainer DM, Nahhas RW, Bhatt NV, Merrill A, McCormack J. Association Between Proportion of Workday Treating COVID-19 and Depression, Anxiety, and PTSD Outcomes in US Physicians. J Occup Environ Med. 2021 Feb 1;63(2):89-97. doi: 10.1097/JOM.0000000000002086. PMID: 33201021; PMCID: PMC7864594.

64. Arpino B, Pasqualini M, Bordone V, Solé-Auró A. Older People's Nonphysical Contacts and Depression During the COVID-19 Lockdown. Gerontologist. 2021 Feb 23;61(2):176-186. doi: 10.1093/geront/gnaa144. Erratum in: Gerontologist. 2021 Feb 23;61(2):294. PMID: 32977334; PMCID: PMC7543583.

65. Akkuş, Y., et al. "Perceptions and experiences of older people regarding the COVID-19 pandemic process: A phenomenological study." Turk Geriatri Dergisi (2021): 546-556.

66. Leggett AN, Carmichael A, Leonard N, Jackson J, Kirch M, Solway E, Kullgren JT, Singer D, Malani PN, Gonzalez R. Care Challenges Due to COVID-19 and Mental Health Among Caregivers of U.S. Adults With a Chronic or Disabling Condition. Innov Aging. 2021 Oct 6;5(3):igab031. doi: 10.1093/geroni/igab031. PMID: 34632106; PMCID: PMC8493889.

67. Sun L, Sun Z, Wu L, Zhu Z, Zhang F, Shang Z, Jia Y, Gu J, Zhou Y, Wang Y, Liu N, Liu W. Prevalence and risk factors for acute posttraumatic stress disorder during the COVID-19 outbreak. J Affect Disord. 2021 Mar 15;283:123-129. doi: 10.1016/j.jad.2021.01.050. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33548905; PMCID: PMC7840403.

68. Horn M, Wathelet M, Fovet T, Amad A, Vuotto F, Faure K, Astier T, Noël H, Duhem S, Vaiva G, D'Hondt F, Henry M. Is COVID-19 Associated With Posttraumatic Stress Disorder? J Clin Psychiatry. 2020 Dec 8;82(1):20m13641. doi: 10.4088/JCP.20m13641. PMID: 33296149.

69. Georgieva I, Lepping P, Bozev V, Lickiewicz J, Pekara J, Wikman S, Loseviča M, Raveesh BN, Mihai A, Lantta T. Prevalence, New Incidence, Course, and Risk Factors of PTSD, Depression, Anxiety, and Panic Disorder during the COVID-19 Pandemic in 11 Countries. Healthcare (Basel). 2021 Jun 3;9(6):664. doi: 10.3390/healthcare9060664. PMID: 34204925; PMCID: PMC8227861.

70. Cénat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK, Noorishad PG, Mukunzi JN, McIntee SE, Dalexis RD, Goulet MA, Labelle PR. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2021 Jan;295:113599. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113599. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33285346; PMCID: PMC7689353.

71. Di Crosta A, Palumbo R, Marchetti D, Ceccato I, La Malva P, Maiella R, Cipi M, Roma P, Mammarella N, Verrocchio MC, Di Domenico A. Individual Differences, Economic Stability, and Fear of Contagion as Risk Factors for PTSD Symptoms in the COVID-19 Emergency. Front Psychol. 2020 Sep 8;11:567367. doi: 10.3389/fpsyg.2020.567367. PMID: 33013604; PMCID: PMC7506146.

72. Somma A, Krueger RF, Markon KE, Gialdi G, Colanino M, Ferlito D, Liotta C, Fossati A. A nine-month study on the course of COVID-19 related perceived post-traumatic stress disorder among Italian community-dwelling adults. J Psychiatr Res. 2021 Sep;141:146-151. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.06.024. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34214742; PMCID: PMC8579247.

73. Zhu K, Niu Z, Freudenheim JL, Zhang ZF, Lei L, Homish GG, Cao Y, Zorich SC, Yue Y, Liu R, Mu L. COVID-19 Related Symptoms of Anxiety, Depression, and PTSD among US Adults. Psychiatry Res. 2021 Jul;301:113959. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113959. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33964602; PMCID: PMC8064819.

74. Einvik G, Dammen T, Ghanima W, Heir T, Stavem K. Prevalence and Risk Factors for Post-Traumatic Stress in Hospitalized and Non-Hospitalized COVID-19 Patients. Int J Environ Res Public Health. 2021 Feb 20;18(4):2079. doi: 10.3390/ijerph18042079. PMID: 33672759; PMCID: PMC7924607.

75. Nagarajan R, Krishnamoorthy Y, Basavarachar V, Dakshinamoorthy R. Prevalence of post-traumatic stress disorder

among survivors of severe COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2022 Feb 15;299:52-59. doi: 10.1016/j.jad.2021.11.040. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800571; PMCID: PMC8596764.

76. Sayed MH, Hegazi MA, El-Baz MS, Alahmadi TS, Zubairi NA, Altuwiriqi MA, Saeedi FA, Atwah AF, Abdulhaq NM, Almurashi SH. COVID-19 related posttraumatic stress disorder in children and adolescents in Saudi Arabia. PLoS One. 2021 Aug 4;16(8):e0255440. doi: 10.1371/journal.pone.0255440. PMID: 34347842; PMCID: PMC8336789.

77. Selçuk EB, Demir AÇ, Erbay LG, Özcan ÖÖ, Gürer H, Dönmez YE. Anxiety, depression and post-traumatic stress disorder symptoms in adolescents during the COVID-19 outbreak and associated factors. Int J Clin Pract. 2021 Nov;75(11):e14880. doi: 10.1111/ijcp.14880. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34528350; PMCID: PMC8646813.

78. Ochnik D, Rogowska AM, Kuśnierz C, Jakubiak M, Wierzbik-Strońska M, Schütz A, Held MJ, Arzenšek A, Pavlova I, Korchagina EV, Aslan I, Çınar O. Exposure to COVID-19 during the First and the Second Wave of the Pandemic and Coronavirus-Related PTSD Risk among University Students from Six Countries-A Repeated Cross-Sectional Study. J Clin Med. 2021 Nov 26;10(23):5564. doi: 10.3390/jcm10235564. PMID: 34884266; PMCID: PMC8658425.

79. Cam HH, Ustuner Top F, Kuzlu Ayyildiz T. Impact of the COVID-19 pandemic on mental health and health-related quality of life among university students in Turkey. Curr Psychol. 2021 Mar 31:1-10. doi: 10.1007/s12144-021-01674-y. Epub ahead of print. PMID: 33814870; PMCID: PMC8011049.

80. Pan L, Xu Q, Kuang X, Zhang X, Fang F, Gui L, Li M, Tefsen B, Zha L, Liu H. Prevalence and factors associated with post-traumatic stress disorder in healthcare workers exposed to COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional survey. BMC Psychiatry. 2021 Nov 15;21(1):572. doi: 10.1186/s12888-021-03589-1. PMID: 34781901; PMCID: PMC8591965.

81. Shechter A, Chiuzan C, Shang Y, Ko G, Diaz F, Venner HK, Shaw K, Cannone DE, McMurry CL, Sullivan AM, Rivera RR, Vose C, Shapiro PA, Abdalla M. Prevalence, Incidence, and Factors Associated with Posttraumatic Stress at Three-Month Follow-Up among New York City Healthcare Workers after the First Wave of the COVID-19 Pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2021 Dec 27;19(1):262. doi: 10.3390/ijerph19010262. PMID: 35010524; PMCID: PMC8750525.

82. Blekas A, Voitsidis P, Athanasiadou M, Parlapani E, Chatzigeorgiou AF, Skoupra M, Syngelakis M, Holeva V, Diakogiannis I. COVID-19: PTSD symptoms in Greek health care professionals. Psychol Trauma. 2020 Oct;12(7):812-819. doi: 10.1037/tra0000914. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32853011.

83. Bahadirli S, Sagaltici E. Post-traumatic stress disorder in healthcare workers of emergency departments during the pandemic: A cross-sectional study. Am J Emerg Med. 2021 Dec;50:251-255. doi: 10.1016/j.ajem.2021.08.027. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34416516.

84. Bulut D, Sefa Sayar M, Koparal B, Cem Bulut E, Çelik S. Which of us were more affected by the pandemic? The psychiatric impacts of the COVID-19 pandemic on healthcare professionals in the province where the first quarantine units were established in Turkey. Int J Clin Pract. 2021 Jul;75(7):e14235. doi: 10.1111/ijcp.14235. Epub 2021 May 4. PMID: 33864403; PMCID: PMC8250300.

85. Tyson G, Wild J. Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms among Journalists Repeatedly Covering COVID-19 News. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 12;18(16):8536. doi: 10.3390/ijerph18168536. Erratum in: Int J Environ Res Public Health. 2021 Oct 26;18(21): PMID: 34444284; PMCID: PMC8391668.

86. Jemberie WB, Stewart Williams J, Eriksson M, Grönlund AS, Ng N, Blom Nilsson M, Padyab M, Priest KC, Sandlund M, Snellman F, McCarty D, Lundgren LM. Substance Use Disorders and COVID-19: Multi-Faceted Problems Which Require Multi-Pronged Solutions. Front Psychiatry. 2020 Jul 21;11:714. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00714. PMID: 32848907; PMCID: PMC7396653.

87. https://www.yesilay.org.tr/tr/makaleler/madde-bagimliligi-COVID-19u-tetikliyor (Erisim 2 Nisan 2022)

88. Roberts A, Rogers J, Mason R, Siriwardena AN, Hogue T, Whitley GA, Law GR. Alcohol and other substance use during the COVID-19 pandemic: A systematic review. Drug Alcohol Depend. 2021 Dec 1;229(Pt A):109150. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.109150. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34749198; PMCID: PMC8559994.

89. Czeisler MÉ, Lane RI, Petrosky E, Wiley JF, Christensen A, Njai R, Weaver MD, Robbins R, Facer-Childs ER, Barger LK, Czeisler CA, Howard ME, Rajaratnam SMW. Mental Health, Substance Use, and Suicidal Ideation During the COVID-19 Pandemic - United States, June 24-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Aug 14;69(32):1049-1057. doi: 10.15585/mmwr.mm6932a1. PMID: 32790653; PMCID: PMC7440121.

90. Rogers AH, Shepherd JM, Garey L, Zvolensky MJ. Psychological factors associated with substance use initiation during the COVID-19 pandemic. Psychiatry Res. 2020 Nov;293:113407. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113407. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32827993; PMCID: PMC7434361.

91. Sun Y, Li Y, Bao Y, Meng S, Sun Y, Schumann G, Kosten T, Strang J, Lu L, Shi J. Brief Report: Increased Addictive Internet and Substance Use Behavior During the COVID-19 Pandemic in China. Am J Addict. 2020 Jul;29(4):268-270. doi: 10.1111/ajad.13066. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32500608; PMCID: PMC7300868.

92. Fidancı İ, Aksoy H, Yengil Taci D, Ayhan Başer D, Cankurtaran M. Evaluation of the effect of the COVID-19 pandemic on smoking addiction levels. Int J Clin Pract. 2021 May;75(5):e14012. doi: 10.1111/ijcp.14012. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33411384; PMCID: PMC7883177.

93. Lundahl LH, Cannoy C. COVID-19 and Substance Use in Adolescents. Pediatr Clin North Am. 2021 Oct;68(5):977-990. doi: 10.1016/j.pcl.2021.05.005. Epub 2021 May 18. PMID: 34538307; PMCID: PMC8445753.

94. Dumas TM, Ellis WE, Van Hedger S, Litt DM, MacDonald M. Lockdown, bottoms up? Changes in adolescent substance use across the COVID-19 pandemic. Addict Behav. 2022 Mar 29;131:107326. doi: 10.1016/j.addbeh.2022.107326. Epub ahead of print. PMID: 35397263; PMCID: PMC8962194.

95. Bulut, Necati Serkut, Neşe YORGUNER, and Yıldız AKVARDAR. "Impact of COVID-19 on the Life of Higher-Education Students in Istanbul: Relationship Between Social Support, Health-Risk Behaviors, and Mental/Academic Well-Being." Alpha psychiatry (Online) 22.6 (2021): 291-300.

96. Ayran G, Köse S, Küçükoğlu S, Aytekin Özdemir A. The effect of anxiety on nicotine dependence among university students during the COVID-19 pandemic. Perspect Psychiatr Care. 2022 Jan;58(1):114-123. doi: 10.1111/ppc.12825. Epub 2021 May 3. PMID: 33938566; PMCID: PMC8242501.

97. Abi Zeid Daou M, Rached G, Geller J. COVID-19 and Suicide: A Deadly Association. J Nerv Ment Dis. 2021 May 1;209(5):311-319. doi: 10.1097/NMD.0000000000001338. PMID: 33835950.

98. John A, Eyles E, Webb RT, Okolie C, Schmidt L, Arensman E, Hawton K, O'Connor RC, Kapur N, Moran P, O'Neill S, McGuiness LA, Olorisade BK, Dekel D, Macleod-Hall C, Cheng HY, Higgins JPT, Gunnell D. The impact of the COVID-19 pandemic on self-harm and suicidal behaviour: update of living systematic review. F1000Res. 2020 Sep 4;9:1097. doi: 10.12688/f1000research.25522.2. PMID: 33604025; PMCID: PMC7871358.

99. Pérez V, Elices M, Vilagut G, Vieta E, Blanch J, Laborda-Serrano E, Prat B, Colom F, Palao D, Alonso J. Suicide-related thoughts and behavior and suicide death trends during the COVID-19 in the general population of Catalonia, Spain. Eur Neuropsychopharmacol. 2022 Mar;56:4-12. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.11.006. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34875491; PMCID: PMC8603035.

100. Radeloff D, Papsdorf R, Uhlig K, Vasilache A, Putnam K, von Klitzing K. Trends in suicide rates during the COVID-19 pandemic restrictions in a major German city. Epidemiol Psychiatr Sci. 2021 Jan 19;30:e16. doi: 10.1017/S2045796021000019. PMID: 33461639; PMCID: PMC7889841.

101. Calati R, Gentile G, Fornaro M, Tambuzzi S, Zoja R. Preliminary suicide trends during the COVID-19 pandemic in Milan, Italy. J Psychiatr Res. 2021 Nov;143:21-22. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.08.029. Epub 2021 Aug 21.

PMID: 34438199.

102. Dubé JP, Smith MM, Sherry SB, Hewitt PL, Stewart SH. Suicide behaviors during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis of 54 studies. Psychiatry Res. 2021 Jul;301:113998. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113998. Epub 2021 May 13. PMID: 34022657.

103. Koda M, Harada N, Eguchi A, Nomura S, Ishida Y. Reasons for Suicide During the COVID-19 Pandemic in Japan. JAMA Netw Open. 2022 Jan 4;5(1):e2145870. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.45870. Erratum in: JAMA Netw Open. 2022 Feb 1;5(2):e223161. PMID: 35099547; PMCID: PMC8804915.

104. Acharya B, Subedi K, Acharya P, Ghimire S. Association between COVID-19 pandemic and the suicide rates in Nepal. PLoS One. 2022 Jan 24;17(1):e0262958. doi: 10.1371/journal.pone.0262958. PMID: 35073377; PMCID: PMC8786170.

105. Mamun MA, Al Mamun F, Hosen I, Hasan M, Rahman A, Jubayar AM, Maliha Z, Abdullah AH, Sarker MA, Kabir H, Jyoti AS, Kaggwa MM, Sikder MT. Suicidality in Bangladeshi Young Adults During the COVID-19 Pandemic: The Role of Behavioral Factors, COVID-19 Risk and Fear, and Mental Health Problems. Risk Manag Healthc Policy. 2021 Sep 29;14:4051-4061. doi: 10.2147/RMHP.S330282. PMID: 34616192; PMCID: PMC8488028.

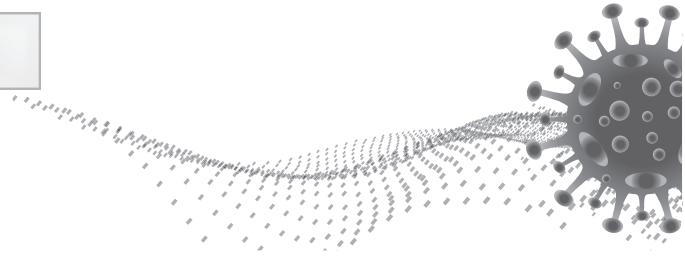
106. Dsouza DD, Quadros S, Hyderabadwala ZJ, Mamun MA. Aggregated COVID-19 suicide incidences in India: Fear of COVID-19 infection is the prominent causative factor. Psychiatry Res. 2020 Aug;290:113145. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113145. Epub 2020 May 28. PMID: 32544650; PMCID: PMC7832713.

107. Mamun MA, Ullah I. COVID-19 suicides in Pakistan, dying off not COVID-19 fear but poverty? - The forthcoming economic challenges for a developing country. Brain Behav Immun. 2020 Jul;87:163-166. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.028. Epub 2020 May 11. PMID: 32407859; PMCID: PMC7212955.

108. Karaman, İG Yılmaz, and L. D. Tarlacık. "Emergency psychiatry services in pandemia: Is it different than before?." European Psychiatry 64.S1 (2021): S707-S708.

109. Yalçın M, Baş A, Bilici R, Özdemir YÖ, Beştepe EE, Kurnaz S, Güneş M, Kurt V, Koyu E. Psychiatric emergency visit trends and characteristics in a mental health epicenter in Istanbul during COVID-19 lockdown. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2021 Dec;56(12):2299-2310. doi: 10.1007/s00127-021-02171-0. Epub 2021 Sep 5. PMID: 34482427; PMCID: PMC8418687.

