

covid-19.klimik.org.tr

KLİMİK COVID-19

SİMPOZYUMU

10-12
EYLÜL
2021

HİLTON
İSTANBUL
BOMONTİ
HOTEL



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

DÜZENLEME KURULU

Başkan

Prof. Dr. Alpay AZAP

Genel Sekreter

Prof. Dr. Serap ŞİMŞEK-YAVUZ

Üyeler

Doç. Dr. Mehtap AYDIN

Prof. Dr. Gökhan AYGÜN

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL

Prof. Dr. Bülent ERTUĞRUL

Uzm. Dr. Altan GÖKGÖZ

Doç. Dr. Süda TEKİN

İÇİNDEKİLER

- 4 Önsöz
- 5 Bilimsel Program
- 16 Konuşmacı Özetleri
- 49 Sözel Bildiri Özetleri
- 65 Poster Bildiri Özetleri

ÖNSÖZ

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Hepimizin yakından takip ettiği üzere, 2019 yılının son günlerinde Çin'de ortaya çıkıp birkaç ay içinde tüm dünyaya yayılan COVID-19 hastalığı toplumsal hayatta yarattığı büyük etkilerle devam ediyor. Teknolojik ilerlemenin ve iletişimin ulaştığı düzey, bilimsel üretimin hızla artmasını sağlıyor ve pandeminin tüm dünyada neredeyse dakikası dakikasına takip edilebilmesini kolaylaştırıyor. Ancak aynı zamanda, özellikle medyada ve sosyal medya platformlarında doğru olmayan bilgilerin de hızla yayıldığını ve çoğaldığını görüyoruz. Bu bilgi yığını içinden doğru olanlarını seçebilmek giderek zorlaşıyor. Üstelik bu durum sadece medya için geçerli değil. Hakemli bilimsel dergilerde yayımlanan çalışmalar içinden de iyi planlanmış ve kaliteli çalışmaları seçebilmek, boşa zaman kaybetmeden en doğru bilgilere ulaşmak hepimizi çok zorluyor.

KLİMİK Derneği olarak bu zorluk içinde çalışmakta olan siz değerli üyelerimize yardımcı olabilmek adına, pandeminin başından beri düzenlediğimiz haftalık çevrim içi toplantılarla en güncel bilimsel bilgileri, verileri, deneyimleri paylaşmaya çalıştık. Pandeminin sonunun yaklaştığını umduğumuz bu günlerde, COVID-19 ile ilgili hem dünyada hem de ülkemizde biriken bilimsel verileri, bilgileri paylaşmak, hastalığı ve pandemiye bu bilgiler ışığında ele alıp geleceğe yönelik dersler çıkarabilmek ve elbette kendi özgün bilimsel üretimlerimizi ve deneyimlerimizi paylaşabilmek için bir simpozyum düzenleme kararı aldık.

10-12 Eylül 2021'de düzenleyeceğimiz ve A'dan Z'ye COVID-19'u ele alacağımız bu simpozyum hibrit olarak planlanmakta. Dolayısıyla gelebilen üyelerimizle yüz yüze etkileşimde bulunma şansı da yakalayacağız. KLİMİK Kongrelerini aratmayacak bir bilimsel şölen olmasını beklediğimiz simpozyumun ülkemizdeki bilim ortamına ve uzmanlık alanımıza önemli katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Simpozyum sırasında derneğimizin 18. Dönem kurullarının seçileceği genel kurulumuzu da gerçekleştireceğiz. Bu genel kurulu, üyelerimizin dernek etkinlikleri ile ilgili görüşlerini, eleştiri ve katkılarını, geleceğe ilişkin öngörü, istek ve beklentilerini dile getirecekleri çok önemli bir platform olarak görüyoruz. Sadece alanımızda değil ülkemiz tıp ortamında da çok önemli yeri olan derneğimiz, sizlerin katılımıyla belirlenecek yeni kurullarıyla bilim ve sağlık için daha büyük çalışmalar yapmak üzere yoluna devam edecektir. Hepinizi Olağan Genel Kurula katılmaya ve Derneğimizle ilgili görüşlerinizi paylaşmaya davet ediyoruz.

Bu yıl 35. yaşını kutlayan derneğimizin ulaştığı kurumsallık sizlerin büyük katkılarının ve sahiplenmenin eseridir. Beş yıl önce 30. yılımızı kutlarken belirlediğimiz temel ilkelerimiz (cumhuriyet değerlerine bağlılık, bilimsellik, liyakat-yeterlilik, etik değerlere bağlılık ve bağımsızlık) halen tüm faaliyetlerimize yön vermektedir. 35. yılımızda bu ilkelere ek olarak önümüzdeki 5 yılda yapacağımız çalışmaları yönlendirecek yeni ilke ve hedefleri sizlerin katkılarıyla belirlemek istiyoruz. Simpozyumun ve genel kurul toplantısının, uzun zaman sonra yüz yüze gelebileceğimiz toplantılar olması itibarıyla bu amaca da hizmet etmesini umuyoruz.

10-12 Eylül'de İstanbul'da görüşmek ümidiyle hepinize bilim ve sağlıkla geçireceğiniz mutlu yaz ayları diliyorum.

Prof. Dr. Alpay AZAP
Simpozyum Başkanı

BİLİMSEL PROGRAM

10 Eylül 2021, Cuma

	SALON A	SALON B
11.00 - 11.15	Açılış	
11.15 - 12.15	<p>Simpozyum 1</p> <p>SARS-CoV-2 ve Pandemiden Neler Öğrendik, Ne Dersler Aldık?</p> <p>Oturum Başkanı: Haluk ERAKSOY</p> <p>Virustan Neler Öğrendik? Ne Dersler Aldık? Kenan MİDİLLİ</p> <p>Pandemiden Neler Öğrendik? Ne Dersler Aldık? Alpay AZAP</p>	
12.15 - 13.00	Öğle Yemeği	
13.00 - 14.00	<p>Simpozyum 2</p> <p>SARS-CoV-2 Varyantları</p> <p>Oturum Başkanı: Fusun CAN</p> <p>Varyant Gelişimini Kolaylaştıran Faktörler Mert KUŞKUCU</p> <p>Hastalığın Epidemiyolojisine ve Klinik Seyrine Etkileri Hayat KUMBASAR-KARAOSMANOĞLU</p>	
14.00 - 14.45	<p>Uydu Simpozyumu 1 / ABDİ İBRAHİM</p> <p>COVID-19 Pandemisinde Bakteriyel Pnömoni Yönetimi Esin ŞENOL</p>	
14.45 - 15.00	Kahve Molası	
15.00 - 15.30	<p>Uydu Simpozyumu 2 / ROCHE DİAGNOSTİK</p> <p>COVID-19'da Antijen ve Antikor Testlerinde Son Durum</p> <p>Oturum Başkanı: Murat AKOVA</p> <p>Konuşmacılar: Fusun CAN</p>	
15.30 - 16.30	<p>Simpozyum 3</p> <p>SARS-CoV-2'nin Hikayesi</p> <p>Oturum Başkanı: Bilgehan AYGEN</p> <p>SARS-CoV-2: Virolojik Özellikleri Selda ERENSOY</p> <p>SARS-CoV-2'nin Kaynakları: Nereden Çıktı Bu Virus? Semih TAREEN</p>	
16.30 - 17.30	<p>Simpozyum 4</p> <p>Pandemi ve Toplum</p> <p>Oturum Başkanı: Pınar OKYAY</p> <p>Pandemide Toplumla İletişim Nasıl Olmalı? Sibel SAKARYA</p> <p>Pandeminin Sosyal Boyutları Kayhan PALA</p> <p>Pandemide Sosyal Medyanın Rolü Esin ŞENOL</p>	
17.30 - 20.30	KLİMİK Derneği Olağan Genel Kurulu	