20. BÖLÜM



# ÇOCUKLARDA COVID-19 VE ASTIM

*Prof. Dr. Zeynep Tuğba Arıkan*[1]
*1.İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji, İzmir*

## Giriş

Ciddi akut respiratuvar sendrom Coronavirusün (SARS-COV-2) neden olduğu Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını, 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış, 2020 yılı başında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi ilan edilmiştir.[1,2] Günümüze kadar geçen zamanda da tüm dünyaya yayılarak son yüzyılın en tehlikeli pandemisi haline gelmiştir. Bu bölümün yazıldığı sırada tüm dünyadaki vaka sayısı 501 milyon, vefat sayısı da 6,19 milyona ulaşmıştır.

Literatürdeki ilk çocuk vaka Ocak 2020 de Çin'den bildirilen 10 yaşındaki bir erkek çocuktur.[3] Şu ana kadarki tüm epidemiyolojik veriler SARS-COV-2 enfeksiyonunun çocuklarda erişkinlere göre daha az görüldüğünü ve hafif seyirli olduğunu göstermektedir. Bu durumun başlıca sebebinin çocuklarda COVID-19'un asemptomatik seyretmesi olduğu düşünülmektedir.[4] Çocukluk çağındaki COVID-19 enfeksiyonunun neden hafif seyrettiği ve akciğeri etkileyen bir hastalıkta çocukluk çağının kronik akciğer hastalıklarından en önemlisi olan astımın risk faktörü olup olmadığı cevap bekleyen temel sorulardandır.

Bu bölümde öncelikle COVID-19'un çocuklardaki klinik bulguları, çocuklardaki hafif seyiri açıklamaya çalışan hipotezler, çocuklarda COVID-19 ve astım birlikteliği ile COVID-19'un çocukluk çağı astımına farklı açılardan etkileri tartışılacaktır.

### 1. Çocuklarda COVID-19

Çocuklar genel olarak erişkinlerle kıyaslandığında daha az semptomatik enfeksiyon geçirmektedir ve semptomatik olanların da çok azı hastane yatışı gerektirmektedir.[4,5] Çocuklar COVID-19 ilişkili mortalitenin %0,1 den azını oluşturmaktadır.[6] Çocuklarda asemptomatik enfeksiyonların farklı serilerde virolojik olarak kanıtlanmış vakaların %4 ile %20-30'unu oluşturduğu gözlenmiştir.[7-9]Asemptomatik çocuklar sistematik olarak test edilmedikleri için bu oranın çok daha yüksek olması muhtemeldir.

Çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi erkek kadın oranı benzerlik göstermektedir.[10] En sık görülen yakınmaların erişkinlere benzer şekilde ateş (%40-80), öksürük (%40-80), nefes darlığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve kas ağrısı olduğu raporlanmıştır.[11-13] Semptomatik çocukların sadece %5'inde dispne ve hipoksemi olduğu, %0.6 'sının akut respiratuvar distres sendromuna ilerlediği bildirilmiştir.[7] Okul öncesi yaş grubunun ve bebeklerin ciddi klinik bulgular ile prezente olma riski daha yüksektir.[14]

Pediatrik SARS-COV-2 enfeksiyonunun bulguları spesifik olmayıp diğer viral solunum yolu enfeksiyonları ile benzerlik göstermektedir. Erişkinlerde tanısal bir bulgu olan anosminin çocuklardaki sıklığı ile ilgili yeterli veri yoktur. Karın ağrısı, ishal ve kusma da çocuklarda bildirilen bulgular içerisinde olup genellikle daha ciddi seyir ile birliktelik göstermektedir.[15] Vizing ve göz tutulumu çocukluk çağında sık görülmez iken, nörolojik bulgular ve koagülopatiye ilişkin veri yoktur.[12,16]

Çocuklarda COVID-19 bulguları genellikle hafif olma eğiliminde iken, çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak tanımlanan ciddi seyredebilen atipik Kawasaki hastalığı, toksik şok sendromu ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ile benzeşen bulguları olan bir sendrom da tanımlanmıştır. Hastalık kontrol ve korunma merkezi (CDC) nin yapmış olduğu vaka tanımına göre; 21 yaş altında ateş, iki veya daha fazla organı tutan ciddi sistemik hastalık, laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon bulguları, alternatif tanı olmaksızın SARS-COV2 enfeksiyonunun epidemiyolojik kanıtı olduğunda MIS-C tanısı konulmaktadır.[17] Sitopeni varlığı MIS-C'yi Kawasaki hastalığından ayırmakta, hiperferritinemi seviyesi de MAS'dan (MAS'da ferritin seviyeleri daha yüksek) ayırmaktadır.

Çocuklarda COVİD enfeksiyonunda laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde %15 hastada lenfopeni olduğu izlenmiştir, bu oran erişkinlere oranla düşüktür.[18,19] Beyaz küre sayısı %69 hastada normal iken, yoğun bakım ihtiyacı olacak kadar ciddi hastalık geçirenlerde ise ayaktan başvuran hastaya göre inflamasyon belirteçlerinde belirgin yükseklik olduğu görülmüştür.[20,21]

Radyolojik bulgular da erişkinlere kıyasla çocuklarda daha hafiftir.[22] Onsekiz yaş altı çocukların akciğer tomografi bulgularının değerlendirildiği bir derlemede görüntülerin %34'ünün normal olduğu, bulgu varlığında %53'ünün tek taraflı ve %44' ünün alt loblarda ve hafif olduğu gösterilmiştir.[23] En sık rastlanan bulgu %62 oranında 'buzlu cam' görünümü iken, erişkinlerde tipik bulgu olarak kabul edilen konsolidasyonu çevreleyen halo bulgusu pediatrik vakaların %9,4'ünde tanımlanmıştır.[23,24]

**2. Çocuklarda COVID-19 neden hafif seyretmektedir?**

Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunun neden hafif seyrettiğine ilişkin çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Virüsün hücre içine girişi 'spike protein' aracılığı ile olmakta ve hücrelerde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanmaktadır. Ardından hücre içine giriş transmembran serin proteaz-2 (TMPRSS2) ve katepsin-L (CTSL) adlı iki proteaz ile kolaylaştırılmaktadır.[25] Virüs burun yolu ile alınıp alt hava yollarına ulaşmakta, ardından da TMPRSS2 de eksprese eden tip 1 ve tip 2 alveolar hücrelerdeki ACE2 reseptörlerine bağlanmaktadır. Ancak çocuklardaki alveolar hücrelerinin ACE2 ve TMPRSS2 ekspresyonlarının erişkinlere oranla belirgin olarak az eksprese ettikleri, hatta her iki molekülü eksprese eden hücre sayılarının daha da az olduğu gösterilmiştir.[26] Erişkinlerdeki bu çifte pozitif hücreler IL-6 ve IL-6R interlökinlerini fazla miktarda eksprese ederek, immün sistemin daha fazla aktivasyonuna ve sitokin fırtınasına yol açmaktadırlar.[27] Çocuklardaki bu iki molekülün ekspresyonunun düşük olması virüsün etkin bir şekilde hücre içine girmesini zorlaştırmakta, sonuçta hafif veya asemptomatik enfeksiyon geçirilmesine yol açmaktadır.

Çocukların sık geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle sık görülen koronavirüslere karşı edinsel immünitesinin gelişmiş olduğu beklenmektedir. Bu koronavirüsler üst solunum yolu enfeksiyonları, krup ve bronşiyolit yapabilmektedir. Bu hastalıkların solunum yolu epitelindeki ACE2 ekspresyonunu ve SARS-COV2 ile potansiyel olarak etkileşecek antikorları down regüle edebileceği düşünülmektedir.[28-30]

Çocuklarda aynı anda farklı solunum yolu virüsleri ile ko-enfeksiyon erişkinlere göre daha sık görülmektedir.[31] Deneysel respiratuvar ko-enfeksiyon çalışmalarında virüslerin farklı interaktif etkilerinin olabileceği, birbirlerinin büyümelerini olumlu veya olumsuz etkileyebilecekleri gösterilmiştir.[32] Çocuklarda farklı virüslerin birlikte bulunmasının SARS-COV-2 gelişimini kısıtladığı bu nedenle çocuklarda enfeksiyonun hafif geçirildiği öne sürülmüştür ancak mekanizmaların net anlaşılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Doğal bağışıklık (innate immünite) erken bağışıklık yanıtını oluşturur ve sitopatik virüslere karşı defansta önem taşımaktadır. İnterferon cevabı viral enfeksiyonları sınırlandırmada birinci basamak yanıtın önemli bir bileşenidir.[33] Kompleman ve koagulasyon-fibrinolizis sistemi, mannoz bağlayan lektin gibi çözülebilen proteinler, doğal antikorlar gibi humoral bileşenler ile NK hücreleri, ILC, gama delta T hücreleri ile sitokin üretimi gibi hücresel bileşenler de antiviral doğal immüniteye katkı sağlamaktadır[34]. Yaş arttıkça koruyucu antiviral cevap azalmaktadır, çocuklarda doğal bağışıklık yanıtının güçlü olmasının SARS-COV-2 enfeksiyonunun hafif seyrinin önemli nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir.[35,36]

Çocuklarda enfeksiyonun erken dönemlerinde aktifleşmiş IgM pozitif B hücre sayısı fazladır ve bu nedenle SARS-COV-2'ye karşı nötralizan antikor üretimi etkindir.[37] Ayrıca sık virüs enfeksiyonları ve aşılar sayesinde timik repertuvarın geniş olması ve T ve B negatif regülatuvar lenfosit sayılarının yüksek olması da çocuklarda doğal immün yanıtın daha koruyucu olmasını sağlamaktadır.[38,39]

Kimura ve arkadaşları IL-4 ve IL-13 seviyelerinin arttığı tip 2 inflamatuvar yanıtın astım ve atopide nazal ve bronşiyal epitel hücrelerinde ACE2 ekspresyonunu azalttığı, TMPRSS2 ekspresyonunu ise arttırdığını göstermişlerdir.[40] Çocuklarda Th2 yönüne kaymış olan immün yanıt varlığının da SARS-COV-2'ye karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir.[41]

### 3. Pediatrik astım ve COVID-19

Astım, havayollarının kronik inflamasyonu ile seyreden, çeşitli uyaranlara karşı bronş hiperreaktivitesi, mukus aşırı üretimi, rekürren vizing epizotları, öksürük ve geri dönüşümlü hava yolu hassasiyeti ile karakterize bir solunum yolu hastalığıdır. Çocuklarda astım hastane başvuruları ve okul devamsızlıklarının en önemli nedenlerinden biri olup, sosyoekonomik yükü arttırarak çocuk ve ailelerin hayat kalitesini etkilemektedir.[42] Alerjik astım en sık görünen alt tip olup, duyarlı hastalarda alerjenlere maruziyet tip 2 inflamatuvar yanıtı oluşturmaktadır. Sık görülen solunum yolu virüsleri ile (Rhinovirüs, Respiratuvar Sinsityal Virüs, İnfluenza virüs, Parainfluenza virüs, Adenovirüs, Bocavirüs, Coronavirüs vb.) hastalık alevlenmelerin yaşanması ve astımdaki antiviral bağışıklık yanıtının eksik ve gecikmiş olması nedeniyle salgının erken döneminde SARS-COV-2 hastalık riskinin astımlı hastalarda yüksek olabileceği düşünülmüştür.[43,44] Salgın süresince elde edilen verilerle üç temel soruya yanıt aranmaya çalışılmıştır: Acaba astımlı hastalar SARS-COV-2 enfeksiyonuna daha fazla mı duyarlıdır? Enfekte olduklarında astımlı hastalarda daha ciddi hastalık gelişme riski var mıdır? Diğer bir soru ise yaş gruplarına veya astım tiplerine göre astım ve COVID-19 ilişkisi değişiklik göstermekte midir?

Yakın dönemde yapılan bir derlemede, Skevaki ve arkadaşları COVID-19'lu hastaların içinde astım prevalansı ile ilgili ülke bazlı farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. Çin, Brezilya, Hindistan, Meksika, Sudi Arabistan, İspanya ve İtalya'da COVID-19'lu hastalardaki astım prevalansı genel popülasyona göre düşük iken, ABD, Avusturalya, İngiltere ve İrlanda'dan tam tersi sonuçlar bildirilmiştir.[45] Çocuklardaki data daha sınırlıdır. Çin Wuhan'da yatırılarak izlenen 182 çocuğun %23,6 sında alerjik hastalık bulunmakla

birlikte sadece bir hastada astım olduğu bildirilmiş, alerjisi olan ve olmayan hastalar arasında hastalık ciddiyeti ve komplikasyonlar açısından fark olmadığı gösterilmiştir.[46] Brezilya'dan yapılan bir diğer çalışmada 115 COVID-19'lu çocuk arasında en sık komorbidite astım olmakla birlikte, enfekte olanlar arasındaki astım oranı, o bölgede yaşayanlar içindeki astım oranından daha düşük bulunmuştur. [47] New York'ta yatırılarak izlenen COVID-19'lu çocuklarda da benzer şekilde astım en sık komorbid hastalık (%24) olmakla birlikte astımın yoğun bakım gereksinimi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.[48]

Yakın zamanda online olarak yapılmış bir anket çalışmasında, beş kıtadan 133 binden fazla astımlı çocukla ilgilenen 91 astım uzmanına COVID-19 geçirme şüphesi olan hastaları sorulmuş, hekimlerin %14'ü şüpheli hastalarının olduğunu ve bu vakaların %73'ünde hafif bulgular olduğunu ve bir hastada hospitalizasyon gerektiğini bildirmişlerdir.[49] Ruano ve arkadaşları da olası COVID-19'lu astımlı çocuklardaki (çocukta ve evdeki bir yetişkinde COVID-19 semptomları varlığı) semptomların hepsinde hafif olduğu, %24'ünde hafif bronkospazm bulguları olduğu ve bir hastada oral steroid ihtiyacı olduğunu bildirmişlerdir.[50] Castro-Rodrigez ve arkadaşları yaptıkları sistematik literatür derlemesi sonucunda astım veya diğer çocukluk çağı solunum yolu hastalığının SARS-COV-2 enfeksiyonu için veya ciddi COVID-19 hastalığı için bir risk faktörü olduğunu söyleyecek kanıtın olmadığını ancak ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.[51] Bu derlemede, COVID-19 vakaları arasında astım olan çocukların az olmasının, bu çocukların sosyal mesafe, maske vb. korunma önlemlerine daha fazla dikkat ederek korunmaları, daha erken tıbbi yardım almaya yatkınlıkları nedeniyle bias sonucunda ortaya çıkmış olabileceği de tartışılmıştır.

COVID-19 pandemi dönemi boyunca hastanelere vizing ve astım nedeniyle başvuruların daha az olduğu birçok hastane datasından görülmüştür.[52] Bu verilere dayanarak COVID-19'un çocuklarda önemli bir viral vizing ve astım alevlenmesi nedeni olmadığı sonucu çıkarılabilir. 2002 yılında HCoV-229E ve HCoV-0C43 koronavirüslerinin neden olduğu SARS enfeksiyonun da çocuklarda astım alevlenmesine yol açmadığı, hatta o dönemde astım alevlenmelerinin azalmış olması da artmış hijyen önlemleri ile ilişkilendirilmiştir.[53] Benzer şekilde COVID-19 dönemindeki bu durumun da alınan hijyen önlemlerindeki artış ve genel eve kapanma tedbirleri sonucu ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir. [53]

Yapılan tüm çalışmalardaki veriler astımlı çocuklar açısından rahatlatıcı olsa da Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Derneği (EAACI) bu süreçte, kanıttan ziyade sağduyuya dayanarak açıklama yapmış ve astımlı çocukların, özellikle de ağır ve kontrolsüz olan hastaların ciddi COVID-19 geliştirme riski taşıdıklarını belirtmiştir.[5]

#### 4. Çocukluk çağı astımında COVID-19'a karşı koruyucu faktörler var mıdır?

Alerjik astımda SARS-COV2 enfeksiyonuna karşı koruyucu faktörler olduğu düşünülmektedir.[54-57] Alerjik ast**ımdaki T2 immün cevabı COVID-19'**daki sitokin fırtınasına karşı korumaktadır. Kimura ve arkadaşları alerjik astımda IL-13'e bağlı olarak hava yolu epitel hücrelerinde ACE2'nin azaldığını ve TMPRSS2'nin arttığını **göstermişlerdir ve bu değişikli**kler Th2 sitokin seviyeleri ile ters orantılıdır.[31] Due ve arkadaşları, COVİD19 nedeniyle ölen hastalarda eozinopeni saptamışlar ve hastalık ciddiyeti belirleyen en önemli belirteçlerden biri olarak değerlendirmişlerdir.[58] Astımlı hastalarda eozinofillerin artmış olmasının da SARS-COV-2 enfeksiyonuna karşı koruyucu olabileceği düşünülmüştür.[54]

Astımda fazla miktardaki mukus üretiminin de koruyucu bir diğer faktör olabileceği speküle edilmiştir. Mukus üretimi enfeksiyonlara karşı ilk basamak savunma sistemlerimizdendir ve SARS-COV-2'nin distal havayollarına erişmesine ve ACE2 eksprese eden alveolar hücrelere ulaşmasına engel olmaktadır. As-

tımlı bir fare modelinde MUC5AC ekspresyonunun arttığı ve bunun da İnfluenza enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.[59] Ancak her astımlı hastada mukus üretimi artmamıştır ve mukus üretiminin çok arttığı KOAH hastalarında SARS-COV-2 enfeksiyonu prognozunun da iyi olmadığı bilinmektedir.[56]

Bir diğer koruyucu faktörün de astımda kullanılan inhale kortikosteroidler olduğu düşünülmektedir. Astım tedavisinde kullanılan inhale kortikosteroidlerin antiviral immüniteyi arttırabildiği, viral replikasyonu ve sitokin üretimini baskıladığı gösterilmiştir.[54,55] İnhale kortikosteroidlerin ACE2 ve TMPRSS2 ekspresyonunu down-regüle ederek, SARS-COV-2 nin havayolu epitelindeki reseptörlerine bağlanmasını azalttığına dair de kanıtlar mevcuttur.[6,44,57,60] Peters ve arkadaşları, 330 astımlı ve 79 sağlıklı bireylerin balgam örneklerinde ACE2 ve TMPRSS2 gen ekspresyonlarını çalışmışlar ve inhale kortikosteroid kullanımının ACE2 ve TMPRSS2 ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir.[60] Ancak ACE2 reseptörleri daha çok tip 2 pnömositler tarafından eksprese edilmekte, inhale kortikosteroidlerin çoğu ise periferik hava yollarına ve pnömositlere ulaşamamaktadır. Bu nedenle inhale kortikosteroidlerin reseptör düzeyinden çok sitokin fırtınasını baskılayarak etki gösterdiği speküle edilebilir.[54,60]

Astım tedavisinde kullanılan alerjen immünoterapi T2 immün cevabı baskılayarak, T regülatuvar hücre cevaplarını uyarmakta, mast hücre, basofil ve eozinofil degranülasyonunu engellemektedir. Alerjen immünoterapinin de sitokin fırtınasını engelleyici etkisi olduğu öne sürülebilir.[61,62] Astım tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlardan omalizumabın antiviral cevaplar üzerine potansiyel etkisi olduğu öne sürülmüştür.[43,54] Yine yakın dönemde onaylanan biyolojiklerden anti-IL-4 reseptörüne karşı IgG4 antikoru olan dupilumabın da ACE2 down regülasyonu ile koruyucu bir rolü olduğu düşünülmektedir.[63,64]

Astımda antiviral yanıtların yetersiz olmasına ve viral enfeksiyonlar ile alevlenmelere yatkınlık olmasına rağmen SARS-COV2 enfeksiyonu riski beklendiği gibi yüksek seyretmemiştir. Bu durum yukarıda sayılan faktörler yanında astımlı çocuk ve erişkinlerin kendilerini korumaya yönelik sosyal mesafe, hijyen, yüz maskesi takma gibi önlemlerde daha dikkatli olması ile de açıklanabilir. Kanıtlar, enfeksiyon riski arttıkça koruyucu önlemleri alma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Astım da dahil kronik hastalığı olan ergenler ile yapılmış olan bir çalışmada katılımcıların %60'ının el yıkama, toplu taşıma ve kalabalıktan kaçınma gibi tedbirlere uyduğunu göstermektedir.[65]

Şu ana kadarki veriler astımlı çocuklarda COVID-19 un hafif seyrettiğini gösterse ve bu durumu açıklayacak hipotezler ortaya atılsa da daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmakta, ek belirleyici faktörlerin olup olmadığı da araştırılmayı beklemektedir.

### 5. COVID-19 Pandemisi Süresince Astımlı Çocukların Yönetimi

COVID-19 pandemisi süresince çocukluk çağı astımının optimal tedavisi ile ilgili veri halen kısıtlıdır ve uzman önerileri ışığında şekillenmiştir. Birçok uluslararası rehber astımlı çocukların pandemi süresince kullanmakta olduğu antilökotrien veya inhale kortikosteroidleri devam etmesi gerektiğini önermiştir. Bu ilaçları azaltmanın veya kesmenin astım kontrolünü bozabileceği ve ciddi alevlenmelere yol açabileceği vurgusu yapılmıştır.[53,66-69]

Yapılmış olan sistematik bir derlemede enfeksiyon öncesinde veya düzenli inhale kortikosteroid kullanımının COVID-19 ilişkili riski arttırmadığı gösterilmiştir. Oral steroidler ise başlangıçta COVID-19 seyrinde immün depresyon ve viral cevabı olumsuz etkileyebileceği endişesiyle önerilmemiş ancak takip eden çalışmalarda sistemik kortikosteroidlerin akut respiratuvar distres sendromunu ve sistemik infla-

masyonunu azaltmada faydaları olabileceği gösterilmiştir.[70,71] Astım atakları için de kısa süreli oral steroidlerin kullanılabileceği belirtilmiş, ciddi komplikasyonları önleyeceği vurgulanmıştır.[71-72]Ağır astım için kullanılmakta olan biyolojik ajanların devam edilmesi, SARS-COV-2 enfeksiyonu geçirilmekte iken ise klinik iyileşme ve viral negatifleşmeye kadar ara verilmesi önerilmektedir.[73]

Alerjen immünoterapi atopik astımda kullanılan bir diğer tedavi yöntemidir ve subkütanöz immunoterapi hastaların hastaneye başvurusunu gerektirmektedir. Pandemi süresince hastanelerdeki poliklinik hizmetlerinin kısıtlanması, sokağa çıkma yasağı uygulanması nedeniyle aksamalar yaşanmıştır. Pandemi sürecinde evde uygulanabilen sublingual immunoterapi ise daha güvenli ve kost efektif bir seçenek olarak öne çıkmıştır. ARIA-EAACI pandemi sürecinde subkütanöz ve sublingual aşıların bırakılmamasını önermiştir.[74] COVID-19 pandemisi döneminde astım için önem arz eden bir tedavi şekli de nebülizasyondur. Özellikle küçük çocuklarda ve hastanelerde akut ataklarda tercih edilen nebülizasyon yoluyla ilaç verme yöntemi aerosol üreten bir uygulamadır. Nebülizasyon aerosol yaymanın yanı sıra öksürük refleksini indüklediği için enfeksiyon bulaş riskini arttırmaktadır.[75] Bu nedenle aracı tüp ile uygulanacak ölçülü doz inhaler ve kuru toz inhalerlerin tercih edilmesi gerekmektedir.

Pandemi süresince rutin spirometri testlerinin ertelenmesi, kontrol randevularının telefon veya görüntülü görüşmeler ile yapılması önerilmiştir.[72] Yüz yüze muayenelerin ise ağır ve kontrol altında olmayan astımlı hastalar ile sınırlandırılması vurgulanmıştır.[66,72]

Halk sağlığı yöntemlerinden maske takılması ve sosyal mesafe kurallarına uyulması astımlı bireyler için de önem taşımaktadır. Maske takılmasının astımı veya kronik solunum yolu hastalığını tetiklediğine dair bir kanıt yoktur.[6] CDC herkes için ama özellikle astımlı bireyler için, kalabalıklardan kaçınılması, ellerin su ve sabun ile yıkanması, en az %60 alkol içeren dezenfektan kullanılması, hava yolu ve gemi seyahatinden kaçınılması, evde kalınması ve hasta bireylerden kaçınılmasını önermiştir.[76]

### 6. COVID-19 Pandemi Sürecinin Astımlı Çocuklar Üzerine Etkileri

COVID-19 pandemisi süresince astım kontrolünü ve tedaviye uyumu değerlendiren uluslararası PeARL çalışmasında astımlı çocukların bir önceki yıla göre daha az üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdikleri, daha az acil servise başvurdukları, daha az hastane yatışlarının olduğu görülmüştür. Çocukluk çağı astımı olan çocuklarda bu süreçte astım kontrolünün iyileştiği bunun da astım tetikleyicilerinin azalması ve artmış tedavi uyumuna bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır.[77] Tedaviye artmış uyum muhtemelen ailelerin COVID-19 hastalığından duydukları korku ve bu nedenle çocuklarının ilaçlarını düzenli temin etmeleri ve vermeleri ile ilişkili olabilir.

Pandemi boyunca çocuklar okula gitmemiş, evde kapalı kalmış bu da bir yandan enfeksiyonlardan koruyucu etki sağlarken bir yandan da hareketsiz kalma sonucu kilo artışına neden olmuştur. Okula yürüyerek veya bisikletle giden, okul içindeki aktivitelerden mahrum kalan çocuklar astım için yararlı olduğu bilinen fiziksel egzersizlerini yapamamıştır. Aynı zamanda sürekli ev içinde kapalı kalmak astım ataklarını tetikleyebilecek ev içi alerjenlere ve sigara dumanına maruziyeti arttırmıştır. Öte yandan yollardaki az ulaşım aracı nedeniyle hava kirliliği azalmış, ev dışı alerjenlere maruziyet azalmıştır, düzelen hava kalitesinin de astım kontrolüne olumlu etkisi olmuştur.[6,38,78]

Çocuk ve ergenlerin okula dönüşü, eve kapanmalar sonrasında tüm dünyadaki epidemiyologlar için zorlayıcı bir süreci bereberinde getirmiştir.[79] Çalışmalar erişkinlere oranla SARS-COV-2 ile enfekte

çocukların asemptomatik veya subklinik olduklarını göstermiş, bu durumda çocukların hastalık yayılımı açısından vektör olarak işlev görerek, okul ve aileler arasındaki virüs dolaşımına aracılık edecekleri endişesini ortaya çıkarmıştır.[80,81] Ancak beklenenenin aksine vaka sayılarının yüksek olduğu İtalya, İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri ve Avusturalya'da okul ve kreşlerin açılması ile COVID-19 insidansında artış gözlenmemiştir. Enfeksiyonlar okul içinde sınırlı kalarak az kişiyi etkilemiştir.[82]

Viner ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde, çocukların SARS-COV-2 bulaştırıcılığında sınırlı bir rolü olduğunu gösterilmiştir, Aynı çalışmada çocuk ve ergenler, enfekte biriyle etkileşimde olduklarında erişkinlere oranla 0,56 odds oranı ile SARS-COV-2 enfeksiyonuna yakalanma eğilimindedirler.[83] Öte yandan ABD'de yapılan bir çalışmada okulların ve üniversitelerin kapanması ile hastalık bulaştırıcılığının azalmış olduğu gösterilse de, 12 yaş altı çocukların SARS-COV-2 geçirmeye daha az duyarlı oldukları için ilkokulların daha az etkilendikleri söylenebilir.[84]

Astımlı çocukların okula dönüşleri ile ilgili yönlendirmeler kısıtlı olsa da, riski azaltmak için astım kontrolüne odaklanılması, influenza aşısının uygulanması, astım monitorizasyonuna önem verilmesi, sosyal değişkenlerin (ev, ulaşım, sağlık okuryazarlığı vb) etkilerinin değerlendirilmesi önerilmiştir.[78,85,86]

Astımlı çocuklarda koruyucu olabilecek bazı somut önerilerde de bulunulmuştur. Bunlar organik bileşenler, irritanlar ve koku içermeyen temizlik ürünlerinin kullanılması, aeroallerjen maruziyetine de dikkat ederek sınıf havalanmasının iyileştirilmesi, okul içi hava kalitesinin izlemi gibi önerilerdir.[78,87]

### 7. Sonuç

Çocukluk çağı astımı ile COVID-19 ilişkisi her ne kadar netleşememiş olsa da şu ana kadarki veriler astımlı çocukların SARS-COV-2 ile enfekte olduklarında prognozlarının iyi olduğunu **göstermektedir.** SARS-COV-2, alerjik çocuklarda viral vizing ve astım alevlenmesi sebeplerinden biri olarak karşımıza çıkmamaktadır. Virüse karşı immün cevap, virüsün bağlandığı konak reseptörlerinde azalma, bu reseptörlerin T2 inflamasyon nedeniyle down regülasyonu ve steroid tedavisi astımlı çocukların SARS-COV-2 enfeksiyonunda belirleyici olmakla birlikte bildiklerimiz tüm resmin küçük bir kısmı olabilir. Önemli olabilecek ayrıntıların belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Ağır ve kontrol edilmemiş astım ile ilgili verilerin yetersizliği nedeniyle bu çocukların yüksek riskli kabul edilerek kontrol edici ilaçlara uyumlarının sağlanması okula güvenli şekilde geri dönüşleri için gereklidir.

Karantina dönemi içinde birebir fizik muayeneden teletıp uygulamalarına geçiş yapılmış, tanı ve tedavi uygulamalarındaki kısıtlılıklara rağmen astımlı çocuk hastaların çoğunda kontrolün sağlandığı hatta kontrol düzeyinin iyileştiği gözlenmiştir.[77,88] Devam eden çalışmalar ile yakın gelecekte COVID-19'un astımlı çocuklar üzerine uzun dönem etkileri daha iyi anlaşılabilecektir.

## Kaynaklar

1. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020;382(18):1708-1720.

2. Organization, W.H. WHO Director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19:2020. https:// www. Who.int/dg/speeches/detail/who- director-general-s- opening-remarks-at- theme dia-briefing- on-COVID-19. (Accessed 5 Jan 2020)

3. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1547-1551.

4. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta paediatrica. 2020;109(6):1088-1095.

5. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, Untersmayr E, Munblit D, Rodriguez Del Rio P, Vazquez-Ortiz M, Arasi S, Alvaro-Lozano M, Tsabouri S, Galli E, Beken B, Eigenmann PA.Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics - The 2020 COVID-19 pandemic: A statement from the EAACI-section on pediatrics. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Jul;31(5):442-448.

6. Abrams EM, Sinha I, Fernandes RM, Hawcutt DB. Pediatric asthma and COVID-19: The known, the unknown, and the controversial. Pediatric Pulmonology. 2020;55(12):3573-3578.

7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20200702.

8. Han MS, Choi EH, Chang SH, et al. Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children With Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea. JAMA Pediatr. 2021 Jan 1;175(1):73-80.

9. Yoon S, Li H, Lee KH, et al. Clinical Characteristics of Asymptomatic and Symptomatic Pediatric Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review. Medicina (Kaunas). 2020 Sep 15;56(9):474.

10. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020 Sep-Oct;37:101825.

11. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. J Pediatr. 2020 Dec;227:45-52.e5.

12. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. Paediatr Int Child Health. 2021 Feb;41(1):36-55. doi: 10.1080/20469047.2020.1781356. Epub 2020 Jun 25.

13. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. Am J Otolaryngol. 2020 Sep-Oct;41(5):102573. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102573. Epub 2020 Jun 6.

14. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20200834.

15. Zhou MY, Xie XL, Peng YG, et al. From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. Int J Infect Dis. 2020 Jul;96:710-714.

16. Boechat JL, Wandalsen GF, Kuschnir FC, Delgado L. COVID-19 and Pediatric Asthma: Clinical and Management Challenges. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jan 26;18(3):1093.

17. CDC Health Alert Network.Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available online: http//emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp.

18. Ghayda RA, Lee J, Lee JY, et al. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jul 13;17(14):5026.

19. Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P. What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. Pediatr Pulmonol. 2020 Aug;55(8):2115-2127.

20. Zheng J, Zhang J, Dong C, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Med Virol. 2021 Feb;93(2):1057-1069.

21. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. J Pediatr. 2020 Aug;223:14-19.e2.

22. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2020 Sep;4(9):653-661.

23. Shelmerdine SC, Lovrenski J, Caro-Domínguez P, Toso S; Collaborators of the European Society of Paediatric Radiology Cardiothoracic Imaging Taskforce. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a systematic review of imaging findings. Pediatr Radiol. 2020 Aug;50(9):1217-1230.

24. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. Pediatr Pulmonol. 2020 May;55(5):1169-1174.

25. Liuzzo Scorpo M, Ferrante G, La Grutta S. An Overview of Asthma and COVID-19: Protective Factors Against SARS-COV-2 in Pediatric Patients. Front Pediatr. 2021 Apr 29;9:661206.

26. Wang A, Chiou J, Poirion OB, et al. Single-cell multiomic profiling of human lungs reveals cell-type-specific and age-dynamic control of SARS-CoV2 host genes. Elife. 2020 Nov 9;9:e62522.

27. Muus C et al, Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. Biorxiv.

28. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. JAMA. 2020 Jun 16;323(23):2427-2429.

29. Dijkman R, Jebbink MF, Deijs M, et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. J Gen Virol. 2012 Sep;93(Pt 9):1924-1929.

30. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. Pediatr Infect Dis J. 2020 Jun;39(6):469-477.

31. Wu Q, Xing Y, Shi L, et al. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. Pediatrics. 2020 Jul;146(1):e20200961.

32. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Dec 16;116(52):27142–50.

33. Andreakos E, Zanoni I, Galani IE. Lambda interferons come to light: dual function cytokines mediating antiviral immunity and damage control. Curr Opin Immunol. 2019 Feb;56:67-75.

34. Tomaiuolo R, Ruocco A, Salapete C, et al. Activity of mannose-binding lectin in centenarians. Aging Cell. 2012 Jun;11(3):394-400.

35. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Jul;31(5):454-470.

36. Maggi E, Canonica GW, Moretta L. COVID-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):18-22.

37. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? Lancet Child Adolesc Health. 2020 Jun;4(6):414-416.

38. Licari A, Votto M, Brambilla I, et al. Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: What we know and how we could prevent allergy and asthma flares. Allergy. 2020 Sep;75(9):2402-2405.

39. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nat Rev Immunol. 2020 Jun;20(6):375-388.

40. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F, Billheimer D, Kraft M. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):80-88.e8.

41. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK,et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. Cell. 2020 May 28;181(5):1016-1035.e19.

42. Ferrante G, La Grutta S. The Burden of Pediatric Asthma. Front Pediatr. 2018 Jun 22;6:186.

43. Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic. Clin Rev Allergy Immunol. 2020 Aug;59(1):78-88.

44. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):203-206.e3.

45. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. J Allergy Clin Immunol. 2020 Dec;146(6):1295-1301.

46. Du H, Dong X, Zhang JJ, et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. Allergy. 2021 Feb;76(2):510-532.

47. Rabha AC, Oliveira Junior FI, Oliveira TA, et al. CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH COVID-19: REPORT OF THE FIRST 115 CASES FROM SABARÁ HOSPITAL INFANTIL. Rev Paul Pediatr. 2020 Nov 27;39:e2020305.

48. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. J Pediatr. 2020 Aug;223:14-19.e2.

49. Papadopoulos NG, Custovic A, Deschildre A,et al. Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Sep;8(8):2592-2599.e3.

50. Ruano FJ, Somoza Álvarez ML, Haroun-Díaz E, et al. Impact of the COVID-19 pandemic in children with allergic asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Oct;8(9):3172-3174.e1.

51. Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: a systematic review and call for data. Pediatric pulmonology. 2020;55(9):2412-2418.

52. Roland D, Teo KW, Bandi S, Lo D, Gaillard EA. COVID-19 is not a driver of clinically significant viral wheeze and asthma. Arch Dis Child. 2021 Apr;106(4):e22.

53. Abrams EM, Szefler SJ. Managing Asthma during Coronavirus Disease-2019: An Example for Other Chronic Conditions in Children and Adolescents. J Pediatr. 2020 Jul;222:221-226. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.04.049. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330469; PMCID: PMC7172836.

54. Hughes-Visentin A, Paul ABM. Asthma and COVID-19: What do we know now. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2020 Oct 23;14:1179548420966242.

55. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. Eur Respir J. 2020 May 7;55(5):2001009.

56. Farne H, Singanayagam A. Why asthma might surprisingly protect against poor outcomes in COVID-19. Eur Respir J. 2020 Dec 10;56(6):2003045.

57. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. Eur Respir J. 2021 Mar 4;57(3):2003142.

58. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jun 1;201(11):1372-1379.

59. Ehre C, Worthington EN, Liesman RM, et al. Overexpressing mouse model demonstrates the protective role of Muc5ac in the lungs. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Oct 9;109(41):16528-33.

60. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jul 1;202(1):83-90.

61. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. Allergy. 2019 Nov;74(11):2087-2102.

62. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. Ital J Pediatr. 2017 Jan 23;43(1):13.

63. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. World Allergy Organ J. 2020 May 16;13(5):100126.

64. Matsumoto K, Saito H. Does asthma affect morbidity or severity of COVID-19? J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):55-57.

65. Yang XY, Gong RN, Sassine S, et al. Risk Perception of COVID-19 Infection and Adherence to Preventive Measures among Adolescents and Young Adults. Children (Basel). 2020 Dec 21;7(12):311.

66. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 May;8(5):1477-1488.e5.

67. Cardinale F, Ciprandi G, Barberi S, et al. Consensus statement of the Italian society of pediatric allergy and immunology for the pragmatic management of children and adolescents with allergic or immunological diseases during the COVID-19 pandemic. Ital J Pediatr. 2020 Jun 16;46(1):84.

68. Searing DA, Dutmer CM, Fleischer DM, et al. A Phased Approach to Resuming Suspended Allergy/Immunology Clinical Services. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jul-Aug;8(7):2125-2134.

69. Abrams E, Jong G,Yang C.Canadian Pediatric Society Practice Point: Pediatric Asthma and COVID-19.2020. https://www.cps.ca/en/documents/position/paediatric-asthma-and- COVID-19. Accessed September 6, 2020.

70. WHO-World Health Organization.Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When COVID-19 Is Suspected? Geneva, Switzerland, 2020.Available online:http://www.who.int/publications-detail/clinical -managemenof severe-acute-respiratory-infestion-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-issuspected (accessed on 22 November 2020)

71. Hasan SS, Capstick T, Zaidi STR, Kow CS, Merchant HA. Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. Respir Med. 2020 Aug-Sep;170:106045.

72. Global Initiative for Asthma COVID-19:GINA Answers to Frequently Asked Questions on Asthma Management. Available online:www.ginaasthma.org (accessed on 22 November 2020)

73. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, et al. Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: An EAACI statement. Allergy. 2020 Nov;75(11):2764-2774.

74. Klimek L, Jutel M, Akdis C, et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. Allergy. 2020 Jul;75(7):1546-1554.

75. Amirav I, Newhouse MT. Transmission of coronavirus by nebulizer: a serious, underappreciated risk. CMAJ. 2020 Mar 30;192(13):E346.

76. Centers for Disease Control and Prevention. Available online: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html (accessed on 6 January2021)

77. Papadopoulos NG, Mathioudakis AG, Custovic A, et al. Childhood asthma outcomes during the COVID-19 pandemic: findings from the PeARL multi-national cohort. Allergy. 2021;76(6):1765-1775.

78. Abrams EM, McGill G, Bhopal SS, Sinha I, Fernandes RM. COVID-19, asthma, and return to school. Lancet Respir Med. 2020 Sep;8(9):847-849.

79. Snape MD, Viner RM. COVID-19 in children and young people. Science. 2020 Oct 16;370(6514):286-288.

80. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M; CMMID COVID-19 working group, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. Nat Med. 2020 Aug;26(8):1205-1211.

81. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. JAMA Netw Open. 2021 Jan 4;4(1):e2035057.

82. Lewis D. Why schools probably aren't COVID hotspots. Nature. 2020 Nov;587(7832):17.

83. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2021 Feb 1;175(2):143-156.

84. Brauner JM, Mindermann S, Sharma M, et al. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. Science. 2021 Feb 19;371(6531):eabd9338.

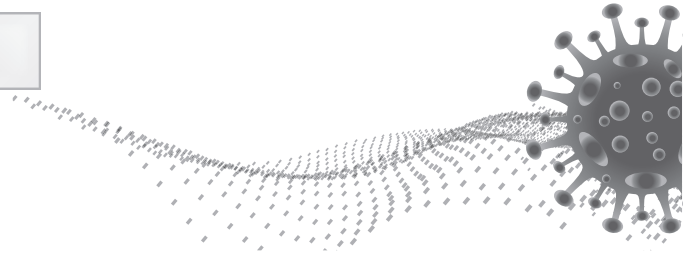
85. Sinha IP, Lee AR, Bennett D, et al. Child poverty, food insecurity, and respiratory health during the COVID-19 pandemic. Lancet Respir Med. 2020 Aug;8(8):762-763.

86. Federico MJ, McFarlane AE 2nd, Szefler SJ, Abrams EM. The Impact of Social Determinants of Health on Children with Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jun;8(6):1808-1814.

87. Abrams EM. Cleaning products and asthma risk: a potentially important public health concern. CMAJ. 2020 Feb 18;192(7):E164-E165.

88. Hurst JH, Zhao C, Fitzpatrick NS, Goldstein BA, Lang JE. Reduced pediatric urgent asthma utilization and exacerbations during the COVID-19 pandemic. Pediatr Pulmonol. 2021 Oct;56(10):3166-3173.

21. BÖLÜM



# COVID-19 PANDEMİSİNİN ÇOCUK YAŞAMI ÜZERİNE ETKİLERİ

*Prof Dr Aslı Aslan*[1]
*1.İzmir Ekonomi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*

Pandemi, dünyada birden fazla ülkede veya kıtada, çok geniş bir alanda yayılan ve etkisini gösteren salgın hastalıklara verilen genel isimdir. İnsanlığın karşılaştığı ilk pandemi Korona virüs salgını değildir ve muhtemelen son da olmayacaktır. İnsanlık tarihi pek çok pandemiye tanıklık etmiştir.165 yılında Antonine vebası (muhtemelen çiçek ya da kızamık) Roma ordusunu neredeyse yok etmiş, 542 yılında Justiniyen vebası İstanbul'da günde 5 bin insanın canına mal olmuş ve toplamda kentin nüfusunun %40'ını öldürmüştür. 4. yüzyılda veba salgınında (Kara ölüm) 75 milyon ila 200 milyon insanın öldüğü tahmin edilmektedir. 1800' lerin sonunda Asya gribi, Birinci Dünya Savaşı'nın son yılında H1N1 olarak sınıflandırılan İnfluenza pandemisi tüm dünyayı kasıp kavurmuş, adı İspanyol gribi olan bu salgında yaklaşık 500 milyon insan yaklaşık üç yıl süre ile salgından etkilenmiştir. Sağlıklı genç bireyleri de etkileyen bu salgının 20 ila 50 milyon arasında insanı öldürdüğü tahmin edilmektedir. Aslında dünya hali hazırda birden fazla pandemi ile uğraşmaktadır, örneğin AIDS halen dünyada aktif haldeki pandemi salgınlarının başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre ilk kez 1976 yılında karşılaşılan hastalık 1981'den bu yana en az 31 milyon can almıştır[1]

17 Kasım 2019 da Wuhan'da ortaya çıkan, belirli bir neden olmaksızın gelişen ve tedavi ile aşılara cevap vermeyen bir zatürre olarak nitelenen SARS COV 2, asıl adını COVID 19 olarak 13 Ocak 2020 de DSÖ tarafından aldı ve bu tarihten itibaren tüm Dünya'da çok büyük bir değişim yaşandı.

Virüs dünyanın birçok bölgesini etkilerken, çocukların da büyümesini ve gelişimini olumsuz yönde etkilemiştir. İlk bakışta çocuklar COVID 19 enfeksiyonundan erişkinlere göre daha az etkilenmiş olmakla birlikte COVID 19 enfeksiyonuna bağlı olgular ve COVID 19 kaynaklı çocuk ölümleri bildirilmiştir.
3,5 milyon COVID 19'a bağlı ölümün %0,4 ü (12800) 20 yaş altı ergen ve çocuklarda görülmüş olup, bu ölümlerin %58'i 10-19 yaş, %42 si 0-9 yaş arasında yer almıştır.[2]
Çocuklar; COVID -19 salgınının mağdurları gibi görünmeseler de salgının en büyük mağduru olma tehlikesi ile karşı karşıya kalmışlardır. Her yaştan ve tüm ülkelerden çocuklar, krizin sosyo-ekonomik etkilerine maruz kalmış ve bazı durumlarda, yarardan çok zarar veren, salgını durdurmaya yönelik tedbirlerden etkilenmişlerdir. Ayrıca salgının geleceğe yönelik hedeflerde uzun vadede olası sonuçlarından etkilenmişler ve etkilenmeye de devam edeceklerdir.

COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş çocuklarda, daha önce tanımlanmamış bir sendrom olan MIS-C pediatristler için yeni bir tanı olmuştur. COVID sonrası 2-6 hafta sonra ortaya çıkan bu hiperinflamatuar send-

romda insidans yaklaşık 1/3000, yoğun bakıma yatış oranı %60-70, ölüm oranı %1-2 olarak görülmekte olup, birçok organ tutulumu seyreden bir sendrom olarak tıp literatürüne eklenmiştir.[3]

Ancak COVID 19 geçirmiş çocuklarda MIS-C dışında da birçok sorun gelişmiştir. Örneğin, hafif, şiddetli enfeksiyonlardan veya MIS-C'den sonra çocukların %7-8'inde 12 hafta sonraya kadar uzayan semptomlar görülebilmektedir.[4]

En yaygın semptomlar, yetişkinlere benzer yorgunluk, baş ağrısı, uykusuzluk, konsantrasyon güçlüğü, kas ve eklem ağrısı ve öksürük olarak karşımıza çıkarken, fiziksel aktivitenin kısıtlanması, anksiyete, zihinsel sorunlar, okula devamsızlık gibi yaşam kalitesi üzerinde de etkileri ortaya çıkmıştır.

Tüm bu etkilerin dışında aşıların bulunması ve yaygın olarak kullanılması sonrasında bu kez de aşıya bağlı miyokardit olguları tartışılmış, ancak yapılan araştırmalar ile aşı sonrası miyokardit riski 1:8 milyon doz olarak belirlenmiştir. Aşı ilişkili miyokardite sekonder ölüm bildirilmemiş iken aşıya bağlı miyokardit erkek cinsiyette 2.doz sonrası 3-5 gün içinde ve göğüs ağrısı tipik bulgusu ile ortaya çıkmaktadır.[5-7]
Dünya tarihinin önemli pandemilerinden olan COVID 19 pandemisinin çocuk sağlığı ve yaşamına etkileri açısından ekonomik etkileri, beslenme, aşılama, eğitim üzerine etkileri ve ruh sağlığı üzerine etkileri ele alınmıştır.

**Ekonomik etkiler:** Salgının yayılmasını önlemek, ölümleri azaltmak için uygulanan sokağa çıkma kısıtlamaları, işyerlerinin kapanması ve sosyal mesafe önlemleri sonucu tüm dünyada ekonomik faaliyetlerde ciddi bir düşüş yaşanmıştır ve sonucunda tüm piyasalarda küresel bir durgunluk oluşmuş ve küresel gelirde bir daralma meydana gelmiştir.

2020 yılında, pandeminin neden olduğu küresel sosyoekonomik krizin, gelişmekte olan ülkelerde 142 milyon çocuğu daha, parasal yoksul hanelere itebileceği tahmin edilmişti ancak aşılar, maskeler ve diğer müdahaleler pandeminin riskini ve yayılmasını hafiflettikçe ekonomi (düzensiz de olsa) iyileşmeye başladı. Dolayısı ile pandemi başındaki projeksiyona nazaran beklenen düzeyin altında olmakla birlikte 60 milyon daha fazla çocuk 2021'de 2019'a kıyasla parasal açıdan yoksul hanelerde yaşamaya başladı.[8]

Gelir şokları sadece geçici bir süre için yaşansa bile, çocuklar, özellikle de varlıklı olmayan yoksul hanelere mensup çocuklar üzerinde yıkıcı etkiler yaratabilmektedir. Yoksul hanelerin gelir kaynaklarının daha güvencesiz olması, sağlık hizmetlerine ulaşma olanaklarının daha kısıtlı ve kronik hastalıklarının daha çok olması, uzaktan eğitimi izlemek için araç ve gereç olanaklarının olmaması nedeniyle çocuklarını okuldan alma ve çalışma hayatına sürükleme olasılıkları daha yüksektir. Tarihsel olarak da bu tür ekonomik kayıplardan genelde kız çocukları daha kötü etkilenmektedir.

Ancak parasal yoksulluk içinde yaşayan çocukların bulunduğu kötü duruma yalnızca kısmi bir bakış sağlar. Bu nedenle, çocuk yoksulluğunun çok boyutlu yoksulluk yani, eğitim, sağlık, barınma, beslenme, sanitasyon veya suya erişim aşısından da değerlendirilmesi gerekir. Save the Children ve UNICEF tarafından ortaklaşa yürütülen analize göre, COVID 19 pandemisi nedeniyle yaklaşık 150 milyon daha fazla çocuk, bu temel hizmetlere erişimden yoksun olarak çok boyutlu yoksulluk içinde yaşamaya başlamıştır. Bu, 2019'dan beri yüzde 10'luk bir artış olduğu anlamına gelmektedir. COVID 19 öncesi çocuk yoksulluğu düzeylerine geri dönmenin ise yedi-sekiz yıl süreceği düşünülmektedir. [8]

Türkiye, çocuk yoksulluğu oranının (%25 ile) en yüksek olduğu OECD ülkelerinden biridir. Türkiye'de pandemi ile ailelerin iş kayıpları ve maddi yoksunluğundaki artış sebebiyle, zaten yüksek olan çocuk yoksulluğu oranında da artış beklenmektedir. Salgın süresince, sahada çalışan Sivil Toplum Kuruluşla-

rı'nın yaptıkları görüşmelerin gösterdiği, iş kayıplarına uğrayan ailelerin kiralarını ve faturalarını düzenli ödeyemedikleri, temel ihtiyaçları olan gıda erişimine dahi ulaşmakta zorlandıkları yönündedir. [9]

Pandemi nedeniyle ülke ekonomilerinde yaşanan problemler ve virüsün yayılmasını önlemek amacıyla okulların da kapatılması sonucu, çocuk işçilerin daha kötü koşullarda ve daha uzun çalışmak zorunda kaldığına ilişkin raporlar mevcuttur. Ailedeki yetişkinlerin bu süreçte işlerini kaybetmesi ya da gelirlerinde azalma olması da çocukların çalışmak zorunda kalmasına yol açmıştır.

Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) ve UNICEF tarafından Haziran 2021 raporuna göre, çocuk işçi olarak çalıştırılan çocukların sayısı son dört yılda 8,4 milyon artarak dünya çapında 160 milyona yükselmiştir ve yine milyonlarca çocuk da risk altındadır.[10]

Salgın ile ailelerin gelir kaybı sonucunda çocukların daha fazla emek piyasasına yönelmeleri beklenen bir durumdur. Türkiye'de yakın dönemde çocuk işçiliğinde artış gözlemlenmesi olasıdır. Bu halihazırda çocuk işçi olarak çalıştırılan çocukların daha uzun saatler boyunca veya daha kötü koşullarda çalıştırılabilecekleri anlamına gelmektedir. Öte yandan çok daha fazla çocuk, ailelerin iş ve gelir kayıpları nedeniyle çocuk işçiliğinin en kötü biçimlerine maruz kalmaktadır.[11]

Salgının ekonomide yarattığı tahribattan ise yine en çok toplumun yoksul, kayıt dışı, güvencesiz ve günübirlik işlerde çalışan kesimleri zarar görmüştür. Bu kesimlerin başında da mülteciler gelir. Salgınla Türkiye genelinde pek çok sektör belirli aralıkla iş durdurmak ya da çalışma kapasitesini azaltmak zorunda kalmış, üretime ara veren ya da kapasitesini azaltan işyerlerinin başında mülteci ve göçmen işçilerin de yoğun olarak çalıştığı tekstil, kundura, sanayi atölyeleri ve inşaat gibi sektörler de yer almıştır. Pandemide mülteci işçiler işsizlikle karşı karşıya kalırken mülteci ailelerinin tamamına yakının gelirleri ya kesildi ya da önemli oranda azalmıştır. Mülteci aileler bu süreçte temel ihtiyaçlarını karşılamakta dahi zorlanmış, yoksulluk daha da artmıştır.[12]

**Eğitim:** 2020'de COVID 19 karantinaları nedeniyle dünya genelinde 188 ülkede 168 milyondan fazla çocuğun okulları neredeyse bir yıl boyunca tamamen kapatıldı ve her 7 çocuktan biri – yüz yüze öğrenimlerinin dörtte üçünden fazlasını kaçırdı. Bununla birlikte, pandemiden önce bile, çocukların öğrenimi dünya genelinde eşitsizlikler içermekteydi ve pandemi bu eşitsizlikleri daha da keskinleştirdi. Özellikle yoksul ülkelerdeki okul çocukları sert bir şekilde etkilendiler. Dünyanın dört bir yanındaki ülkeler uzaktan öğrenmeyi, yeni sağlık protokollerini ve yeniden açma planlarını uygulamakta hızlı olsalar da bu politikalar her ülkenin zenginliğine göre büyük ölçüde değişiklik gösterdi. En yoksul ülkelerdeki okul çocukları, yüksek gelirli ülkelerdeki altı haftaya kıyasla, yaklaşık dört aylık okul eğitimini kaybetti. Geçmişte okulların kapanması çocuk evliliklerinde ve çocuk işçiliğinde artışa yol açmış ve bu da çoğu zaman çocukların eğitimlerine devam etmelerini engellemişti.[13]

Kapanan okullar sonrası birçok ülke uzaktan eğitim programları uygulamıştır. Yine de dünya çocuklarının birçoğunun – özellikle de yoksul hanelerde yaşayanların – evlerinde internet erişimi, kişisel bilgisayarları, televizyonları ve hatta radyoları olmaması, mevcut öğrenme eşitsizliklerinin etkilerini artırmıştır. Birçok düşük ve orta gelirli ülkede, özellikle yoksul haneler arasında bu teknolojilere erişim sınırlıdır. Ev tabanlı öğrenim için gerekli teknolojilere erişimi olmayan öğrencilerin eğitimlerine devam etmeleri için sınırlı imkânları vardır. Sonuç olarak, birçoğu okula bir daha geri dönmeme, riskiyle karşı karşıya kalmıştır. Ayrıca ülkeler uzaktan öğrenme politikalarını benimserken, ancak yüzde 60'ında okul öncesi eğitim bu kapsamda ye almıştır. Televizyon, dünya çapında en fazla öğrenciye (%62) ulaşma potansiyeline sahip

iken, dünya çapında radyo tabanlı öğrenme ile okul çocuklarının sadece %16'sına ulaşılabildi.[14] Küresel olarak, uzaktan eğitim politikalarıyla ulaşılamayan her 4 öğrenciden 3'ü kırsal kesimde bulunmakta ve/veya en yoksul hanelerde yaşamaktaydı. [15]

Pandemi aynı zamanda öğrenme kaybına neden oldu. Öğrenme kayıpları kapanmaların uzunluğuyla genel anlamda orantılı bulunmuştur, ayrıca düşük ve orta gelirli ülkelerde, okulların kapanmasından doğan öğrenim kayıpları nedeniyle 10 yaşındaki öğrencilerin %70'inin basit bir metni okuyamaz ya da anlayamaz durumda oldukları belirlenmiştir oysa bu oran küresel salgın öncesinde % 53'tü.

Tahmini öğrenme kayıplarının matematikte okumaya göre daha fazla olduğu ve daha küçük yaştaki öğrencileri, düşük gelirli öğrencileri ve kızları orantısız bir şekilde etkilediği görülmektedir. Düşük gelirli hanelerden gelen çocukların, engeli olan çocukların ve kızların, akranlarına göre uzaktan eğitime erişim olasılıkları daha düşük olmuştur. Bunun nedeni teknolojilere erişimde, elektrik, bağlantı ve cihazlardaki kısıtlılık yanında ayrımcılık ve toplumsal cinsiyetle bağlantılı ölçütlerdir. İlk veriler, okulların ve öğrenimin sağlıklarına ve yaşam şanslarına yönelik sağladığı korumayı hızla kaybettikleri için kızlar arasında daha büyük kayıplara işaret etmektedir. [16]

Küçük yaştaki öğrencilerin uzaktan eğitime erişimi de daha düşük olmuştur ve bu öğrenciler arasında, özellikle de önemli öğrenme ve gelişim aşamasında bulunan okul öncesi düzeyindeki çocuklar, öğrenme kayıplarından yaşça büyük öğrencilere göre daha fazla etkilenmektedir. Öğrenme üzerindeki bu zararlı etki, en kırılgan ve savunmasız durumda olan öğrencileri en fazla etkilemiş durumdadır, örneğin Gana, Meksika ve Pakistan gibi ülkelerde düşük sosyoekonomik durumdaki öğrencilerinin yaşadığı öğrenme kayıpları daha fazla olmuştur. [17]

Okulların kapanması sırasında COVID 19 ile ilgili öğrenme kaybı projeksiyonları, çocukların 2019-2020 eğitim öğretim yılını tipik bir okula göre okumada yalnızca %63-68 ve matematikte %37-50 oranında öğrenme kazanımı ile sonlandırdığını göstermektedir. Anaokulundan beşinci sınıfa kadar olan çocuklarda öğrenme kaybıyla ilgili ayrı bir araştırma, öğrencilerin ortalama olarak okumanın yalnızca %87'sini ve sınıf düzeyindeki akranlarının tipik olarak bir sonraki okulun başlangıcında öğrenecekleri matematiğin %67'sini öğrendiğini belirlemiştir.[18]

Aynı zamanda pandeminin ilk aylarında enfeksiyon endişeleri ve kapanmalar ile çocukların psikoeğitimsel değerlendirmelerinin yapılması da engellenmiş ve sekteye uğramıştır. Bu muhtemelen öğrenme ve diğer gelişimsel sorunların tanımlanması ve müdahalesinde bir gecikmeye yol açabilir. Halihazırda okulda özel eğitim hizmetleri ve terapileri (uğraşı terapisi, fizik tedavi, konuşma-dil terapisi) alan çocuklar için, okulların kapanması ilerlemelerini durdurmaya ve temel becerilerin geliştirilmesi için fırsatların kaçırılmasına neden olmuştur.

Uzaktan eğitim ile karşımıza çıkan yeni bir sorun da görme bozuklukları olmuştur. Sanal öğrenme ve genel olarak ekran zamanı ile ilişkili artan yakın çalışmanın, dışarıda geçirilen zamanın azalmasıyla birleştiğinde, daha büyük bir miyopi insidansına yol açabileceği öne sürülmüştür. 2020 bulgularını önceki 5 yıl için yıllık bulgularla karşılaştıran büyük, nüfus temelli bir okul fotoğraf tarama çalışması, 6-8 yaş arası çocuklarda miyopi prevelansında 1,4-3 kat artış bulmuştur.[19,20]

**Beslenme:** Pandeminin, hane halkı gelirindeki bozulmalar nedeniyle her türlü yetersiz beslenmeyi şiddetlendirdiği bir gerçektir. COVID 19'dan en fazla etkilenmesi beklenen beslenme bozukluğu akut yetersiz besin alımı ve/veya bizzat COVID 19'e bağlı hastalık ile gelişen zayıflıktır.

Kronik veya tekrarlayan yetersiz beslenmenin sonucu ortaya çıkan bodurluk ise COVID 19-19'un ortadan kaldırılması ve ekonomilerin toparlanmasından sonra bile yıllarca devam edecektir.

143 ülkede 368,5 milyon çocuk, normalde okul yemekleri vasıtasıyla günlük besin kaynaklarını temin ederken kapanan okullar ile çocuklar tek sağlıklı öğünlerinden de mahrum kalmışlardır.

Hanelerin karşı karşıya olduğu ekonomik şok, bu zorluğu daha da arttırmaktadır. Bu da çocukların, hamile kadınların ve emziren annelerin beslenmesini olumsuz yönde etkiler. Buna ek olarak, aceleyle uygulanan sokağa çıkma kısıtlamaları, gıda tedarik zincirlerini ve yerel gıda pazarlarını bozmuş ve bu etkiler, gıda güvenliği açısından ciddi sonuçlar doğurmuştur.[21]

Pandemi sırasında yaşanan annenin yetersiz beslenmesi, bozulmuş doğrusal büyümenin önemli bir tahmincisi olan düşük doğum ağırlığı riskini artırarak bodurluğu da etkileyebilir. [22]

Ayrıca pandemi nedeniyle örneğin A vitamini takviyesi için toplu kampanyaların askıya alınması ile diğer temel beslenme hizmetleri de etkilenmiştir. Temmuz 2020'de UNICEF, Gıda ve Tarım Örgütü, Dünya Gıda Programı ve Dünya Sağlık Örgütü ile The Lancet'te bir eylem çağrısı yayınlayarak pandeminin önceden var olan yetersiz beslenme ve kötü beslenme krizini daha da kötüleştirme potansiyeli konusunda uyarıda bulunmuşlardır. Birleşmiş Milletler, COVID 19 nedeniyle dünya çapında gıda güvensizliği ile karşı karşıya kalan insan sayısının ikiye katlanarak 265 milyona ulaşabileceğini tahmin etmektedir.[23]

Azalan hane gelirleri, tam karantina süresinin belirsizliği ve pandemi sırasında marketlere gitme kaygısı, ailelerin daha uzun raf ömrüne sahip daha ucuz gıdalar için taze meyve ve sebze satın almaktan vazgeçmelerine neden olmuş ve kalorisi yoğun, ultra işlenmiş gıdaların uzun süreli tüketimi, özellikle okulların kapanması, ders dışı etkinliklerin askıya alınması ve karantina emirleri nedeniyle hareketsiz davranışlarda artış ve fiziksel aktivitede azalma ile birleştiğinde, kilo alımında ve çocukluk çağı obezitesinde artış olarak karşımıza çıkmıştır. COVID 19 sırasında kısıtlamalarla şekillenen kötü beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıkları ergenlik ve yetişkinlik boyunca devam eden bir sürece dönüşebilir.

Kapanma döneminin çocuk kilolarındaki değişikliği göstermesi açısından Türkiye'den bir yayında yaklaşık 5 aylık süreçte çocuklarda ortalama %25 lik bir persantil artışı gösterilmiş, bu da evde bakım veren anne veya büyükannelerin çocukları daha çok karbonhidrat içeren gıdalar ve daha sık beslemeye yönelmesi ile ilişkilendirilmiştir.[24]

COVID 19 pandemisinde, bağışıklık sistemini güçlendirmek için mikro besin takviyesini içeren gelişmiş beslenme hem hastalığı önlemek hem de şiddetini hafifletmek için uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir.

Mikrobesinlerin bağışıklık güçlendirici ajanlar olarak potansiyel rolü, halihazırda yüksek düzeyde yetersiz beslenme ve mikro besin eksiklikleri yüküne sahip olan düşük ve orta gelirli ülkeler için özellikle önemlidir. İyileşmeye yardımcı olabilecek beslenme müdahalelerini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Mikrobesin eksiklikleri, özellikle A, B kompleksi, C ve D vitaminleri, çinko, demir ve selenyum, genel olarak savunmasız popülasyonlar ve özellikle COVID 19 hastaları arasında yaygındır ve ölüm riskini artırabilir. Mevcut mikro besin zenginleştirme programlarının yanı sıra ihtiyaca dayalı mikro besin takviyesinin makul kullanımı, özellikle düşük ve orta gelirli ekonomilerde mevcut küresel salgında önerilmektedir.[25-26]

**Aşılama:** Bağışıklama, bugüne kadar bilinen en uygun maliyetli halk sağlığı müdahalelerinden biridir ve her yıl tahmini 2 ila 3 milyon hayat kurtarmaktadır. COVID 19 'un ortaya çıkması, hayat kurtaran aşılara erişimi ciddi şekilde sınırlamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü, UNICEF, Gavi ve Sabin Aşı Enstitüsü tarafından toplanan veriler, ülkelerde uygulanan karantina önlemlerinin en az 68 ülkede aşı hizmetlerinin sunulmasını önemli ölçüde engellediğini ve 1 yaşın altındaki yaklaşık 80 milyon çocuğun aşı ile önlenebilir hastalıklar kapma riskini artırdığını göstermiştir. [27]

2019 yılında yaklaşık 14 milyon çocuğa hiç aşı yapılmazken, yaklaşık 6 milyon çocuk, yaşamı tehdit eden birçok hastalığa karşı tam koruma için gerekli olan aşıların tamamını değil bazılarını almıştır.

Pandeminin etkilediği sağlık sistemleri nedeniyle aşılanmamış ve yetersiz aşılanmış çocukların sayısının artması, mevcut eşitsizliklerin şiddetlenmesi ve birçok çocuğun hayatını ciddi hastalık veya ölüm riski altına sokması beklenmektedir. Difteri-tetanoz-boğmacanın (DTP3) üçüncü dozunun küresel kapsamı 2019'da yüzde 86'dan 2020'de yüzde 83'e gerilemiştir. Bu oran 2019'a göre 3,7 milyon daha fazla aşılanmamış veya eksik aşılanmış çocuk anlamına gelmektedir.

Toplamda dünya üzerinde 2020'de 23 milyon çocuk ya aşılanmamış veya eksik aşılanmıştır ve aşıyla önlenebilir hastalıklara karşı savunmasızdır. Bu, 2008'den bu yana DTP3 aşı kapsamındaki en yüksek düşüş olmuştur.[28]

COVID 19 pandemisi ve ilgili aşı kapsamı dünya ülkeleri arasında eşit olmayan şekilde etkilenmiş, en çok Güneydoğu Asya, Doğu Akdeniz ve Amerika'da düşüş görülmüştür.

COVID 19 'u kontrol etme çabaları nedeniyle (Kasım 2020 itibarıyla) 26 ülkede duraklatılan kızamık kampanyaları küresel kızamık salgınları alevlenmesi açısından tehdit oluşturmaktadır. Dünya çapında, kızamık vakaları 2019'da yaklaşık 870.000'e yükselerek son 23 yılda bildirilen en yüksek vaka sayısına ulaşmıştır. Küresel kızamık ölümleri 2016'dan bu yana yaklaşık yüzde 50 artmış ve yalnızca 2019'da tahmini 207.500 can almıştır. Dünya çapında 66 ülkede en az bir aşı ile önlenebilen hastalık kampanyası Mayıs 2020 itibariyle ertelenmiştir.[27]

Mayıs 2020'de geçmişte yaşanan salgın deneyimlerine dayanılarak yapılan bir çalışmada, temel sağlık hizmetlerinin kesintiye uğraması durumunda, çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere dünya çapında en iyi senaryoda 53.500 ek çocuk ölümü ve 12.200 ek anne ölümü, en kötü senaryoda ise 1.157.000 ek çocuk ölümü ve 56.700 ek anne ölümü olabileceği bildirilmiştir.[29] UNICEF ve DSÖ'nün yaptığı araştırmalar Korona virüs salgınının sağlık hizmetlerinde büyük kesintilere neden olduğunu göstermektedir. Bu da son on ila yirmi yıldır yürütülen yoğun çalışmalar sonucunda elde edilen ilerlemenin kaybedilmesi riskini beraberinde getirmektedir. UNICEF'in 134 ülkede gerçekleştirdiği bir araştırmada, ülkelerin neredeyse yüzde 68'inin çocuklara yönelik sağlık kontrollerinde ve bağışıklama hizmetlerinde az da olsa kesinti bildirdiğini ortaya koymaktadır Ayrıca, ülkelerin yüzde 63'ü doğum öncesi kontrollerde, yüzde 59'u ise doğum sonrası bakımda aksamalar yaşandığını bildirmiştir. [30] DSÖ tarafından 105 ülkeden toplanan yanıtlarla gerçekleştirilen bir araştırmada ise, ülkelerin yüzde 52'si hasta çocuklara yönelik sağlık hizmetlerinde, yüzde 51'i de yetersiz beslenme yönetimiyle ilgili hizmetlerde kesinti olduğunu bildirmiştir. Çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, COVID 19 pandemisinin ülkelerindeki rutin çocuk sağlığı hizmetlerinde yol açtığı sorunları ve görülmeye başlanan olumsuzlukları bildiren çok sayıda çalışma yayınlanmış, doğum öncesi bakım hizmetleri, bağışıklama hizmetleri, çocuk izlem hizmetlerinde %20'lere varan azalmalar gözlendiği belirtilmiştir. [31]

Çocukların küçük bir yüzdesi, COVID 19'dan doğrudan ciddi sağlık sonuçları yaşıyor olsa da mevcut pandemi, bakıma erişimin azalması, daha az gelişimsel gözetim, düşük bağışıklama oranları, yetersiz beslenme (bazıları için gıda güvensizliği ve obezite) açısından çocukların sağlığını etkilemiştir. [32]

Sağlık hizmetlerine ve sağlık gözetimine erişim 2020'nin büyük bir bölümünde çocuklar, tıbbi konsültasyonların iptali, ertelenen randevular ve pandemi sırasında sağlık sisteminin herhangi bir bölümüyle etkileşime girme konusundaki ebeveyn korkuları nedeniyle sağlık hizmetlerine erişmekte zorlanmıştır. Bu değişiklikler birçok ebeveynin çocuklarının rutin aşılarını ve koruyucu sağlık ziyaretlerini ertelemesine neden olmuş, sağlıklı çocuk ziyaretlerindeki gecikme, küçük çocuklarda gelişimsel gecikmelerin ve bozuklukların belirlenmesinde gecikmeye ve dolayısıyla erken müdahale terapilerinde ve hizmetlerinde gecikmelere sebep olmuş olabilir.