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

11 Eylül 2021, Cumartesi

	SALON A	SALON B
09.00 - 10.30	<p>Simpozyum 5</p> <p>COVID-19 Epidemiyolojisinde Güncel Durum</p> <p>Oturum Başkanı: Alpay AZAP</p> <p>Türkiye ve Dünya'da Son Durum, Başarılar, Başaramayanlar, Nedenleri Önder ERGÖNÜL</p> <p>Farmasötik Olmayan Önlemler: Hangisi Daha Etkili İlker KAYI</p> <p>COVID-19 Gelecek Senaryoları Banu ÇAKIR</p>	<p>COVID-19 Olguları Tartışması</p> <p>Oturum Başkanları: Gökhan AYGÜN, Bilgül METE</p>
10.30 - 10.45	Kahve Molası	
10.45 - 11.45	<p>Simpozyum 6</p> <p>COVID-19'un Patogenezi</p> <p>Oturum Başkanı: Necla TÜLEK</p> <p>Virusun Yaptıkları Serap ŞİMŞEK-YAVUZ</p> <p>İmmün Sistemin Yaptıkları Barbaros ORAL</p>	<p>Simpozyum 7</p> <p>Pandemide Kronik Hepatit C</p> <p>Oturum Başkanı: Neşe DEMİRTÜRK</p> <p>Kronik Hepatit C Tedavisi Bilgehan AYGEN</p> <p>Pandemide KHC Tedavisinde Yaşanan Sorunlar Süda TEKİN</p>
11.45 - 12.30	<p>Uydu Simpozyumu 3 / GILEAD</p> <p>Oturum Başkanı: Rabin SABA</p> <p>COVID-19 İlişkili İnvazif Fungal İnfeksiyonlar: Risk Faktörleri & Tanı & Tedavi Alpay AZAP</p>	
12.30 - 13.30	Öğle Yemeği	
13.30 - 14.30	<p>Simpozyum 8</p> <p>COVID-19 Risk Faktörleri</p> <p>Oturum Başkanı: Hande ARSLAN</p> <p>Hastalığa Yakalanma Riskini Artıranlar Süda TEKİN</p> <p>Hastalığı Ağır Geçirme Riski ve Skorlamalar Neşe DEMİRTÜRK</p>	<p>Poster Oturumu</p> <p>Oturum Başkanı: Rıza Aytaç ÇETİNKAYA</p>
14.30 - 15.30	<p>Simpozyum 9</p> <p>COVID-19 Klinik ve Laboratuvar Bulguları</p> <p>Oturum Başkanı: Ayşe WİLLKE</p> <p>Klinik Semptom ve Bulgular Mehtap AYDIN</p> <p>Laboratuvar Bulguları Bülent ERTUĞRUL</p>	
15.30 - 15.45	Kahve Molası	

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

11 Eylül 2021, Cumartesi

	SALON A	SALON B
15.45 - 17.15	<p>Simpozyum 10</p> <p>COVID-19 Testleri: Hastalığın Tanı ve Kontrolünde Ne Kadar Yararlı?</p> <p>Oturum Başkanı: Yeşim TAŞOVA</p> <p>PCR Testleri Zeynep Ceren KARAHAN</p> <p>Antijen Testleri Ayşe BATIREL</p> <p>Antikor Testleri Funda ŞİMŞEK</p>	<p>Sözel Sunum Oturumu 1</p> <p>Oturum Başkanı: Asuman İNAN</p>
17.15 - 18.45	<p>Simpozyum 11</p> <p>COVID-19'un Anti-viral Tedavisi</p> <p>Oturum Başkanı: Volkan KORTEN</p> <p>Virusu Hedefleyenler Onur URAL</p> <p>Virusa Yardımcı Konak Proteinlerini Hedefleyenler Hande AYDEMİR</p> <p>Lokal Etkili Ajanlar Gamze KALIN-ÜNÜVAR</p>	<p>Sözel Sunum Oturumu 2</p> <p>Oturum Başkanı: Gönül ŞENGÖZ</p>

12 Eylül 2021, Pazar

	SALON A	SALON B
09.00 - 10.30	<p>Simpozyum 12</p> <p>COVID-19'da Diğer Tedaviler</p> <p>Oturum Başkanı: Aysel KOCAGÜL-ÇELİKBAŞ</p> <p>Anti-İnflamatuvar Tedaviler Elif TÜKENMEZ-TİGEN</p> <p>Anti-Sitokin Tedaviler Şiran KESKE</p> <p>Anti-Koagülan Tedaviler Filiz PEHLİVANOĞLU</p>	
10.30 - 10.45	Kahve Molası	
10.45 - 12.45	<p>Simpozyum 13</p> <p>COVID-19 Aşıları</p> <p>Oturum Başkanı: Neşe SALTOĞLU</p> <p>İnaktif Virus ve Viral Vektör Aşıları -Etkinlik/İstenmeyen Etkiler Murat AKOVA</p> <p>mRNA ve Protein Temelli Aşılar -Etkinlik/İstenmeyen Etkiler Ali ACAR</p> <p>Yerli Aşı Çalışmalarında Son Durum Aykut ÖZDARENDELİ, İhsan GÜRSEL</p> <p>Koronavirus Aşılarının Geleceği Derya UNUTMAZ</p>	
12.45 - 13.30	Öğle Yemeği	

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

12 Eylül 2021, Pazar

	SALON A	SALON B
13.30 - 14.15	<p>Uydu Simpozyumu 4 / PFIZER</p> <p>Yeni Bakış, Yeni Başlangıç: -Gram (-) Enfeksiyonlarda Yeni Başlangıç</p> <p>Konuşmacılar: Önder ERGÖNÜL, Mesut YILMAZ</p>	
14.15 - 15.15	<p>Simpozyum 14</p> <p>COVID-19'un Hastanelerde Kontrolü</p> <p>Oturum Başkanı: Güliden ERSÖZ</p> <p>COVID-19'un Sağlık Çalışanları ve Hastanelerde Kontrolü Özlem AZAP</p> <p>COVID-19'da Antibiyotik Kullanımın Akılcı Hale Getirilmesi Emel YILMAZ</p>	
15.15 - 16.15	<p>Simpozyum 15</p> <p>COVID-19'da Nozokomiyal İnfeksiyonlar</p> <p>Oturum Başkanı: Halis AKALIN</p> <p>COVID-19'la İlişkili Mantar İnfeksiyonları Onur KAYA</p> <p>COVID-19 Hastalarında Diğer Nozokomiyal İnfeksiyonlar Hüseyin BİLGİN</p>	
16.15 - 16.30	Kahve Molası	
16.30 - 18.00	<p>Simpozyum 16</p> <p>COVID-19'un Komplikasyonları ve Yönetimi</p> <p>Oturum Başkanı: Esra TANYEL</p> <p>ARDS ve Sepsis Barçın ÖZTÜRK</p> <p>Kardiyak ve MSS Komplikasyonları Aslıhan DEMİREL</p> <p>Diğer Komplikasyonlar Faruk KARAKEÇİLİ</p>	
18.00 - 19.00	<p>Simpozyum 17</p> <p>Akut COVID-19'dan Sonrası</p> <p>Oturum Başkanı: Ayten KADANALI</p> <p>Taburcu Sonrası Hasta Takip ve Yönetimi Selda SAYIN-KUTLU</p> <p>Uzamış COVID-19 Nesrin TÜRKER</p> <p>MIS-A ve MIS-C Atahan ÇAĞATAY</p>	
19.00 - 19.30	<p>Kapanış Töreni</p>	

SÖZEL BİLDİRİ ÖZETLERİ

SS-01

COVID-19 Hasta Yönetiminde Karar Destek Sistemi İçin Model Geliştirilmesi

İrem Akdemir Kalkan, Batuhan Bakırarar, Melike Yıldız, Deniz Öççetin, Shalala Nazarova, Güle Çınar, Ezgi Gülten, Elif Mukime Sarıcaoğlu, Atilla Halil Elhan, Müge Günalp Eneyli, Ayşe Adile Küçükdeveci, Alpay Azap

SS-02

Uzamış COVID-19'da Pulmoner Emboli: 45 Hastanın Değerlendirilmesi

Seniha Başaran

SS-03

COVID-19'da High Mobility Group Box 1 (Hmgb1) Neleri Öngörebilir?

Nazlım Aktuğ Demir, Sema Yılmaz Kırık, Şua Sümer, Onur Ural, Hatice Esranur Kıratlı, Hüsametdin Vatanssev, Esra Paydaş Hayatsal, Uğur Arslan, Hakan Cebeci, Lütfi Saltuk Demir

SS-04

SARS-CoV-2'nin Gizli Tehlikesi, Erişkinde Multisistem İnflamatuvar Sendrom: Olgu Serisi

Aysun Benli, Yavuz Burak Tor, Serap Şimşek Yavuz, Atahan Çağatay, Halit Özsüt, Ahmet Gül, Haluk Eraksoy

SS-05

Farklı SARS-CoV-2 Virüs Aşılı ile Elde Edilen Antikor Yanıtlarının Enfeksiyon Geçirilerek Kazanılan Antikor Yanıtı ile Karşılaştırılması

Demet Yalçın, Özlem Unay Demirel, Muhammed Mert Sonkaya, İşilsu Ezgi Uluişik, Olida Çeçen, Erkan Ceylan, Yavuz Furuncuoğlu, Deniz Sema Maktav Çelikmen, Merih Kalamanoğlu Balcı, Fulya Coşan

SS-06

İnaktif Vero Hücre COVID-19 Aşısı Olan CoronaVac'ın Yan Etkilerinin Araştırılması

İrem Akdemir Kalkan, Elif Nur Özbay Haliloğlu, Ahmet Mert Cavnar, Deniz Öççetin, Güle Çınar, Ezgi Gülten, Elif Mukime Sarıcaoğlu, Atilla Halil Elhan, Nuray Halliloğlu, Halil Özdemir, Tanıl Kendirli, Alpay Azap