Kapanma önlemleriyle ilgili çeşitli faktörlerin, örneğin hane içinde artan gerilimler, bakıcılar üzerinde ek stresler, ekonomik belirsizlik, iş kaybı veya geçim kaynaklarının bozulması ve sosyal izolasyon artan ev içi şiddet ile sonuçlanması muhtemeldir. Birleşmiş Milletler Kadın Birimi raporuna göre, küresel olarak 15 ile 49 yaşları arasındaki 200 milyonu aşkın kadın ve kız çocuğu ev içi şiddete maruz kalmıştır. Ekonomik olarak dar gelirli, dijital araçlara ve kamusal hizmetlere erişimi sınırlı olan kadınların bu şiddet döngüsünden çıkmaları oldukça zorlaşmıştır. Ev içinde kadına şiddetin aynı zamanda çocuğa şiddet ile doğrudan orantılı olduğu bilinen bir gerçektir. Dolayısı ile kadına şiddetteki artış çocuğa şiddete de artış anlamına gelmektedir.[33-34]

Türkiye'de pandemi süresince kadına yönelik şiddet olgularının arttığını gösterilmiştir. Bir önceki yıla kıyasla 2020 yılı Mart ayında fiziksel şiddet %80, psikolojik şiddet %93, sığınma evi talebi %78 oranında artmıştır. Anket niteliğindeki bir başka çalışma ise pandemi süecinde kadına yönelik şiddet olaylarında %27.8 oranında artış olduğunu bildirmiştir. Ancak, bu dönemde çocuk istismarı olgularının sayısının azaldığı görülmüştür. Bu durumun sosyal kısıtlamalar nedeniyle olguların saptanmasının zorlaşmasından kaynaklandığı bildirilmektedir.[35]

Araştırmalar aile içi şiddetin görüldüğü evlerde yaşayan çocukların normal nüfusa göre 60 kat daha fazla istismar ve ihmal riski altında olduğunu göstermiştir. Bu dönemde okulların ve kütüphanelerin kapalı olması nedeniyle çocuklar evde normalden daha fazla zaman geçirmektedir.[32] Sokağa çıkma yasağı kapsamında çocuklar evde kalmak zorunda olduklarından, çalışan anne-babaların çocuklarında ihmal, çalışmayanların çocuklarında (veya ev-ofis tarzı çalışanlarda) fiziksel, sözlü ve psikolojik istismar riski bulunmaktadır. [36]

Bu süreçte özellikle düşük gelirli, kalabalık aileler risk altındadır. Kısıtlamalar nedeniyle evde geçirilen sürenin uzamasının yanı sıra stres, korku, krizin ekonomik yansımalarının alevlenmesi gibi diğer faktörler aile bireylerinin hoşgörü ve uzun vadeli düşünme yeteneklerini azaltmakta ve çocuk istismarı olasılığını artırmaktadır.

Çocukların rutin sağlık taramalarının ertelenmesi nedeniyle sağlık çalışanları tarafından izlenememe, okul sonrası öğretmenlere ve sosyal hizmet uzmanlarına ulaşamama, sokağa çıkma yasakları gibi birçok faktör çocuk ihmal ve istismarını tespit etme şansını da azaltmaktadır.

Artan çevrimiçi zaman, özellikle küçük çocuklar için denetimsiz geçirilen zaman, zararlı içeriğe, siber zorbalığa ve çevrimiçi cinsel istismar ve sömürüye maruz kalma riskini de artırmıştır. [37]

## Ruh sağlığı:

Tüm yaşamı bir anda etkileyen ve değiştiren pandemi sürecinin yarattığı hastalığa yakalanma korkusu ve belirsizlik ortamı toplumun tüm kesiminin ruh sağlığını tehdit eden bir hal almış ve bu durumdan erişkinler kadar çocuklar da büyük oranda etkilenmişlerdir.

1-3 yaş arası, çocuklarda anneden ayrışma, dış dünyayı keşfetme ve dil gelişiminin de en yoğun olduğu ve aynı zamanda çocukların kreşe başladıkları dönemdir. Bu dönemde dış dünyayı güvendikleri bakım verenlerinin gözünden algılayan çocuklarda bakım verenlerinin olumsuz duygu yoğunluğu ve sonuçları çocuklara olumsuz yansımaktadır. Çocuklar ailelerinin nasıl hissettiğine bağlı olarak ayrılık kaygısı, davranış problemleri gösterme şeklinde bulgular göstermektedir. Yine bu dönemde çocuklarda artmış kaygı ve stres düzeyine bağlı olarak uykuya dalamama, sık uyanma, korkulu rüya görme, iştahsızlık gibi problemler görülebilmektedir. İnsanların sürekli maske ile gezdiği, birbirlerinden uzak durduğu bir ortam bu yaş grubunun dış dünyayı tehlikeli algılamalarına sebep olabilmektedir.

3-6 yaş arası okul öncesi dönem olarak bilinen dönemdir. Bu dönemde çocuklar ifade gücü yüksek, sosyalleşebilen, akran ilişkisi kurabilen, sebep sonuç ilişkisi kurabilen bir gruptur. Bu dönem çocukların bilişsel gelişimi için akran grupları ve okul öncesi eğitime ihtiyaç duyduğu dönem olup, bu grupta yine ailenin çocuğa yansıyan olumsuz duygularının yanı sıra, uyaran eksikliği, sosyal çevre eksikliği sebebi ile sosyal, bilişsel gelişimin beklenenden daha yavaş olabileceği öngörülmüştür. [38]

6-11 yaşarası çocuklar okul çağı çocuklarıdır. Bu yaş grubu çocuklarda eğitimin online olması, okul iklimini hissetmelerine engel olduğundan odaklanma sorunları artmış şekilde görülmüş, sorumluluklarını yerine getirmeleri zorlaşmıştır. Okulda geçirilen zamanın evde geçirilmesi, fiziksel aktivite azlığı, akranları ile vakit geçirememeleri, ailelerin öğretmen rolüne geçmesi sebebi ile çocukların ve ailelerin kaygı, tükenmişlik, öfke gibi olumsuz duygu yoğunluğunda artış ve aile içi çatışmaların arttığı gözlemlenmiştir.

Sosyal becerilerin öğrenilebilir davranışlar olup genelde okullarda kazanılan becerilerdir ve arkadaşlık ilişkileri, problem çözme, öfke kontrolü, stresle başa çıkma, empati kurabilme gibi birçok beceriyi içermektedir. Sosyal becerilere sahip çocuklar aynı zamanda okulu uyum ve akademik başarılarına da katkılar sağlamaktadır. Pandemi sürecinde çocukların yüz yüze eğitimden uzak kalması aynı zamanda spor ve sanat gibi daha önce yaptıkları birçok etkinlikten yoksun kalmaları çocukların sosyal becerilerini de olumsuz etkilemiştir. [39]

11-14 yaş arası ergenliğin başlangıcında olan çocuklar için sosyal hayat içinde var olmak, kimlik gelişimi ve kabul görmek en önemli kazanım ve amaçtır. Akranları ile ilişkileri aile ile ilişkilerinin önünde yer alan bu grup için akranları ile görüşemiyor olmak, sosyal hayatın eksikliği, aile ile sürekli birlikte olmak, aile kontrolünde olmak oldukça zorlayıcı olmuştur. Pandeminin varlığını inkar etme eğilimi, etkilenmiyor görünme hali de bu grupta oldukça sıktır. [39]

Bu yaş grubunda akademik kayıplar, odaklanma ve motivasyon güçlükleri, uyku, yeme sorunları, öfkelilik ile aile içi çatışmalar, ekran, oyun, internet bağımlılığı sıkça görülmüştür.

15-18 yaş arası ergenlerde ise normalde de var olan gelecek kaygısı, pandemi ile daha sık ve ağır görülmüştür. Sosyal kısıtlama, bir ergen için hem gününü geçirdiği okul ve boş zaman aktivitelerinden mahrum kalma hem de problemlerle baş etmede destek aldığı akran grubundan yoksun kalmaktır. Aile ile daha fazla vakit geçirme ve sorumluluklarının daha fazla hatırlatılması, akranlarından uzak olmaları ile gelecek kaygıları, depresif bulguları artırabilmektedir. Bu gurupta umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik gibi depresif bulgularda ve depresyon sıklığında artış görülebilmektedir[39]

Bu grupta kendine zarar verme/intihar davranışı ve alkol madde kullanımı görülebilmektedir. İspanya'da COVID 19 pandemisinin çocuk ve ergenler üzerindeki psikolojik etkilerini araştıran ve bulgularını pandemi öncesi ulusal verileriyle karşılaştıran bir çalışmada; çocuk ve ergenlerin yaşam kalitelerinin değişmediği ancak psikolojik iyilik hallerinde azalma olduğu bildirilmiştir. [40] Hindistan'da COVID 19 nedeniyle karantinaya alınan çocuk ve ergenlerde en sık yaşanan duyguların, endişe, çaresizlik ve korku olduğu belirtilmiştir. [41]

Çin'de China-EPA-UNEPSA iş birliği çalışma grubu tarafından yürütülen bir çalışmanın ön sonuçlarında, tüm yaş grubu çocuklarda dikkatsizlik, sinirlilik, bağlanma ile ilgili sorunların şiddetli bir şekilde görüldüğü, 3-6 yaş grubu çocuklarda ise, anne babaya yapışma davranışları ve aile üyelerinin enfeksiyona yakalanacağına dair korku daha yüksek bulunmuştur.[42]

COVID 19 salgını ve müteakip evde kalma zorunlulukları, çevrimiçi öğrenme ve sosyal mesafe gereksinimleri, dijital medyaya (yani ekranlara) artan bir güven ve ilgiye yol açmış, ergenlerin hayatlarının neredeyse tüm yönleri için (örneğin, eğlence, sosyalleşme, eğitim) sanal ortamı kullanmaya başlamıştır. Ocak 2022 de yayınlanan bir araştırmada ergenlerin günde ortalama 7,70 saat ekran kullanımı (SD) ol-

duğu belirlenmiş, ekran süresinin daha kötü ruh sağlığı ve daha yüksek algılanan stres ile artarken, daha fazla sosyal destek ve başa çıkma davranışları ile azaldığı görülmüştür. [43]

Sonuç olarak pandemi tüm insanlığı ve insan yaşamını ciddi şekilde etkilemiş, çocuklar da bu etkilerden nasibini almıştır. Hem ekonomik hem fiziksel hem de duygusal anlamda etkilenen çocukluk yaş grubunda pandeminin etkileri uzun yıllar daha karşımıza çıkmaya devam edecektir.

## KAYNAKLAR:


1. Available at: https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/past-pandemics.html. (Erişim tarihi:26.04.2022)
2. Available at: https://covid19.who.int/(Erişim tarihi:26.04.2022)
3. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. J Infect Public Health. 2021; 14(4):484-494
4. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N et al. Long covid in children and adolescents. BMJ 2022; 376
5. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2Lancet Child Adolesc Health. 2021 Oct;5(10):708-718
6. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. Acta Paediatr 2021 Jul;110(7):2208-2211. doi: 10.1111/apa.15870
7. Matta A, Kunadharaju R, Osman M et al. Myocarditis Post mRNA Vaccination: A MetaAnalysis and Systematic Review. Cureus. 2021 Nov; 13(11): e19240.
8. Impact of COVID-19 on children living in poverty Available at: https://data.unicef.org/ resources/impact-of-COVID-19-on-children-living-in-poverty/ (Erişim tarihi:26.04.2022)
9. Akkan B, Kovid-19'un Çocuklar Üzerinde Etkisi ve Çocuk Odaklı Sosyal Politikalar. TESEV Değerlendirme Notları - 2020/6
10. Available at: https://data.unicef.org/resources/child-labour-2020-global-estimates-trends-and-the-road-forward/ (Erişim tarihi:26.04.2022)
11. Yüceol HM. Mersin Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi Cilt 5 - Sayı 2 :2022
12 Pandemi'de Mülteci Çocuk İşçiliği Raporu, Deri Tekstil ve Kundura İşçileri Derneği , Mayıs 2021, İzmir
13. COVID-19 and children UNICEF data hub Available at: https://data.unicef.org/COVID-19-and-children/ (Erişim tarihi:26.04.2022)
14. COVID-19: Are children able to continue learning during school closures? A global analysis of the potential reach of remote learning policies Available at: https://data.unicef.org /resources/remote-learning-reachability-factsheet/ (Erişim tarihi:26.04.2022)
15. Education and COVID-19 Available at: https://data.unicef.org/topic/education/COVID-19/ (Erişim tarihi:26.04.2022)
16. Mission: Recovering Education in 2021 Three priorities to enable all children to return to school safely Available at: https://www.unicef.org/reports/mission-recovering-education-2021 (Erişim tarihi:26.04.2022)
17. Mission: Recovering Education in 2021 Available at: https://blogs.worldbank.org/education/ mission-recovering-education 2021?CID= WBW _AL _BlogNotification_EN_EXT (Erişim tarihi:26.04.2022)
18. Kuhfeld M, Soland J, Tarasawa B, et al. Projecting the potential impacts of COVID-19 school closures on academic achievement. Educational Researcher 2020. 49(8):549-565
19. Wong CW, Tsai A, Jonas JB, et al. Digital screen time during the COVID-19 pandemic: risk for a further Myopia boom? Am J Ophthalmol 2021; 223:333–337.
20. Wang J, Li Y, Musch DC, et al. Progression of myopia in school-aged children after COVID-19 home confinement. JAMA Ophthalmol 2021; 139:293–300.
21. The State of Food Security and Nutrition in the World 2021 Available at: https://data.unicef. org/resources/sofi-2021/ (Erişim tarihi:26.04.2022)

22. Irwin M, Lazarevic B, Soled D, et al. The COVID-19 pandemic and its potential enduring impact on children. Curr Opin Pediatr. 2022 Feb 1;34(1):107-115.

23. Child nutrition and COVID-19. Available at: https://data.unicef.org/topic/nutrition/child-nutrition-and-COVID-19/ (Erişim tarihi:26.04.2022)

24. Baysun Ş, Akar MN. Weıght Gain In Children Durıng The COVID-19 Quarantine Perıod J Paediatr Child Health 2020 Sep;56(9):1487-1488.

25. Keflie TS, Biesalski HK. Micronutrients and bioactive substances: Their potential roles in combating COVID-19 Nutrition. 2021 Apr;84:111103

26. Gasmi A, Torsak Tippairote A, Mujawdiya PK et al. Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. Clin Immunol. 2020 Nov; 220:108545

27. Immunization Available at: https://data.unicef.org/topic/child-health/immunization/ (Erişim tarihi:26.04.2022)

28. COVID-19 pandemic leads to major backsliding on childhood vaccinations, new WHO, UNICEF data shows. Available at: https://www.who.int/news/item/15-07-2021-COVID-19-pandemic-leads-to-major-backsliding-on-childhood-vaccinations-new-who-unicef-data-shows (Erişim tarihi:26.04.2022)

29. Roberton T, Carter ED, Chou VB et al. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. Lancet Glob Health 2020 Jul;8(7):e901-e908. doi: 10.1016/S2214-109X (20)30229-1.

30. Tracking the situation of children during COVID-19. Available at: https://data.unicef.org/ resources/rapid-situation-tracking-COVID-19-socioeconomicimpacts-data-viz. (Erişim tarihi:26.04.2022)

31. Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic: interim report, 27 August 2020 Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2020.1 (Erişim tarihi:26.04.2022)

32. Irwin M, Lazarevic B, Soled D, Adesman A.The COVID-19 pandemic and its potential enduring impact on children. Curr Opin Pediatr. 2022 Feb 1;34(1):107-115

33. Campbell A. An Increasing Risk of Family Violence during the COVID-19 Pandemic: Strengthening Community Collaborations to Save Lives. Forensic Science International Reports Apr 2020;2(3):100089

34. Usher K, Bhullar N, Durkin J et al. Family violence and COVID-19: Increased vulnerability and reduced options for support. Int J Ment Health Nurs. 2020 Aug;29(4):549-552.

35 Ergören AT, Biçen E, Ersoy G. COVID-19 Salgınında Ev İçi Şiddet. May 2020 The Bulletin of Legal Medicine 25(-Sp):48-57

36. Işık, E. (2022). COVID-19 Pandemisinde Artan Şiddet Olaylarında Gözardı Edilen Mağdur Çocuklar . Toplum ve Sosyal Hizmet , 33 (1) , 317-338

37. Barlett CP, Rinker A, Roth B.bCyberbullying perpetration in the COVID-19 era: An application of general strain theory.J Soc Psychol. 2021 Jul 4;161(4):466-476.

38. Masten AS, Osofsky JD. Disasters and their impact on child development: introduction to the special section. Child Dev 2010; 81:1029–10

39. O'Sullivan K., Clark S., McGrane A., Rock N., Burke L., Boyle N., Joksimovic N., Marshall K. A qualitative study of child and adolescent mental health during the COVID-19 pandemic in Ireland. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021;18(3):1062

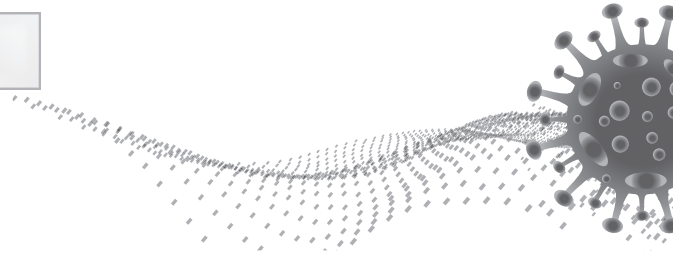
40. Pizarro-Ruiz JP, Ordóñez-Camblor N. Effects of COVID-19 confinement on the mental health of children and adolescents in Spain.Sci Rep. 2021 Jun 3;11(1):11713.

41. Saurabh K, Ranjan S.Compliance and Psychological Impact of Quarantine in Children and Adolescents due to COVID-19 Pandemic. Indian J Pediatr. 2020 Jul;87(7):532-536.

42. Jiao WY, Wang LN, Liu J et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. J Pediatr. 2020 Jun;221:264-266

43. Nagata JM, Cortez CA, Cattle CJ, et al. Screen Time Use Among US Adolescents During the COVID-19 Pandemic: Findings From the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study. JAMA Pediatr. 2022 Jan 1;176(1):94-96.

22. BÖLÜM



# UZAMIŞ COVIDDE ÇOCUKLUK ÇAĞI AŞILARI NASIL YAPILMALIDIR?

Dr. Öğr. Üyesi Handan Ayhan Akoğlu[1], Prof. Dr. İlknur Bostancı[2]

1.Giresun Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.

2.Yüksek İhtisas Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Çocuk Alerji ve İmmünoloji, Çocuk Göğüs Hastalıkları Uzmanı

31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde sebebi o an için bilinmeyen zatürre vakaları bildirildi ve 5 Ocak 2020 tarihinde ise Dünya Sağlık Örgütü (DSO) tarafından insanlarda tespit edilen yeni bir coronavirus tanımlandı. 11 Şubat 2020'de COVID-19 olarak adlandırılan ve bundan 1 ay sonra 11 Mart 2020'de DSO tarafından pandemi olarak ilan edilen bir virüs enfeksiyonuyla tüm insanlığın sınavı başlamış oldu.[1] Pandemi ilanıyla aynı gün Türkiye'de ilk COVID-19 vakası bildirildi.[2] O tarihten itibaren ülkemizde görülmekte olan COVID-19 enfeksiyonunun etkileri zaman içinde gelişen mutasyonlarla birlikte farklılaşarak hastalık oluşturmaya devam etmektedir. Çocuklarda ilk tanımlanan virüsün hastalık yapıcı etkisi erişkinlere kıyasla daha nadir olduğu ve hastalık gelişmesi halinde nispeten hafif bulgulara yol açtığı bilinmektedir.[3] Zaman içinde gelişen mutasyonlar ve oluşan klinik tablolar nedeniyle çocuklarda da ağır vakalar görülmüş, bu nedenle hastane yatışı ve yoğun bakım izlemi gerekmiştir.[4]

Delta ve Omicron varyantlarının bulaşıcılığının daha yüksek olması nedeniyle zaman içinde daha çok çocuk virüsle enfekte olmuş ve çocuklarda COVID-19'un geç etkileri tanımlanmaya başlanmıştır. COVID-19 ilişkili geç dönem tablolarından biri baştan beri görülen "SARS-CoV-2 (PIMS-TS) ile geçici olarak ilişkili pediatrik inflamatuar multisistem sendromu" veya "çocuklarda çoklu sistem inflamatuar sendromu (MIS-C"), diğeri ise Uzamış COVID ya da diğer adlarıyla Uzun süreli COVID, COVID sonrası durumdur.

## Çocuklarda Çoklu Sistem İnflamatuar Sendromu (MIS-C)

İlk kez Birleşik Krallık tarafından Nisan 2020 de dikkat çekilen ve Avrupa'da görülmeye başlanan çocuklarda ateş, karın ağrısı, miyokardiyal disfonksiyon ve hipotansiyona yol açan şiddetli bir hastalık ortaya çıktı. Mayıs 2020'de Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi (CDC) tarafından COVID-19 ilişkili çoklu sistemik inflamatuar sendrom (MIS-C) tarafından çoklu organ yetmezliği, yoğun bakım ihtiyacı ve Kawasaki hastalığı şok bulgularına benzer bulgular gösterebilen bu durum MIS-C olarak tanımlanmıştır.[4,5,6,7] SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte olduktan 2 ila 6 hafta sonra ortaya çıkan, multisistem tutulumu yapan ve nadir görülen (%1'den az) hastalık tablosu MIS-C olarak adlandırılmaktadır. Patogenezi halen tam olarak açığa kavuşmamıştır. Genellikle SARS-CoV-2 enfeksi-

yonundan belli bir süre geçtikten sonra ortaya çıkması virüsün direkt etkisi nedeniyle olmadığını düşündürmektedir.[8] Çoklu sistemik inflamatuar hastalıktan şüphelenilen durumlarda dirençli ateş yüksekliği ve SARS-CoV-2 virüsü ile karşılaşma öyküsüne ek olarak en az iki bulgu olması durumda MIS-C tanısı için ileri tetkik önerilmektedir. Bu bulgular; döküntü (makülopapüler ve/veya polimorfik ve/ veya peteşiyal döküntü olabilir fakat veziküler döküntü beklenmez), gastrointestinal yakınmalar (diyare, karın ağrısı, kusma), el ayakta ödem, oral mukoza değişiklikleri (kırmızı ve/veya çatlak dudaklar, çilek dil veya orofaringeal mukozada eritem), konjonktivit (bilateral eksüdatif olmayan), lenfadenopati ve nörolojik semptomu (değişen zihinsel algı, ensefalopati, fokal nörolojik bulgular, menenjismus veya papil ödem) içerir.[9]

Sağlık Bakanlığımızın yapmış olduğu MIS-C vaka tanımı şu şekilde özetlenebilir:[10]

MIS-C tanısı:

1. 0- 21 yaş arası ve

2. 24 saatten uzun süreli vücut ısısının >38,0°C olması veya ailenin ateş varlığını bildirimi ve

3. Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (en az 2 veya daha fazla kanıt varlığı)

- ✓ Yüksek CRP
- ✓ Yüksek ESH
- ✓ Yüksek fibrinojen
- ✓ Yüksek prokalsitonin
- ✓ Yüksek D-dimer
- ✓ Yüksek ferritin
- ✓ Yüksek LDH
- ✓ Yüksek IL-6 seviyesi
- ✓ Artmış nötrofil sayısı
- ✓ Lenfositopeni
- ✓ Hipoalbüminemi ve

4. Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu ve

5. Çoklu organ sistem tutulumu (en az 2 veya daha fazlasının varlığı)

- ✓ Kardiyovasküler (şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal EKO bulguları, aritmi)
- ✓ Solunum (pnömoni, akut solunum zorluğu sendromu [ARDS], pulmoner emboli)
- ✓ Böbrek (böbrek yetmezliği)
- ✓ Nörolojik (konvülziyon, inme, aseptik menenjit)
- ✓ Hematolojik (koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi)
- ✓ Gastrointestinal (yüksek karaciğer enzimleri, diyare, ileus)
- ✓ Dermatolojik (eritrodermi, mukozit, diğer döküntü) ve

6. Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları [TSS] gibi) ve

7. Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı)

- ✓ SARS-CoV-2 ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) pozitifliği
- ✓ SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği
- ✓ SARS-CoV-2 antijen pozitifliği
- ✓ Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması

MIS-C olgularında tedavide amaç sistemik inflamasyonu azaltmak ve mortaliteyi azaltarak organ fonksiyonunu geri kazandırmaktır. Bu nedenle çocuk enfeksiyon, kardiyoloji, romatoloji, hematoloji ve çocuk yoğun bakım gibi birçok pediatri yan dalının koordinasyonunu gerektirir. Tedavi hastanın kliniğine bağlı olarak değişmekle birlikte çoğu vakada ampirik antibiyotikler, intravenöz immün globulin (IVIG) ve profilaktik antitrombotik tedavi gibi bazı müdahaleler orta ile şiddetli belirtileri olan hastaların çoğu için uygundur[9]. Refrakter MIS-C hastalarında ve tek doz IVIG ne rağmen yanıt alınamayan hastalarda hacim yüklenmesi ve hemolitik anemi riski nedeniyle ikinci doz IVIG önerilmemektedir. Bunun yerine immünoterapinin yoğunlaştırılması yoluna gidilebilir. Düşük-orta doz glukokortikoid tedavisi başlangıçta intravenöz olarak seçilebilir. Önerilen steroid dozu genellikle metilprednizolon 1-2 mg/kg/ gündür ve iki doza bölünerek verilir[9] . Hayatı tehdit eden durumlarda, bazen pulse glukokortikoid dozları kullanılır.[11] (IV metilprednizolon 10-30 mg/kg/doz, en fazla 1 g)

MIS-C hastalığı yeni tanımlanan bir durum olduğu, uzun süreli izlemi henüz yapılamadığı için prognozu hakkındaki bilgiler bilinmemektedir.

**Uzamış COVID, Uzun süreli COVID, COVID sonrası durum:**

Uzamış COVID, COVID-19'a bağlı semptomların persiste etmesi olarak tanımlanabilir. Esas olarak erişkinlerde görülen, COVID-19' u takiben duyusal, nörolojik ve kardiyorespiratuar sistemlerin yanı sıra zihinsel sağlığında etkilendiği bir durum olarak tanımlanabilir.[12] Uzamış COVID hastalarında yorgunluk, nefes darlığı gibi COVID semptomlarının 4 ila 12 hafta süre ile sebat ettiği bildirilmiştir. Çocuklarda Uzamış COVID'de görülen semptomlara benzer semptomların karantinaya maruz kalan, küresel pandeminin olumsuzluklarından etkilenen çocuklarda oluşan huzursuzluk sonucunda da görülebileceği için çocuklarda ‹uzun süreli COVID› in var olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. Vücut ağrıları, konsantrasyon güçlüğü, duygudurum değişiklikleri gibi bazı belirtiler, önceden enfeksiyon olmaksızın çocuklarda ve gençlerde bildirilmiştir ve bunlar pandemi ve karantinada yaşamanın bir sonucu olabilir.[12]

Çocuklarda ve ergenlerde uzun süreli COVID semptomlarının prevalansı üzerine yapılan çalışmalarda % 4 ila % 66 arasında değiştiği gözlenmektedir. En sık bildirilen semptomlara baktığımızda baş ağrısı (%3 ila %80), yorgunluk (%3 ila %87), uyku bozukluğu (%2 ila %63), konsantrasyon zorlukları (%2 ila %81), karın ağrısı (%1 ila %76), miyalji veya artralji (%1 ila %61), burun tıkanıklığı veya akıntısı (%1 ila %12), öksürük (%1 ila %30), göğüste sıkışma veya ağrı (%1 ila %31), iştahsızlık veya ağırlık (%2 ila %50), rahatsız edici koku veya anozmi (%3 ila %26) ve döküntü (%2 ila %52) sayılmaktadır.[13]

Uzamış COVID için risk faktörlerine baktığımızda, kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazla görüldüğü saptanmıştır. İleri yaş yine bir risk faktörü olarak söylenebilir. Hastalığın akut evresinde 5'ten fazla semptom varlığında (yorgunluk, baş ağrısı, ses kısıklığı, nefes darlığı, miyalji) daha fazla olduğu ve yandaş hastalık varlığında sıklığının arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte çok hafif semptomlarla hastalık geçirenlerde bile Uzamış COVID görülebilmektedir.[14,15]

Uzamış COVID'de semptomların kalıcılığının ardındaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Semptomların devam etmesinin nedeni olarak organ hasarı sekeli, değişen derecelerde organ hasarı ve her bir organ hasarının iyileşmesinde değişen süre, kronik inflamasyonun kalıcılığı, otoantikor oluşumu, nadiren virusun vücutta kalıcılığı, hastaneye yatışın spesifik olmayan etkisi, kritik sekeller hastalık, yoğun bakım sonrası sendromu, korona enfeksiyonu ilgili komplikasyonlar veya komorbiditelere bağlı komplikasyonlar veya kullanılan ilaçların yan etkileri, kalıcı viremi ve nüks olması, psikolojik nedenler sayılabilir.[16,17]

Uzun COVID' lı kişilerin tedavisi, değerlendirme, semptomatik tedavi, altta yatan sorunların tedavisi, fizyoterapi, mesleki terapi ve psikolojik desteği içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte öksürük, ağrı, miyalji gibi semptomlara yönelik parasetamol, öksürük baskılayıcılar ve oral antibiyotiklerle (sekonder ise) semptomatik tedavi yapılabilir.[18]

Aşılanmış erişkin bireylerdeki verilere göre, COVID-19 aşılarının uzun süreli COVID gelişme riskini azalttığını göstermektedir. Çocuklarla ilgili olarak, bu yaş grubu için henüz veri bulunmamaktadır, ancak yetişkin popülasyonda gözlemlenenlere bakıldığında, aşılama büyük olasılıkla uzun süreli COVID geliştirme risklerini azaltmaktadır.[19]

Uzamış COVID çok yeni olduğu için uzun vadeli durumu hakkında yeterli bilgimiz bulunmamaktadır.

**Uzamış COVID ve Aşılama:**

Uzamış COVID kavramı birçok konuda soru işaretlerini de akla getirmektedir. Bu konuyla ilgili bazı sorular 'Etkilenen çocuklarda çocukluk çağı aşılamalarımızı nasıl yapmalıyız?' ve 'Böyle çocuklarda aşı takvimimizde değişiklik yapmamızı gerektirecek bir durum söz konusu olmalı mıdır?' bu soruların cevabını sizlere açıklamaya çalışacağız.

Etkilenen yaş gurubu nispeten büyük (12 yaş ve üzeri) ve de çocuklarda uzamış COVID enfeksiyonunun bağışıklık sistemini etkilediğine dair yeterli veri bulunmaması nedeniyle aşılama ile ilgili çıkarımlarda bulunmak gerekmektedir. Bu noktada öncelikle aşılama ile ilgili bazı genel bilgilere ve immun yetmezlik oluşturacak durumlarda aşılama ile ilgili özel bilgilere değinmek istiyoruz.

**Aşılama ile ilgili genel bilgiler:**

Aşılama ile ilgili genel bilgilere birkaç tanımlama ile başlamak istiyoruz.

**Aşılama esnasında önlem alınması gereken durum**; aşılama ile ciddi bir yan etki oluşturacak ya da aşının etkinliğini azaltabilecek durum olarak tanımlanırken;

**Aşılama ile ilgili kontraendikasyon** ise; hastada ciddi ters reaksiyon gelişim olasılığını artıran durum olarak tanımlanabilir.

Aşı önlemleri ve kontraendikasyonları bir aşılamanın ne zaman yapılmaması gerektiği hakkında bize yol gösterir. Kontraendikasyon mevcut olduğunda genel olarak aşı uygulanmamalıdır.[20] Örneğin; bağışıklığı baskılanmış kişilere Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR) aşısı uygulanmamalıdır. Önlem gerektiğin-

de ise aşı ertelenir. Aşının faydalarının yan etki riskinden daha fazla olduğu durumlarda ise sağlayıcı hastayı aşılamaya karar verebilir. Çoğu önlem ve kontraendikasyon geçicidir ve aşılama daha sonra yapılabilir.[21] Aşılama ile ilgili sıklıkla karıştırılan bir diğer durum ise belirli koşullar aşılamaya engel teşkil etmemesine rağmen yanlış kontraendikasyon olarak algılanmaktadır[22]. Bu nedenle aşılamadaki gerçek kontraendikasyonlar iyi bilinmelidir. Örneğin, Ağır bağışıklığı baskılanmış kişilere canlı aşı uygulanmamalıdır. Fetüs gelişimi üzerine teorik risk oluşturacağı için hamile bireylere canlı, atenüe virüs aşıları yapılmamalıdır.[23] Boğmaca aşısı için önceki dozunun uygulamasından sonraki 7 gün içinde, tanımlanabilir başka bir nedene bağlanamayan ensefalopati yaşayan kişiler, boğmaca içeren aşının ek dozlarını almamalıdır.[24] Şiddetli Kombine İmmün Yetmezlik (SCID) hastalığı ve invajinasyon öyküsü, rotavirüs aşılarının alınması için kontrendikasyonlardır.[25]

Aşılama ile ilgili yine bir diğer özel durum ise immunsupresyon diye de söylenebilen bağışıklık yetmezliği durumudur. Kabaca birincil (primer) veya ikincil (sekonder) olarak ikiye ayrılabilir. Primer immun yetmezlikler genellikle katılsal olup, bağışıklık sağlayan hücresel, hümoral veya her iki sistemin doğal yokluğu veya nicel eksikliği ile tanımlanan koşulları içerir. X'e bağlı agammaglobulinemi, SCID gibi örnekler verilebilir. Sekonder immun yetmezlik ise, bir hastalık süreci esnasında ya da tedavisinin sonucu olarak ortaya çıkan hücresel veya hümoral immun bileşenlerin kaybı veya niteliksel eksikliği olarak tanımlanabilir. Sekonder immun yetmezliğe viral enfeksiyonlar (HIV enfeksiyonu), hematolojik maligniteler, radyasyon tedavisi, immunsupresyon yapan ilaçlarla tedavi gibi örnekler verilebilir. İmmünosupresif ilaçların klinik olarak anlamlı immün yetmezliğe neden olma derecesi genellikle doza bağlıdır ve ilaca göre değişir.[25,26]

Böyle durumlarda canlı aşı uygulanacak ise, bağışıklık fonksiyonu düzelene kadar ertelenmesi gerekebilir. İmmun yeterliliği değişmiş ve canlı aşı uygulanan kişiler, atenüe canlı virüs veya bakterilerin baskılanmamış yayılımı nedeniyle ters reaksiyon için artan risk oluşturabilir. Ayrıca bağışıklık yeterliliğinin değiştiği dönemlerde aşıların etkinliğinde azalmalar olabilir. Canlı olmayan aşılar en iyi şekilde etkinlik için, bağışıklık yeterliliğin sağlandığı bir döneme kadar ertelenebilir. Canlı aşı uygulaması immun yetmezlik esnasında yapılırsa immun fonksiyonların düzelmesinden sonra tekrarlanmalıdır. Bir hastadaki değişen immüno-yeterlilik derecesinin bir doktor tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Burada klinisyenler ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları için zorluk, özellikle yeni terapötik modaliteler kullanıldığında ve aşıların güvenliği ve etkinliğine ilişkin bilgilerin tam olarak tanımlanmadığı durumlarda, birincil veya ikincil immün yetmezlik ile ilişkili durumlar için aşıların güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmektir. Bu durumlarda hümoral ve hücresel bağışıklığı değerlendiren laboratuvar testlerinin yapılması yararlı olacaktır[27]. Bir hastalığın hümoral ya da hücresel bağışıklık durumunu etkileyip etkilemediğini belirlemek ve bu bilgiyi belirli aşıların endike olup olmadığı veya canlı veya cansız aşıların kullanımında dikkatli olunmasının tavsiye edilip edilmediği hakkında çıkarımlarda bulunmak için kullanmak daha karmaşıktır ve bir enfeksiyon ya da immünoloji uzmanı tarafından görüş alınması gerekebilir.[28]

## 1.İmmun Yetmezlik Durumunda Aşıların Kullanımı:

İmmun yetmezlik durumlarında canlı olmayan ve canlı olan aşılarla ilgili durumlar aşağıda özetlenmiştir.

### 1.1.Canlı Olmayan Aşılar: Güvenlik

Aşı, öldürülmüş tam bir organizma veya bir rekombinant, alt birim, split virüs, toksoid, polisakkarit veya protein-konjugat aşısı olsun, tüm canlı olmayan aşılar, bağışıklık yeterliliği değişmiş kişilere güvenli olarak uygulanabilir.