SS-07

Akciğer Nakil Alıcılarında COVID-19 Yönetimi Zor mu? 3 Olgunun Değerlendirilmesi

Yeşim Uygun Kızmaz, Ahmet Erdal Taşçı

SS-08

Pandemik Aşılardan Umduğumuz Sonucu Alabildik mi? COVID-19 Tanılı Hastaların Aşılı Olma Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Derya Korkmaz, Neşe Demirtürk

SS-09

COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalarda Sitomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr Virus (EBV) Reaktivasyonu

Aysun Benli

SS-10

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan COVID-19 Hastalarında Bakteriyemilerin İrdelenmesi

Döndü Çelik, Yakup Gezer, Mehmet Özden, Ayşe Belin Özer, Yasemin Ersoy

SS-11

COVID-19'a Bağlı Makrofaj Aktivasyonu Sendromu Gelişiminde İmmün Cevapta Rol Alan ve Konakçı Cinsiyetine Bağlı Genetik Faktörlerin Etkisinin Araştırılması: Ön Sonuçlar

Dilara Fatma Akın Balı, Tuğba Arslan Gülen, Esmâ Özmen, Zeynep Türe Yüce, Orhan Yıldız, Tuba Turunç, Üner Kayabaş

SS-12

SARS-CoV-2 İnfeksiyonu Sitokrom İnhibitörleri Kobisistat ve Ritonavirle Önleniyor Olabilir mi?

İsmail Çelik, Ezgi Gülten, Arzu Onay Beşikçi, Güle Çınar, İrem Akdemir Kalkan, Gülgün Ayhan Kılıçgil, Kemal Osman Memikoğlu, Mehmet Serhat Birengel, Alpay Azap

SS-13

SARS-CoV-2 ile İnfekte Bir Hastada Tüberküloz Dışı Mikobakteri İnfeksiyonu

Tazegül Gül, Özgür Demir, Ezgi Gülten, Güle Çınar, İrem Akdemir Kalkan, Elif Mukime Sarıcaoğlu, Mehmet Serhat Birengel

SS-14

Uzamış COVID-19 Semptomları Olan Hastaların Genel Özellikleri

Serkan Aydemir, Meryem Balcı, Mine Sönmez, Songül Borahan, Mehtap Oktar, Funda Şimşek

POSTER BİLDİRİ ÖZETLERİ

P-01

Hastanede Yatırılarak İzlenen COVID-19 Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri ve Hastalık Ciddiyetini Belirleyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Duru Mıstanoğlu Özatağ, Pınar Korkmaz, Halil Aslan, Duygu Perçin Renders

P-02

Yaşlı Hastalarda COVID-19 Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Pınar Korkmaz, Duru Mıstanoğlu Özatağ, Halil Aslan, Aynur Gülcan

P-03

19 Mart - 30 Eylül 2020 Tarihleri Arasında Kesin COVID-19 Tanısı ile Yatarak İzlenen Hastaların Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma

Petek Konya, Derya Korkmaz, Havva Tünay, Elif Betül Koşar, Neşe Demirtürk

P-04

Parafarengeal Flegmon Kliniği İle Gelen Erişkin Multisistemik İnflamatuar Sendrom (MIS-A) Vakası

Dilruba Garashova, Ufuk Düzenli, Bahri Teker

P-05

COVID-19 İlişkili Pulmoner Fungus Topu: İki Olgu

Gülten Ünlü, Alper Akın Gözübüyük

P-06

CMV-PCR Pozitifliğinin Uzamış COVID-19 PCR Pozitifliğinde Rolü Var mıdır?

Merve Sancar Yetikcan, Feyza İzci Çetinkaya, Zeynep Türe Yüce, Gamze Kalın Ünüvar, Orhan Yıldız, Bilgehan Aygen

P-07

İnsidental Romatolojik Kapak Hastalığı Saptanan COVID-19 Tanılı Hastada Renal Enfarktüs

Yeliz Çiçek, Duygu İmre Yetkin, Barış Doğukan Işıkoğlu

P-08

Bir Üniversite Hastanesinde COVID-19 Salgını Sırasında Enfeksiyon Kontrolü İçin Yapılan Çalışmalar

Güliden Ersöz, Gülcen Türkmen, Arzu Özel, Aylin Erenkuş, Sevilay Rende, Hülya Dalak, Nurcan Doruk, Meltem Nass Duce

P-09

COVID-19 Pnömonisi Sonrası Gelişen Pulmoner Tromboemboli Olgusu

Yasemin Çakır, Nevin İnce, Işıl Tanışman, Pınar Yıldız

P-10

COVID-19 Enfekte Hastalarda Pankreatik Enzim Yüksekliği Olanların Değerlendirilmesi

Sevil Alkan, Anıl Akça, Taylan Önder, Safiye Bilge Güçlü Kayta, Servan Vurucu, Cihan Yüksel, Ebru Doğan, Alper Şener

P-11

COVID-19 Pnömonisinde Az Rastlanan Bir Bulgu: Ters Halo İşareti- Bir Olgu Sunumu

Anıl Akça, Taylan Önder, Safiye Bilge Güçlü Kayta, Cihan Yüksel, Servan Vurucu, Ebru Doğan, Sevil Alkan, Alper Şener

P-12

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çalışan Sağlık Çalışanlarının COVID-19 Hakkında Bilgi Düzeyi, Tutumu ve Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımının Değerlendirilmesi

Tuba Duman Karakuş, Esra Tanyel, Aydın Deveci

P-13

Hastanemizde Pandemi Servisi Dışında Saptanan COVID-19 Tanısı Alan Hastalarla Temaslı Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi

Derya Korkmaz, Petek Konya, Havva Tünay, Neşe Demirtürk

P-14

SARS-CoV-2/HBV Koenfeksiyonu Tanısıyla Yatan Hastaların Klinik Özellikleri

Muhammed Bekçibaşı, Eyüp Arslan

P-15

COVID-19 Tanısı ile Yatan Hastaların Klinik Özellikleri: Özel Hastane Deneyimi

Serpil Mızrakçı,

P-16

Aşılı Sağlık Çalışanlarında COVID-19: Aşılar Etkili mi?

Derya Korkmaz, Neşe Demirtürk

P-17

Pandemi Döneminde Tıbbi Atık Yönetimi ve Hastanemizin Durumu

Derya Korkmaz, Betül Altunbaş, Nese Demirturk

P-18

Psöriazis Hastasında Mortal Seyreden COVID-19 Olgusu

Banu Karaca, Bahar Örmən, Nurbanu Sezak, Gökçe Kızılkaya, Nesrin Türker, Atilla Şencan, Figen Kaptan, Nagihan Altıncı Karahan, Alper Şener

P-19

CoronaVac Aşısı Olan Sağlık Çalışanlarında Nükleokapsit Antikorlarının Araştırılması

Yunus Gürbüz, Gönül Çiçek Şentürk, Ümmü Gül Erdem, Esengül Şendağ, Fadime Callak Oku, Ganime Sevinç, Asiye Tekin

P-20

Viral Kültür ile Sitopatik Etkinin Gösterildiği Uzamış Bir COVID-19 Olgusu

Eda Alp Göker, Sevim Meşe, Gülay Korukluoğlu, Atahan Çağatay, Serap Şimşek Yavuz, Haluk Eraksoy

P-21

Sağlık Çalışanlarında COVID-19'un Bulaş Yolu ve Risk Durumları Açısından Değerlendirilmesi

Zerrin Yuluğkural, Tülin Mert, Ertuğrul Topçu, Alp Temiz

P-22

COVID-19 ve KKKA: Göğüs Radyolojisinde Benzerlik Var mı?

Derya Yapar, Özlem Akdoğan, Hilal Boyacı, Yasemin Arı Yılmaz, Hülya Topçu, Sertaç Arslan, Gamze Kodalak, Kazım Çebi, Hüseyin Kayadibi, Aysel Kocagül Çelikbaş, Meral Gülhan, Nurcan Baykam

P-23

Sağlık alışanlarında COVID-19 Aşılamasının Hastanemiz Bazında Değerlendirilmesi

Zerrin Yuluğkural, Ertuğrul Topçu, Tülin Mert, Alp Temiz, Figen Kuloğlu

SÖZEL ve POSTER SUNUM PROGRAMI

Sözel Sunumlar 1

Tarih: 11 Eylül 2021, Cumartesi
Saat: 15.45 - 17.15
Salon: B

Oturum Başkanı
Asuman İNAN

(SS-01, SS-02, SS-03, SS-04, SS-05, SS-06, SS-09)

COVID-19 Olguları Tartışması

Tarih: 11 Eylül 2021, Cumartesi
Saat: 09.00 - 10.30
Salon: B

Oturum Başkanları
Gökhan AYGÜN, Bilgül METE

(P-04, P-05, P-07, P-09, P-11, P-18, P-20)

Sözel Sunumlar 2

Tarih: 11 Eylül 2021, Cumartesi
Saat: 17.15 - 18.45
Salon: B

Oturum Başkanı
Gönül ŞENGÖZ

(SS-07, SS-08, SS-010, SS-11, SS-12, SS-13, SS-14)

Poster Oturumu

Tarih: 11 Eylül 2021, Cumartesi
Saat: 13.30 - 14.30
Salon: B

Oturum Başkanı
Rıza Aytaç ÇETİNKAYA

(P-01, P-02, P-03, P-06, P-08, P-10, P-12, P-13, P-16,
P-17, P-14, P-15, P-19, P-21, P-22, P-23)

KONUŞMACI ÖZETLERİ

SARS-CoV-2'nin Virolojik Özellikleri

Prof. Dr. Selda ERENŞOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Yirmi birinci yüzyılın üçüncü koronavirüs salgını 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinden viral pnömoni olgularının bildirilmesi ve hızla yayılmasıyla başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 30 Ocak 2020'de uluslararası toplum sağlığını tehdit eden acil durum olarak ilan edilmiş, hastalık COVID-19 ("Coronavirus disease 2019") adı ile tanımlanmış ve 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir (www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus). Türkiye'de de ilk resmi vaka 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir (<https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr>).

Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV), etken virüsü "SARS ile ilişkili koronavirüs türleri arasında "ağır akut solunum yolu sendromu koravirüsü 2" (SARS-CoV-2) olarak adlandırmıştır (<https://talk.ictvonline.org>).

Koronavirüsler, Nidovirales takımı altında, *Coronaviridae* ailesine ait yaklaşık 80-160 nm büyüklüğünde, helikal kapsidli, segmentsiz, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA genomları olan virüslerdir. Virüse taç görünümü veren ("corona") zarfa sahiptirler¹. Doğada yaygın olarak farklı türlerde dolaşan koronavirüslerin türler arası bulaşması, nispeten büyük olan genomlarında nokta mutasyonların birikmesi ve rekombinasyonlar yeni tiplerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır¹.

Koronavirüsler, alfa-, beta-, gamma-, deltakoronavirüs olmak üzere dört cinse ayrılmaktadır¹. İnsanlarda enfeksiyona neden olan koronavirüslerin tümü alfa ve betakoronavirüs cinsinde bulunmaktadır. Sıklıkla kış ve ilkbahar aylarında üst solunum yolu enfeksiyonlarının %15-30'unda etken olarak insan koronavirüsleri (HCoV "human coronavirus"); 229E, OC43, NL63, HKU1 dışında iki koronavirüs SARS-CoV ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus") ve MERS ("Middle East Respiratory Syndrome") sırasıyla 2002 ve 2012 yıllarında ölümcül salgınlara neden olmuştur^{1,2}. Betakoronavirüsler içinde yeni bir üye olarak tanımlanan SARS-CoV-2'nin *Sarbecovirus* altcinsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sarbecovirüsler içinde SARS-CoV, MERS-CoV ve çeşitli yarasalardan izole edilen SARS ile ilişkili koronavirüsler bulunmaktadır.

SARS-CoV-2'nin Yapısı ve Genomu

SARS-CoV-2'nin genomu 29.8–29.9 kb arasındadır ve 5' yönünde üçte ikisinden büyük bir kısmı ORF1ab (açık okuma çerçevesi; "open reading frame") yapısal olmayan (ns) poliproteinlerini kodlar. Replikaz olarak da tanımlanan bu poliproteinler (pp1a ve pp1ab), viral proteazlar (3C-benzeri proteaz (Mpro/3CLpro) ve papain-benzeri proteaz (PLpro) tarafından yapısal olmayan 16 proteine (nsp1-nsp16) parçalanır. Yapısal olmayan bu proteinlerden olan (ns12) RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi (RdRp), kofaktörleri ns7 ve ns8 ile birlikte replikasyon transkripsiyon kompleksini oluşturarak genomun replikasyonunu ile yapısal ve aksesuar proteinleri oluşturan subgenomik RNA'ların sentezini sağlar³⁻⁶. SARS-CoV-2'de Mpro 285. pozisyonda alanin yerine threonin değişikliği ile katalitik aktivitesini arttıran bir farklılık gösterir.

Viral RNA sentezinde replikasyon transkripsiyon kompleksinin başlıca bölümü olan RdRp'nin (ns12) N-ucunda NiRAN adı verilen (nidovirüslere özgü imza bölümü) nükleotidiltransferaz bulunur. RdRp parmaklar, avuç içi ve başparmak kısımları ile sağ ele şekline benzetilir. SARS-CoV-2 polimerazın özelliği NiRAN ile avuç arasındaki oyuğa ek bir N-terminal β-saç tokası şeklinde yapının girmiş olmasıdır. Bu yapı polimerazın şeklini sağlamlaştırmaktadır³⁻⁶.

Yapısal olmayan proteinler, virüsün yaşam döngüsünde birçok fonksiyona sahiptir. Viral RNA sentezinde rol alan ns proteinleri içinde nsp15 endoribonükleaz aktivitesi ile virüsü konak immün yanıtından korumada önemlidir; nsp14 ise N-terminal kısmında ekzoribonükleaz aktivitesi ve C-terminal kısmında N7 guanin-metil transferaz aktivitesi ile mRNA keş sentezini sağlar; nsp10 da nsp14'ü aktive eder. SARS-Cov-2'nin de helikazı nsp13'dür, nsp16 2'-O-metiltransferaz aktivitesi gösterir^{5,7}.

Genomun 3' yönündeki üçte biri ise yapısal proteinleri olan yüzey dikensi ("spike" S) glikoproteinleri, zarf (E), membran/matriks (M) glikoproteini ve nükleokapsid (N) fosfoproteini kodlar. Ayrıca, yapısal genler arasında yerleşen açık okuma çerçevelerinden aksesuar proteinler ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9a, ORF9b, ve ORF10 genlerinden

kodlanır⁵. Bu aksesuar proteinlerde SARS-CoV proteinlerinden farklılıklar bildirilmektedir. Örneğin 8a proteini yoktur, 8b daha uzundur.

SARS-CoV-2 Yapısal Proteinleri:

- “Spike” (S) glikoproteinler: Virüsün konak hücrelere girmesi için gerekli olan ve en büyük yapılarıdır. SARS-CoV-2'nin reseptöre bağlanan bölgesinin (RBD) insan ACE2'sine iyi bağlanmasını sağlayan altı kritik amino asit belirlenmiştir. S1 ve S2 alt birimleri bulunur; S1 alt birimi en değişken kısım iken, S2 korunmuştur^{4,7,9}.
- Zarf (E) proteinleri: Küçük miktarlarda bulunur, iyon kanalları olarak görev görür ve patojenez için gereklidir.
- Membran /matriks (M) proteinleri: Virüs yapısında bol miktarda bulunurlar. Virüs membranının yapısını sağlarlar ve nükleokapside bağlanması için gereklidirler.
- Nükleokapsid (N) fosfoproteinleri: Virüs RNA'sını çevrelerler ve şeklini korumasını sağlarlar.

SARS-CoV-2'nin Replikasyon Döngüsü^{3,4,8,10,11}

1. *SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişi:* Virüsün konak hücreye tutunup girişini sağlayan reseptör ACE2'dir (anjiyotensin dönüştürücü enzim). Bu molekül akciğerlerde, kalpte, damarlarda, böbreklerde ve bağırsakta bol miktarda bulunur. Virüs S proteini ile ACE2'ye tutunur ve S proteini hücre proteaz ile S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime ayrılır. S1 ACE2'ye bağlanırken, konak hücrenin yüzeyindeki transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) tarafından S2 ayrılır ve aktive edilir. Böylece, konak hücre ile virüs membranlarının füzyonu gerçekleşir ve RNA genomu konak hücrenin sitoplazması içine girer.

SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişinde ACE2 dışında başka reseptörlerin veya ko-reseptörlerin de rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır; Cd147 (Basigin), GRP78, böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1) molekülleri üzerinde durulmaktadır⁵.

Furin ve diğer proteazlar tarafından etkili biçimde bölünen ve viral enfektivite ile konak tropizminde belirleyici olduğu düşünülen polibazik bölünme bölgesi, SARS-CoV-2 S1 ve S2 birleşiminde yer alan RRARR (Prolin-Arginin-Alanin-Arginin-Arginin) dizilimini içeren özgün bir değişimdir. Bu bölgedeki prolin O-bağlı glikanların eklenmesini sağlar^{2,8}.