### 1.2.Canlı Olmayan Aşılar: Etkinlik

İnaktive influenza aşısı dışında, antikor yanıtı optimalin altında olabileceğinden kemoterapi veya radyasyon tedavisi sırasında aşılamadan mümkünse kaçınılmalıdır. İmmün sistemi baskılayacak tedavi başlamak gerektiğinde tedaviye başlamadan ve tedavi alırken 14 günlük bir süre esnasında aşı yaptıran hastalar aşılanmamış gibi kabul edilmeli ve bağışıklık yanıtı yeterli düzeye geldiğinde tedavi kesildikten en az 3 ay sonra yeniden aşılanmalıdır. Kantitatif B hücresi eksiklikleri olan ve immünoglobulin tedavisi alan hastalar, aşıların etkinliği ile ilgili endişeler nedeniyle immünoglobulin tedavisi alırken ne canlı ne de canlı olmayan aşı almamalıdır. Kemoterapi alan hastalar, Anti-B hücre antikorları (rituximab) alan hastalar cansız aşılarla aşılanmadan önce tedavi bitiminden en az 6 ay sonrası beklenmelidir. Diğer değiştirilmiş immün yetmezlik durumları için, canlı olmayan aşılar endikeyse, olağan programların kullanılması önerilir. Bununla birlikte, bu tür aşıların etkinliği yetersiz olabilir.[29]

### 1.3.Canlı, Atenüe (Zayıflatılmış) Bakteriyel ve Virüs Aşıları: Etkinlik

Canlı olmayan aşılarda bulunan etkililik ile ilgili aynı mantık, canlı aşılarda da mevcuttur.

### 1.4. Canlı, Atenüe Bakteriyel ve Virüs Aşıları: Güvenlik

Bağışıklık yeterliliği azalmış bireylerde canlı, atenüe bakteriyel ve virüs aşılarıyla aşılanma durumunda istenmeyen durumlar görülebilir.[30-35] Bağışıklık yeterliliği değişmiş kişilere canlı aşılar (Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (MMR), suçiçeği, sarı humma, Ty21a oral tifo, BCG, çiçek aşısı, rotavirus) uygulanmamalıdır. Ancak istisnalar mevcuttur. Fagositik fonksiyon bozukluklarında (lökosit adezyon defektleri, kronik granulomatöz hastalık vb.) canlı bakteri aşıları yapılmamalıdır. Fagositik fonksiyonda tanımlanmayan veya T hücre ve doğal öldürücü hücre fonksiyonundaki kusurların eşlik ettiği bilinen hastalara (Chediak-Higashi, lökosit adezyon defekti vb.) canlı atenüe viral veya bakteriyel aşılar yapılmamalıdır. Kompleman eksiklikleri olan çocuklara, aksi belirtilen canlı, atenüe viral ve canlı, atenüe bakteriyel aşılar uygulanmalıdır.[30] Asplenili çocuklar canlı atenüe influenza aşısı (LAIV) olmamalıdır, ancak belirtilen diğer canlı, atenüe viral ve canlı, atenüe bakteriyel aşıları olabilirler. Ciddi hücresel immün yetmezliği olan bireylere atenüe, canlı bakteriyel veya virüs aşıları yapılmamalıdır. Canlı bakteri aşıları İnterferon-gama/interlökin-12 eksikliği olan hastalara yapılmamalıdır. İnterferon-gama veya interferon-alfa eksikliği olan hastalara canlı viral veya canlı bakteri aşısı yapılmamalıdır[31]. Bu hastalıklarda, bakteri ve virüslere karşı sitokin üretiminde oluşan eksikliğe sebep olan kusur söz konusudur. Hümoral bağışıklığı bozulmuş (örneğin hipogamaglobulinemi veya disgamaglobulinemi) kişilere suçiçeği aşısı yapılabilir.[36] Bu hastalar, aynı zamanda düzenli olarak intravenöz immunoglobulin (IVIG) dozları alırlar. IVIG nötralize edici antikorların varlığının neden olduğu aşıya yetersiz yanıtı önlemek için IVIG ve suçiçeği aşısının uygulanması arasında uygun boşluk bırakılmalıdır.

## 2.Kortikosteroid Kullanımı Durumda Aşılama:

Bağışıklığı yeterli olan bir bireyde, bağışıklık sistemini baskılayacak olan sistemik kortikosteroidlerin miktarı ve uygulama süresi iyi tanımlanmamıştır. Steroid tedavisinin immunsupresif etkileri değişse de, ardışık 14 günden fazla süreyle 2mg/kg/vücut ağırlığı ya da 20mg/gün (10kg üzeri için) prednizon veya eşdeğerinde steroid tedavisi **yüksek doz steroid tedavisi** olarak tanımlanabilir. Yüksek doz steroid tedavisi, virüs aşıları ve diğer canlı aşılarla aşılama esnasında güvenliği konusunda endişe uyandıracak kadar immunsupresiftir.[37] Ayrıca fizyolojik dozların üzerinde kullanılan kortikosteroidler aşılara karşı bağışıklık

tepkisini azaltabilir. 14 günden fazla yüksek doz sistemik olarak absorbe edilen kortikosteroid tedavisinin kesilmesinden sonra canlı virüs aşıları en az 1 ay ertelenmelidir. Aşılamanın ardından, immunsupresif tedavinin ne zaman yeniden başlatılacağına karar verilmelidir. İmmün baskılayıcı ilaçları yeniden başlamak söz konusu olduğunda ne zaman başlanacağına dair özel bir öneri bulunmamaktadır. Fakat, immunsupresif tedavi başlanırken, canlı aşılardan sonra en az 4 hafta, cansız aşılardan sonra ise en az 2 hafta beklenmelidir. Ancak, hastaların kronik inflamatuar durumlar için tedaviye ihtiyacı varsa, bu tedavi aşıların geçmişte uygulanması nedeniyle ertelenmemelidir.[22]

### 3.Diğer Bağışıklık Bastırıcı İlaç Kullanımında Aşılama:

Diğer bağışıklık bastırıcı ilaçlar arasında interlökinler ve koloni uyarıcı faktörler gibi insan bağışıklık aracıları, bağışıklık modülatörleri ve tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörleri ve anti-B hücre maddeleri gibi ilaçlar bulunur. Canlı olmayan ve canlı aşılar, bu tür tedavilere başlamadan 2 hafta veya daha önce uygulanmalıdır. Bu tür tedavilerden sonra canlı aşılar 3 ay, hem canlı hem de canlı olmayan aşılar, anti-B hücre ajanları ile tedaviden en az 6 ay sonraya kadar yapılmamalıdır.[37]

### 4. Antimikrobiyal Ajanların ve Aşıların Eşzamanlı Uygulanması:

Antimikrobiyal tedavi sonrası birkaç istisnai durum dışında, bir antimikrobiyal ajanın kullanılması aşılamanın etkinliğini etkilemez. Antibakteriyel ajanların canlı olmayan ve BCG dışı canlı, atenüe aşılara etkisi yoktur. BCG'ye verilen immün yanıtı ise antimikrobiyal tedavi etkileyebilir. İnaktive influenza aşısı yanıtı üzerine influenza virüs enfeksiyonları tedavisi için kullanılan antiviral ilaçların etkisi yoktur[39]. Canlı, atenüe influenza aşısı, antiviral tedavinin kesilmesinden 48 saat sonraya kadar yapılmamalıdır. Mümkünse aşı etkinliğinde olası bir azalmayı önlemek için canlı influenza (LAIV) uygulamasından sonra 14 gün boyunca antiviral ilaç uygulanmamalıdır[38]. LAIV aşısı uygulandıktan sonra 2 hafta içinde antiviral tedavi alınırsa, aşı dozu 48 saat veya daha uzun bir süre sonra tekrarlanmalıdır. Herpes virüslere karşı aktif olan antiviral ilaçlar (örn, asiklovir veya valasiklovir) canlı, atenüe varicella zoster virüs içeren aşıların etkinliğini azaltabilir bu nedenle aşı dozu, zanamivir veya oseltamivirin son dozundan 48 saat veya daha uzun bir süre sonra tekrarlanmalıdır.[39] Uygulamadan en az 24 saat önce mümkünse bu ilaçlar kesilmelidir. Aşılama sonrası 14 gün süreyle antiviral tedavi önerilmemektedir. Virüslere karşı yaygın kullanılan antiviral ilaçların MMR ve rotavirüs aşısı üzerine etkisi gözlenmemiştir.[41]

### 5. Akut Hastalık Esnasında Aşılama:

Ateşli veya ateşsiz orta veya şiddetli akut hastalığın varlığı, tüm aşıların uygulanması için bir önlemdir. Mevcut veya yakın zamanda meydana gelen akut bir hastalık nedeniyle aşılamanın uygulanması veya ertelenmesi kararı, semptomların ciddiyetine ve durumun etiyolojisine bağlıdır. Hafif hastalığı olan kişileri aşılamanın güvenliği ve etkinliği belgelenmiştir.[40-43] Orta veya şiddetli akut hastalığı olan kişilerde aşı ertelenmelidir. Bu şekilde altta yatan hastalık belirtileri veya aşılamanın olabilecek olumsuz etkileri veya aşının mevcut hastalık üzerine olumsuz etkilerinin birbiriyle karışması önlenmiş olacaktır. Aşılama için kontraendikasyon oluşturacak durumlar gözden geçirildikten sonra orta veya ağır akut hastalığı olan kişiler, hastalık durumu iyileşince aşılanmalıdır. Araştırmalar, küçük hastalıkları olan çocukları aşılamamanın aşı çabalarını engelleyebileceğini göstermektedir.[44-46]

Aşılama ile ilgili genel bilgiler sunulduktan sonra Uzamış COVID ve aşılama hakkında yorum yapmak gerekirse;

Uzamış COVID enfeksiyonu akut bir enfeksiyon durumundan çok kronik etkilerin devam ettiği bir antitedir. Akut enfeksiyon esnasında immunsupresyon durumu gelişmesi özellikle sitokin fırtınası durumunda immunsupresif durum kalkıncaya kadar canlı virüs ve bakteri aşıları ertelenmesi gerekebilir. Yine MIS-C tablosu nedeniyle IVIG almış hastalarda aşılama en az 3 ay süreyle ertelenmelidir. MIS-C nedeniyle steroid tedavisi almış hastalarda yüksek doz steroid tedavisi durumunu karşılıyor ise canlı virüs ve bakteri aşıları ertelenmelidir. Fakat sebebi henüz açıklanamamış olmasına rağmen aktif bir enfeksiyon süreci düşündürmeyen Uzamış COVID durumunda çocukluk çağı aşılamalarımızı ertelememize gerek yoktur. Ancak hasta aktif hastalık esnasında immunsupresif tedavi almış steroid tedavisi), ya da hastalık esnasında oluşan bir geçici immun yetmezlik durumu oluşmuş ise çocukluk çağı aşı takvimimizdeki canlı aşılar (suçiçeği, MMR) ve BCG aşısı ertelenmelidir. İmmun yetmezlik durumu ortadan kalktığı anda aşılama yapılmalıdır. Ayrıca IVIG tedavisi alan hastalarda da aşılama etkinlik açısından en az 3 ay süre ertelenmelidir.

## Referanslar:


1. WHO. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 52. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep52-COVID-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_4 (Erişim Tarihi: 10 Mayıs 2022).
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (Erişim Tarihi: 12 Mayıs 2022)
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. 2020;145(6):e20200702. doi 10.1542/ peds.2020-0702
4. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. N Engl J Med. 2020;383(4):334-46. doi: 10.1056/ NEJMoa2021680
5. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. The Lancet Child & Adolescent Health. 2020;4(9):669-77.
6. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. N Engl J Med. 2020;383(4):347-58
7. Center for Disease Control and Prevention, Center for Preparedness and Response: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Clinician Outreach and Communication (COCA). https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp?deliveryName=USCDC_1052- DM28623 (Erişim tarihi 19 Mayıs 2022).
8. Weisberg SP, Connors T, Zhu Y, Baldwin M, Lin W-H, Wontakal S, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. MedRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.07.12.20151068
9. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2. Arthritis Rheumatol. 2020. doi: 10.1002/art.41616
10. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). COVID-19 Çocuk Hasta yönetimi ve Tedavi Rehberi.https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42283/0/covid19rehbericocukhastayonetimivetedavi06012022v1pdf.pdf (Erişim Tarihi: 12 Mayıs 2022)
11. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. Arthritis Rheumatol. 2020;72(11):1791-805. doi: 10.1002/art.41454
12. Bliddal, S., Banasik, K., Pedersen, O. B., Nissen, J., Cantwell, L., Schwinn, M., et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. Scientific reports, 2021;11(1), 13153.

13. Zimmermann, P., Pittet, L. F., & Curtis, N. How common is long COVID in children and adolescents?. The Pediatric infectious disease journal, 2021;40(12), e482.

14. Navabi, N. Long COVID: how to define it and how to manage it. BMJ webinar. BMJ, 2021; 370, m3489.

15. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Attributes and predictors of LongCOVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. medRxiv; 2020. https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214494.

16. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: a new character in the spectrum of the hyperferritinemicsyndrome? Autoimmun Rev 2020;19. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573. pmid:32387470

17. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol 2020;20:363e74. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8.pmid:32346093

18. Greenhalgh Trisha, Knight Matthew, A'Court Christine, Buxton Maria, Husain Laiba. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ 2020;370. https://doi.org/10.1136/bmj.m3026. m3026.

19. Munblit D, Sigfrid L, Warner JO. Setting priorities to address research gaps in long-term COVID-19 outcomes in children [published online ahead of print August 2, 2021]. JAMA Pediatr.doi:10.1001/jamapediatrics.2021.2281

20. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2013;62(RR-4):1-34.

21. CDC (April,2019) ACIP General Best Pratice Guidelines for İmmunizations Provider's Role: ImportanceofVaccineAdministrationandVaccineStorage&Handling,https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/providers-role-vacc-admin-storage.html (Erişim tarihi:01.06.2022)

22. Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clinical infectious diseases, 2014;58(3), e44-e100.

23. Kroger A, Atkinson W, Pickering L. General immunization practices. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines. 6th ed. China: Elsevier Saunders; 2013:88-111

24. CDC. Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1991;40(RR-10):1-28.

25. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(4):91-92

26. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2014-15 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(32):691-697.

27. Markert, M. L., Hummell, D. S., Rosenblatt, H. M., Schiff, S. E., Harville, T. O., Williams, L. W., et al. Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. The Journal of pediatrics, 1998;132(1), 15-21.

28. CDC (April,2019) ACIP General Best Pratice Guidelines for İmmunizations, Altered immuncompetence guidelines for immunizations https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html#ref-02

29. Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clinical infectious diseases, 2014;58(3), e44-e100.

30. Sixbey JW. Routine immunizations and the immunosuppressed child. Adv Pediatr Infect Dis. 1987;2:79-114

31. Wright PF, Hatch MH, Kasselberg AG, Lowry SP, Wadlington WB, Karzon DT. Vaccine-associated poliomyelitis in a child with sex-linked agammaglobulinemia. J Pediatr. 1977;91(3):408-412. DOI: 10.1016/S0022-3476(77)81309-7

32. CDC. Disseminated Mycobacterium bovis infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1985;34(16):227-228.

33. Davis LE, Bodian D, Price D, Butler IJ, Vickers JH. Chronic progressive poliomyelitis secondary to vaccination of an immunodeficient child. N Engl J Med. 1977;297(5):241-245. DOI: 10.1056/nejm197708042970503

34. Redfield RR, Wright DC, James WD, Jones TS, Brown C, Burke DS. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. N Engl J Med. 1987;316(11):673-676. DOI: 10.1056/nejm198703123161106

35. CDC. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1996;45(28):603-606.

36. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering L, Baker C, Kimberlin D, Long S, eds. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009

37. Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. Lancet Infect Dis. 2008;8(10):642-649. DOI: 10.1016/s1473-3099(08)70231-7

38. Grohskopf LA, Shay DK, Shimabukuro TT, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2013-2014. MMWR Recomm Rep. 2013;62(RR-7):1-43.

39. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2008;57(RR-5):1-30; quiz CE32-34.

40. Halsey, N. A., Boulos, R., Mode, F., Andre, J., Bowman, L., Yaeger, R. G., et al. Response to measles vaccine in Haitian infants 6 to 12 months old: influence of maternal antibodies, malnutrition, and concurrent illnesses. New England journal of medicine, 1985;313(9), 544-549.

41. Ndikuyeze A, Munoz A, Stewart J, et al. Immunogenicity and safety of measles vaccine in ill African children. Int J Epidemiol. 1988;17(2):448-455. DOI: 10.1093/ije/17.2.448

42. Lindegren ML, Atkinson WL, Farizo KM, Stehr-Green PA. Measles vaccination in pediatric emergency departments during a measles outbreak. JAMA. 1993;270(18):2185-2189. DOI: 10.1001/jama.1993.03510180055033

43. Atkinson W, Markowitz L, Baughman A. Serologic response to measles vaccination among ill children [Abstract 422]. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1992; Anaheim, CA.

44. Orenstein W, Rodewald L, Hinman A, Schuchat A. Immunization in the United States. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines. 5th ed. China: Saunders/Elsevier; 2008:1479-1510.

45. Lewis T, Osborn LM, Lewis K, Brockert J, Jacobsen J, Cherry JD. Influence of parental knowledge and opinions on 12-month diphtheria, tetanus, and pertussis vaccination rates. Am J Dis Child. 1988;142(3):283-286. DOI: 10.1001/archpedi.1988.02150030053018

46. Farizo KM, Stehr-Green PA, Markowitz LE, Patriarca PA. Vaccination levels and missed opportunities for measles vaccination: a record audit in a public pediatric clinic. Pediatrics. 1992;89(4 Pt 1):589-592