2. *Transkripsiyon ve translasyon:* Hücre tarafından polipeptitlerin translasyonu ve viral proteazların sentezi sağlanır. Polipeptitler (pp1a ve pp1ab) 3CLpro ve PLpro proteazlar ile 16 yapısal olmayan

proteine parçalanır. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz ile birlikte replikasyon kompleksi oluşur ve negatif RNA kalıbı sentezlenir. Bu RNA kalıbı üzerinden RNA genomu çoğaltılır ve virüsün yapısal ve aksesuar proteinlerinin translasyonu için gerekli olan sub-genomik ulak RNA'lar (mRNA) yapılır.

3. *Nükleokapsidin paketlenmesi:* Sentezlenen proteinler endoplazmik retikulum ve Golgi aparatı aracılığı ile yeni virüs partikülleri oluşacak şekilde toparlanır.

4. *Tomurcuklanma ve hücre dışına salınma:* Golgi veziküllerinden tomurcuklandıktan sonra olgun SARS-CoV-2 virionları konak hücreden salınır.

Sonuç: Son yirmi yılın üçüncü insan koronavirüs salgını olan COVID-19 etkeni SARS-CoV-2'nin yapısının ve virolojik özelliklerinin ortaya konması ile patojenez mekanizmalarının anlaşılması, monoklonal antikor ve antiviral moleküllerin geliştirilmesi ile etkin tedavi yaklaşımlarının ve stratejilerinin oluşturulabilmesi için çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends in Microbiology, 2016; 24(6): 490-502.
2. Zhang Y-Z, Holmes EC. A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. Cell 2020; 181(2):223-227.
3. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A structural view of SARS-CoV-2 replication machinery: RNA synthesis, proofreading and final capping. Cells 2020; 9,1267.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger 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; 181(2): 271–280.
5. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. J Basic Microbiol 2021; 61:180-202.
6. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science 2020; 368:779-782.
7. Gorkhali R, Koirala P, Rijal S, Mainali A, Baral

- A, Kumar Bhattarai H. Structure and function of major SARS-CoV-2 and SARS-CoV proteins. *Bioinformatics and Biology Insights* 2021; 15:1-32.
8. Das A, Ahmed R, Akhtar S, Begum K, Banu S. An overview of basic molecular biology of SARS-CoV-2 and current COVID-19 prevention strategies. *Gene Reports* 2021; 23:101122.
 9. Zhu C, He G, Yin Q, Zeng L, Ye X, Shi Y, Xu W. Molecular biology of the SARS-CoV-2 spike protein: A review of current knowledge. *J Med Virol* 2021; 93:5729-5741.
 10. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* 2020;26:450–452.
 11. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci* 2020; 6:315-331.

Pandemilerde Gelecek Senaryoları

Prof. Dr. Banu ÇAKIR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Epidemiyoloji Bilim Dalı, Ankara

Dünya genelinde 32 ay içinde (10.9.2021 itibarı ile) tanı almış ve raporlanmış toplam 225,074,870 vaka ve 4,637,748 ölüm ile, COVID-19 pandemisi küresel bir halk sağlığı sorunu olarak, sağlığa olan yükü yanı sıra sosyal ve ekonomik yaşama da olumsuz etkilerini sürdürmektedir.¹ Aşılama geliştirme, üretim ve uygulamada hiç görülmemiş bir hız ile ilerleme sağlanmış ise de, dünya genelinde aşılama yüzdeleri incelendiğinde gelişmekte olanlar lehine orantısız dağılım dikkat çekmekte; genelde %42'lik en az bir doz COVID-19 aşısı olma payının sosyoekonomik açıdan mağdur ülkelerde %2'den az olması gelecek senaryolarında da hakkaniyetten uzak bir salgın profiline işaret etmektedir. Türkiye'de 100 milyon üzeri aşılama sayısına karşılık, en az bir doz aşı (CoronaVac veya Biontech) olmuş kişiler 18 yaş ve üzeri nüfusun %60'ına karşılık gelmektedir. Aşıların, özellikle CoronaVac aşısının, tek doz koruyuculuk oranının (%21.8) düşüklüğü bu hızlar toplumsal bağışıklık (herd immünite) değerinin çok altına karşılık gelmektedir.²

Pandeminin yaygın kitlesel aşılama yanı sıra farklı varyantların ortaya çıktığı dönemde krizin nasıl gelişeceğini kestirmek hala çok zor. Pandeminin gelecek belirleyicisi ülkelerin bireysel cevap kapasitelerine olduğu kadar, SARS-CoV-2'nun doğal evrimindeki beklenmeyen gelişmelere ve her şeyden önce küresel yardımlaşma, paylaşma ve ortak hareket etme becerisi olacaktır.³

Eldeki verile ışığında gelecek yıllarda optimist bir pandemi senaryosu için koruyuculuğu yüksek, uzun süre etkili aşılama ile yüksek kapsayıcılıkta aşılama çalışmaları mutlaka gereklidir, ancak, eski yaşama dönmek için tek başına yeterli olmayacaktır. Maske, mesafe ve hijyen önlemlerindeki erken gevşemenin sonuçları ağır olabilir. Bu nedenle, toplumlar uzun süre ile maske-mesafe-hijyen kurallarını yaşamın doğal seyri içinde kabul etmek konusunda motive edilmelidir. Bu bağlamda, aşılama konusundaki disinformasyon, misinformasyon ve tereddütler küresel anlamda en yakın dönemli tehditler olup;

ülkeler arasında hakkaniyetli dağıtımın sağlanması, aşılama ulusal hedefler küresel çabalara tercih edilmemelidir. Aksi durumda, ne kadar çok sayıda ve etkili aşı üretilse de, zengin ülkeler kendi vatandaşlarını düzenli olarak aşılarken, fakir/aşıya ulaşamayan toplumlarda COVID-19 salgınları sürecektir ve er geç zengin ülkelerdeki aşı olmayan/yeterli bağışıklık cevabı gösteremeyen/aşı etki süresi sonunda rapel dozunu tamamlamamış, toplumsal bağışıklık sayesinde toplumda enfekte olmadan yaşayan kişilerde salgınlara, hatta aşı grubu aşıya duyarlı olmayan varyantlara bağlı reinfeksiyon ve salgınlara neden olabilecektir. Dolayısıyla, Dünya Sağlık Örgütü'nün bir yıl öncesinde yaptığı "*küresel bir pandemi küresel bir çalışma gerektirir- herkes güvende olmadan hiçbirimiz güvende olmayacağız. (Bu pandemi) ihtiyacı olan herkesin aşı, test ve tedaviye ulaşması tek çıkış yoludur- bu durum küresel işbirliği için tarihi bir testtir*" açıklaması gelecek senaryoları için temel ihtiyacı çok iyi ifade etmektedir. Bu mücadelede öngörülerin gerçekçi şekilde yapılabilmesi için uzman ve bilim insanlarının eldeki verileri kullanarak geleceğe yönelik senaryolar hazırlaması ve yapılandırılmış ve iyi koordine edilmiş bir kriz yönetimi esas alınmalıdır.⁵

Bu yılın başında Uluslararası Bilim Konseyi, Dünya Sağlık Örgütü ve Birleşmiş Milletler Afet Azaltma Programı desteği ile çok disiplinli bir uzmanlar paneli kurmuştur (Oversight Panel). Bu panel, 6-8 ay içinde dünyanın önündeki 3-5 yıla ait farklı pandemi senaryoları oluşturarak; ülkelere farklı pandemi senaryolarının olasılıklarını sunmak ve politika yapıcılara planlamada yol gösterebilecektir.⁶ Aşıların varyantlara etkisi, ideal doz aralıkları (mix-and-match potansiyeli); aşıya bağlı bağışıklık yanıt süresi, COVID-19'un endemik ya da mevsimsel olma potansiyeli, normal yaşama dönüldüğündeki Rt değerleri, hedeflenmesi gerekli herd immünite sınırı, enfeksiyonu önleme gücü tam olmadığı ve/veya aşıya dirençli varyantların varlığında herd immünite olasılığı konusundaki belirsizliklerin biran önce tespiti önemlidir.⁷ Aşıların çok hızlı sürede geliştirilmiş ve üretime sunulmuş olması, ruhsatlandırma gerekleri

sağlanamadan acil kullanım onayları ile kitlesel aşılama başlanmış olması milyarlarca doz aşının eş zamanlı uygulanması sonrasında çok nadir advers etkilerin dahil sayıların yüksek olması, aşı ile korunma konusundaki genel bilgi/deneyim, is/disinformasyon, komplo teorileri, şeffaf olmayat, aşığı geciktirme ve/veya aşı reddi nedeniyle pandemi mücadelesinde elimizdeki en önemli korunma yöntemi olan kitlesel aşıla hizmetlerinin önünü kesmektedir; ve bunların nedenlerinin araştırılması ve aşılamanın artırılabilmesi için davranış bilimciler, sosyolog, antropolog, iletişim uzmanları gibi çok disiplinli ekiplerle çalışılması önemlidir.⁷

Pandeminin önümüzdeki yıllarda nasıl evrileceği konusunda 4 ana senaryo söz konusudur: Eradikasyon, eliminasyon, kohabitasyon ve yangın (conflagration). Eradikasyon, SARS-CoV-2 kaynaklı hastalık prevalansının küresel olarak sıfıra inmesidir. Bunun için aşılama ve/veya geçirilmiş hastalık sonrası kalıcı bağışıklık sağlanması, re-enfeksiyon ve ikincil bulaşın önlenmesi, mevcut ve yeni varyantlara karşı koruyucu bağışıklık kazanılması en önemlisi SARS-CoV-2 virüsünün hayvanlarda da saptanması nedeni ile hayvanlara yönelik müdahale ve eradikasyon çalışmalarının tamamlanması gereklidir. Bu nedenle Çiçek hastalığında gösterilen küresel başarının COVID-19 için de gösterilmesi bir olasılık ise de bunun önümüzdeki dekad içinde olabilirliğinin yüksek olması beklenmemektedir. İkinci en iyimser senaryo önümüzdeki 1-2 yıl içinde ülkeler özelinde gözlenmesi olası eliminasyon: aşılama sonrası bir süre İsrail, Ağustos ayı öncesine kadar sıkı toplumsal önlemler ile Yeni Zelanda, eliminasyon senaryosunu olası bir durum olarak düşündü ise de, hayvan rezervuarlarının (yarasa, vizon) yok edilmesi gereği, İsrail'de yakın dönemde aşığı bağlı koruyuculuğun zaman içinde azaldığının gösterilmesi ve aşığı duyarlılığı düşük varyantların ortaya çıkması eliminasyon olsa da kalıcılığın uzun süreli olamayacağını düşündürmektedir.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Bugünkü koşullar devam ederse önümüzdeki 1-2 yıl için birçok ülke için en olası senaryo kohabitasyon olabilir: Ülkelerde aşılar yeterince yapılır, erişilebilir kılınır ise, viral bulaş zincirinin kırılması söz konusu olacaktır. Çok kişi etkili aşılar ile bağışık kılınır ve ortaya çıkan varyantlar aşığı duyarlı olur, gerekli zamanda rapeller yapılırsa, virus normal yaşam içinde zaman zaman ortaya çıkan salgınlar, az sayıda reenfeksiyon, çok az sayıda sekonder bulaş ve nadiren aşılu grupları da etkileyen nadir salgınlar ile seyir devam edebilir. Aşılu grupta aşının yeterince etkili olmaması, azalan

immünite nedenli ya da immun yetmezliği olan kişilerde, aşığı duyarlı olmayan varyantlar arttıkça ya da aşılama çalışmalarında gecikmeler yaşandıkça aşılama gruplarında da vakalar olabilir. Turistler, göçmenler, dış bağlantısı olan kişiler, iller arası hareketler bulaş riskini artırarak bağışık olmayanların yaşadığı alanlarda ani salgınlar yaratabilir. Örnek olarak ABD, Birleşik Krallık ve Çin örneği gibi.¹¹⁻¹³

Olası olumsuz senaryo ise epidemik yangın durumu (conflagration) olacaktır. Halen Hindistan örneğinde olduğuna benzer şekilde, Orta düzeyde vaka sayısı ile devam eden süregelen bir durumda (endemi) aşısızlar arasında enfeksiyonların yanı sıra periyodik olarak aşıllılarda da vaka/ufak salgınlar oluşabilir. Aşılama sayıları az, etkili aşılama düşük oldukça endemik enfeksiyon sürdükçe aşıllılar arasındaki salgın riski de artacaktır.¹³

Ülkeler özelinde düşünüldüğünde hangi senaryo ile pandemide devam edileceğine karar veren durum ülke politikaları ve imkanları yanı sıra toplumsal davranışlar ile belirlenecektir. Politika kararlarının kanıtla dayalı olarak verilmesi değerlidir. Optimist bir senaryo için iyi odaklanılmış, agresif bir eylem planı, sağlık-güvenlik-finans-ticaret-seyahat-bilişim-medya-diplomasi vb. tüm sektörlerin işbirliği içinde olduğu bir çalışma gereklidir. Ulusal çalışmalar dışında küresel anlamda işbirliği gerekli; iyi iletişim, epidemiyoloji, davranış bilimleri, laboratuvar desteği, halk sağlığı alt yapısının güçlendirilmesi, etkili bir sürveyans sistemi, toplumsal düzeyde birincil korunma planlarının düzenli ve sürekliliği önemlidir. Belirsizliklerin çözümlenmesi ve ülke/toplum koşullarına uygun planlamalar için: 1) hastalığın doğal seyri, risk faktörleri, prematür ölümler ve uzun COVID-19 altındaki risk faktörlerinin iyi tanımlanması (temel ve klinik araştırmalar), 2) aşılama göreceli etkileri, güvenilirlik profilleri ve bağışıklık üzerindeki etki süreleri iyi tanımlanmalı; geliştirilmesi, varyantların kontrolü konusunda epidemiyolojik çalışmalar, 3) Aşılama hizmetleri performansını artırmaya yönelik hizmet araştırmaları ve niteliksel araştırmalar yapılmalıdır. Geçerli ve güvenilir kanıt olmaksızın yapılacak gelecek tahminleri yanıltıcı olabilir. Pandemiden en iyimser senaryo ile kurtulmak için sağlam bir bilimsel altyapı oluşturmak değerlidir.¹⁴⁻¹⁵

Son 1.5 yılı geriye dönük değerlendirdiğimizde Türkiye'de pandemi

sürecinde yeter sayıda bilimsel çalışma yapılmadığı, yayınlanmış çalışmaların da yöntemsel açıdan

eksikleri olduğu dikkat çekmektedir. Pandemi mücadelesinde başarılı olmak için hem ulusal hem de akademik çalışmalarda dikkat edilmesi gerekli konular aşağıda özetlenmiştir:

1. Akademik çalışmalar bu süreçte çok değerlidir. Ancak, hastane tabanlı çalışmalarda Berkson yanılması; seçilmiş gruplara ait çalışmalarda seçime bağlı taraf tutma (selection bias); özellikle toplanmış hizmet verilerinin geriye dönük incelenmesinde sunulan hizmet ve toplanan verilerin standart olmaması nedeni ile ortaya çıkan bilgi toplamaya bağlı taraf tutma (information bias); kontrol grubu olmaksızın yapılan pay analizleri gerçeğin saptanmasında yöntemsel hatalara neden olabilmektedir. Hastalığın ve komplikasyonlarının nadir olması, yapılacak tetkiklerin yüksek ücretleri, uzunlamasına izlem gereksinimi akademik çalışmaların küçük örneklemelerde yapılmasına neden olduğu için tip 2 hataya açıktır. Çok merkezli, standart protokollere bağlı kalınarak yapılacak, amaca özel planlanmış prospektif çalışmalar bu tür hataların önlenmesinde yararlı olacaktır.

2. Ulusal verilerin yeterince kullanılabilmesi değerlidir. Ulusal veriler hem sayı olarak fazla olduğu için analizlerde farklı faktörler için kontrol sağlanmasına imkan sağlayacak, hem de yüksek kapsayıcılık nedeni ile bulguların genellenebilirliğinin yüksek olmasını sağlayacaktır. Mevcut uygulamada Sağlık Bakanlığı'nın ulusal istatistikleri ülke için toplu olarak vermesi COVID-19 incelemelerinde yaş, cinsiyet, yaşanan bölge, altta yatan diğer hastalıklara göre tabakaların incelenememesi sonuçların değerlendirmesinde hataya (örn., Simpson paradoksu) neden olabilir. Süreç içinde tanı ve test yapılma kriterleri, fiyasyon özellikleri, kullanılan testlerdeki değişiklikler karşılaştırmaları güçleştirmektedir. Aşı uygulama özellikleri, kullanılan aşı türü, doz sayısı ve aralığı, aşılardan beri geçen zamandaki farklılıklar, eş zamanlı olarak yeni gelişen varyantlar ve bunların dağılımı, yeni vaka sayılarındaki değişim, toplumsal önlemler ve uyunc gibi faktörler eş zamanlı olarak incelemeyen ulaşılan sonuçlar da hataya açıktır. Verilerin tam, sürekli ve düzenli olarak raporlanması pandemic yönetimde hayati etkiye sahiptir. Çok disiplinli ekip çalışmaları ile ulusal verilerin incelenmesi ve raporlanarak, akademik çevre ile

3. Çok iyi bir elektronik kayıt sistemi olmasına rağmen Sağlık Bakanlığı verilerinin yeterince kullanılmaması üzüntü vericidir. En kısa zamanda COVID-19 ve ilişkili komplikasyonların, aşılama başarısı ve izlemi ile SARS-CoV-2 varyantlarının

sürekli, düzenli olarak takibine imkan sağlayan bir sörveyans sisteminin kurulması, periyodik raporlama ile paydaşların bilgilendirilmesi için Ulusal COVID-19 Sörveyans sistemi kurulması gereklidir. Uzmanlık derneklerinin bu konudaki destekleri değerli olacaktır.

Kaynaklar

1. Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic web page. Available from: https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdUOA?Si Access date: 11 Eylül 2021
2. Saure D, O'Ryan M, Torres JP, et al. Dymanic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study. *The Lancet*. September 9, 2021 [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00479-5](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00479-5)
3. Kofman A, Kantor R, Adashi EY. COVID-19: Beyond tomorrow. Potential COVID-19 Endgame Scenarios. Eradication, Elimination, Cohabitation, or Conflagration? *JAMA* 2021;326(4): 303-304
4. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/a-global-pandemic-requires-a-world-effort-to-end-it-none-of-us-will-be-safe-until-everyone-is-safe> Access date: 10 Eylül 2021.
5. Tabish SA. COVID-19 pandemic: Emerging perspectives and future trends. *Journal of Public Health Research* 2020; 9:1786:19-26.
6. Skegg D, Gluckman P, Boulton G. et al. Future scenarios for the COVID-19 pandemic. *Lancet*. February 16, 2021 Accessible from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00424-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00424-4) Access date: 8 Eylül 2021.
7. Del Rio C, Malani P. COVID-19 in 2021- continuing uncertainty. *JAMA* 2021;325 (4): 1389-90.
8. Zinsstag J, Utzinger J, Robst-Hensch N. et al. Towards integrated surveillance-response systems for the prevention of future pandemics. *Infectious Diseases of Poverty* 2020;9:;40
9. Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science*. 2021;371(6525):172-177. doi:10.1126/science.abe5901
10. Goldberg Y, Mandel M, Bar-on YM, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. *MedRx* Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262423v1> Access date: 10 Eylül 2021.
11. Whelan R. CDC identifies small group of Covid-19 infections among fully vaccinated patients. *Wall Street Journal*. April 15, 2021. Accessed June 20, 2021.
12. Kustin T, Harel N, Finkel U, et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals. *Nat Med*.

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

June 14, 2021.

13. Cavanaugh AM, Fortier S, Lewis P, et al. COVID-19 outbreak associated with a SARS-CoV-2 R.1 lineage variant in a skilled nursing facility after vaccination program—Kentucky, March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(17):639-643.
14. Ferreira JP, Epstein, M, Zannad F. The decline of experimental paradigm during the COVID-19 pandemic: a template for future. *The American Journal of Medicine* 2021;134:166–175
15. Palacios R, Covasa Dt, Pereira LC, Cimermanç S. After the pandemic: the role of science in the future of the countries *Braz J Infect Dis* 2020;24(3): 189-190

COVID-19'un Patogenezi "İmmün Sistemin Yaptıkları"

Prof. Dr. H. Barbaros ORAL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

COVID-19'un patogenezi üç ana aşamadan oluşmaktadır: Viral replikasyon, immün hiperaktivite ve özellikle akciğer olmak üzere organ hasarı (1). İlk olarak, virüs konağın hücrelerine girerek çoğalır ve hücre dışına çıkarak yeni hedef hücreleri enfekte eder. Bu doğrudan alveolar epitel hücreleri gibi parankimal hücrelerin hasar görmesine ve tahrip olmasına neden olabilir. Bu arada, çok sayıda patojen ilişkili moleküler örgü (PAMP) ve hasarla ilişkili moleküler örgü (DAMP) molekülleri ortama bırakılarak doğal bağışıklık yanıtının uyarılarak enflamatuvar hücrelerin etkilenen bölgelere infiltrasyonuna ve büyük miktarlarda sitokin, kemokin, proteaz ve serbest radikal üretimine ve sonucunda Akut solunum zorluğu sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS), sepsis ve çoklu organ bozukluğu sendromuna (multiple organ dysfunction syndrome; MODS) neden olur. COVID-19'da görülen pnömoninin SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarındaki patolojik bulgulara benzer olarak, yaygın alveolar hasar ve vasküler konjesyon sonucu iki taraflı akut değişiklikler, yama tarzında enflamatuvar hücresel infiltrasyon, intra-alveolar ödem, hemoraji, proteinli eksüda, pnömositlerin reaktif hiperplazisinin yanı sıra çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı gözlenirken; hiyalin membran oluşumu belirgin olmadığı görülmemektedir (2, 3).

İlk kritik aşamadan sonra, enflamatuvar yanıt yavaş yavaş çözülür, hasarlı organ yavaş yavaş iyileşir. Hasarlı organların bazıları fibroze gidebilir ve kronik kritik hastalık, kalıcı inflamasyon, immünosupresyon ve katabolizma sendromu gibi kronik bir aşmaya girebilir. COVID-19 sırasında hayati organlarda meydana gelen büyük patolojik değişikliklerin doğrudan SARS-CoV-2'nin aracılık ettiği sitopatik etkiden ve dolaylı olarak SARS-CoV'nin neden olduğu zararlı bağışıklık tepkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkabileceği anlaşılmıştır. COVID-19'da gelişen anormal bir bağışıklık tepkisinin doğrudan viral sitopatik etkiden daha önemli rolünü destekleyen bir çok kanıt vardır. COVID-19 hastalarının erken dönemde oldukça yüksek bir viral yüke sahip olduğu gözlenmiştir (4). COVID-19 enfeksiyonunun zaman

çizelgesi, semptomların başlangıcından hastaneye ilk başvuruya kadar geçen medyan sürenin 7 gün, ARDS'ye kadar 9 gün ve YBÜ'ye kadar 10.5 gün olduğunu göstermektedir (5). Kötüleşen klinik progresyon ile azalan viral yükler (6) ve şiddetli bir immünolojik yanıtın başlangıcı ile önemli ölçüde yükselmiş sitokin seviyelerinin varlığı arasındaki ilişki, ciddi akciğer hasarının sebebinin büyük ölçüde immünopatolojik olduğunu göstermektedir (5, 6).

COVID-19 İmmünopatogenezi

Coronavirus Diken (Spike; S) proteininin konak hücrelerine virüsün girişi için önemli bir molekül olduğu gösterilmiştir (7). Bu protein hücre yüzeyindeki Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (Angiotensin converting enzyme-2; ACE-2) reseptörüne bağlanmakta ve daha sonra membran füzyonu gerçekleşmektedir (8,9). Membran füzyonu sonrasında ise virüsün genomu (RNA) sitoplazmaya salınmakta ve serbest RNA iki poliprotein (pp1a ve pp1ab) sentezlemektedir. Bu proteinler ise çift membranlı veziküller içerisinde replikasyon-transkripsiyon kompleksini (RTK) oluşturmaktadır. Sonrasında RTK sürekli olarak bir dizi subgenomik RNA'ların replikasyonuna ve sentezine başlamakta ve bunlar ise aksesuar proteinleri ve yapısal proteinleri kodlamaktadır. Konak hücrenin endoplazmik retikulumu ve Golgi aygıtını kullanarak yeni genomik RNAlar, nükleokapsid proteinler ve virüs zarf glikoproteinlerini oluşturularak birleştirilmekte ve viral partikül vezikülleri oluşturulmaktadır. Son olarak bu veziküllerin hücre membranı ile füzyonu ile virüsler tomurcuklanarak hücre dışına salınmaktadır, buna rağmen enfekte hücreler lize olmamaktadır (8,10-12). Enfekte akciğer epitel hücreleri, nötrofiller ve T lenfositler için kemoatraktan etkiye sahip interlökin-8 (İL-8) üretirler (13). Doğal bağışıklık yanıtı başlangıçta akciğer epitel hücreleri, alvolar makrofajlar ve nötrofiller tarafından tetiklenir. Sonraki evrede, edinilmiş bağışıklık yanıtının devreye girmesiyle T ve B lenfositleri olaya katılır (14). Tek iplikçikli RNA'yı (single-stranded RNA; ssRNA) içeren viral partiküller patojen ile ilişkili moleküler örgüler (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) olarak davranarak makrofajların ve dendritik

hücrelerin yüzeyinde yer alan Toll-benzeri reseptör 7 (Toll-like receptor 7; TLR7) tarafından tanınarak doğal bağışıklık yanıtının başlamasını sağlarlar. TLR7 çeşitli sinyal yolları ve transkripsiyon faktörlerini aktive ederek İL-1 ve İL-6 gibi yangı ile ilgili öncül sitokinlerin monosit kemoatraktan protein-1 (monocyte chemo attractant protein-1; MCP-1), Makrofaj inflamatuvar protein 1alfa (MIP-1A), tümör nekroze edici faktör α (tumor necrosis factor α ; TNF- α) ve sonunda antiviral özellikli Tip 1 interferonların (IFN1) sentezine yol açar (15).

Aynı zamanda, nötrofiller enfeksiyonun olduğu alana göç ederek oksidatif patlama, defensin adı verilen antibiyotik benzeri moleküllerin ortama bırakılması ve nötrofil hücre-dışı tuzaklar (neutrophil extracellular traps; NETs) aracılığıyla virüsü ortadan kaldırmaya çalışır (16).

Bu olaylar devam ederken bir taraftan da antijen işlenişi ve sunumu gerçekleşerek sonunda vücudumuzun özgül hücrel ve sıvısal bileşenlerden oluşan edinilmiş bağışıklık yanıtı gelişir. Bu enfeksiyonu izleyen 7-14 gün içerisinde olur (15).

Antijenlerin CD4+ yardımcı T (T helper; Th) ve CD8+ sitotoksik T Lenfositlere (Cytotoxic T cell; CTL) sunumunu takiben de nükleer faktör-kappa B (NFkB) sinyal yollağı üzerinden de pro-enflamatuvar sitokinler yapılmaya başlanır. Antijene özgül sitotoksik T lenfositler virüsle enfekte hücreleri ortadan kaldırırlarken, aktiflenmiş B hücreleri virüse özgül antikorlar üretirler (17, 18). Ayrıca, Th17 hücreleri, nötrofiller ve granülositler İL-17 üretirler. Bu sitokin de ayrıca İL-1, İL-6, İL-8, MCP-1, Granülosit koloni stimüle edici faktör (Granulocyte colony stimulating factor; G-CSF), Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (Granulocyte-monocyte colony stimulating factor; GM-CSF), TNF- α , ve Prostaglandin E2'nin (PGE2) yapımına yol açar. Tüm bu mediyatörler daha çok nötrofil, monosite ve diğer bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon alanına birikimini artırır. Tüm bu geliştirilen bağışıklık yanıtlarının hedefi aslında SARS-Cov-2'yi eradike etmektir (18).

Bir çok akut viral enfeksiyonlardaki gibi SARS-CoV'a karşı da IgM ve IgG tipi antikorlar gelişmektedir. SARS'a özgül IgM tipi antikorlar 12. haftanın sonunda kaybolurken IgG tipi antikorlar daha uzun süre dayanır ve dolayısıyla koruyucu tipte olan antikorlar IgG antikorlarıdır (19), SARS'a özgül IgG antikorlar öncelikli olarak S- ve N proteinlerine özgüldür (7). SARS-Cov2'ye karşı antikor yanıtı ile ilgili yapılan çalışmalarda ilginç olarak özgül IgG düzeylerinin

erken zamanda ve hatta IgM ile birlikte yüksek olduğu gözlenmektedir. Ayrıca, SARS-CoV-2 özgül IgG ve IgM semptomların başlangıcını takiben sırasıyla, 17-19 günde ve 20-22 günde en üst düzeylere çıkmaktadır (20). Diğer bir ilginç gözlem ise, antijene özgül IgG ve IgM titreleri ağır olgularda daha hafif olgulara göre daha yüksek düzeylerde bulunmuştur (21).

SARS-CoV-2'ye karşı hücrel immüniteye gelecek olursak, en dikkat çeken bulgunun periferik kandaki CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin anlamlı derecede azaldığı ancak oldukça aktif durumda bulunduğu (22). SARS-CoV enfeksiyonlu hastalarda da benzer olarak akut dönemde ciddi CD4+ ve CD8+ T hücre düşüşleri olsa da CD4+ ve CD8+ bellek T hücrelerinin iyileşen hastaların bazılarında 4 yıl süresince saptanabilmiş ve işlevsel olması önemli bir bilgidir. Ayrıca bazı küçük farklılıklara rağmen, çoğu hasta ölçülebilir miktarlarda SARS-CoV-2'ye özgül CD4+ ve CD8+ bellek T hücreleri geliştirmekte ve nekahat döneminden sonraki 48-86 gün süresince saptanabilmektedir. Daha da önemlisi, yakın temaslı olan ancak enfekte olmayan bireylerin de önemli düzeyde SARS-CoV-2'ye özgül bellek T-hücresi bağışıklığı geliştirebildiği ortaya konmuştur (22). Bir başka çalışmada, hastalığı geçirenlerin %95'inden fazlasında en az üç immünolojik bölmedeki (Bellek B hücreleri, CD4+ T hücreleri ve CD8+ T hücreleri) bağışıklık belleği 5 ila 8 ay süreyle ölçülebilir düzeylerde saptanabilmektedir. Bu, çoğu bireyin ikincil COVID-19 hastalığına karşı kalıcı bir bağışıklığın sağlanabildiğini düşündürmektedir (23).

Akut solunum zorluğu sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS), SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan immünopatolojik durumdur (24), Ayrıca, COVID-19'da başlıca ölüm sebebi ARDS'dir. COVID-19'lu hastalarda ARDS gelişmesinde 2 ana mekanizma tanımlanmıştır: Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ve İmmün Düzensizlik Sendromu (İDS) (25) (**Şekil 1**).

Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ve Sitokin Fırtınası

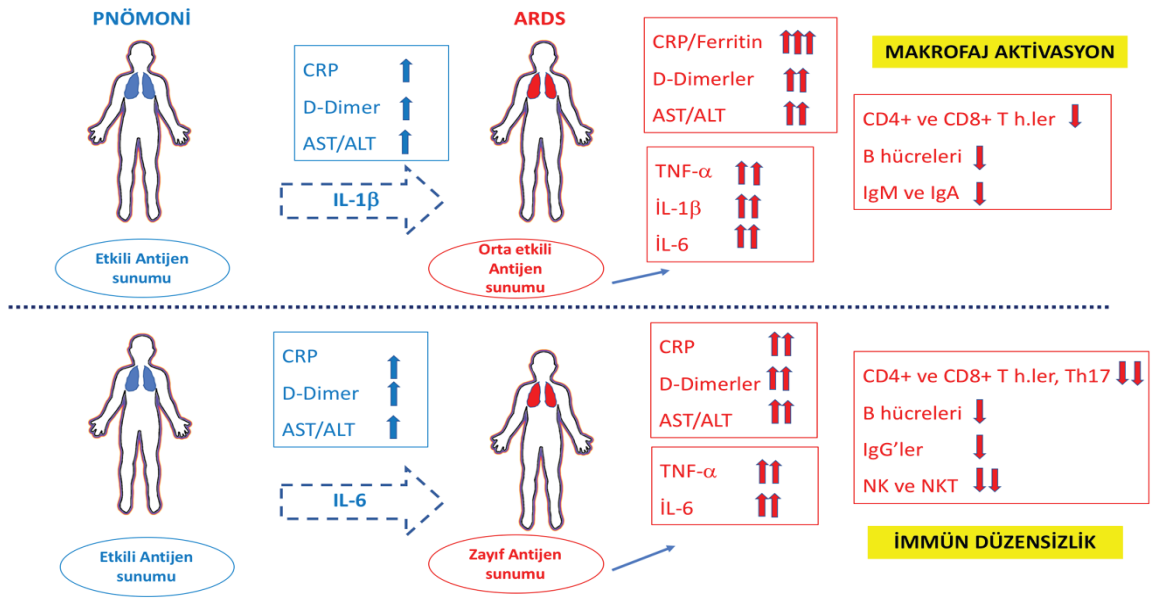
Yukarıda da belirtildiği gibi COVID-19'lu hastalarda İL-1, İL-6, İL-8, İL-17, CCL-2, TNF- α , G-CSF, IP-10, MCP-1 ve MIP gibi yangıyla ilgili sitokin ve kemokinlerin düzeyleri artmaktadır. Bu mediyatörlerin konsantrasyonları kişinin durumuna

göre değişkenlikler gösterebilmektedir. Şimdiye kadar yapılan gözlemlerde artan proenflamatuvar sitokin düzeylerinin (özellikle İL-6) hastaların kötüleşmesiyle ile direkt ilişkili olduğunu göstermiştir (26). Bu mediyatörlerdeki hızlı artış hastanın durumunun kötüleşmesi ve bazen ölüm ile sonuçlandığından klinikte prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Sitokin fırtınası, aslında tipik bir makrofaj aktivasyon sendromudur. Bunun sonucunda doku hasarı (özellikle akciğer) ve ARDS gelişmektedir (27). Yakın zamanda ciddi COVID-19'lu hastaların periferik kanında otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen İL-17'nin de arttığı rapor edilmiştir. Mukozal bağışıklık yanıtında, İL-17, İL-22 ve TNF- α 'nın antimikrobiyal peptit üretimine yol açmaktadır. Ayrıca İL-22, müsinleri, fibrinojeni ve antiapoptotik proteinlerin artılmasına yol açarak hayatı tehdit eden ödemin (akciğer ödemi) gelişmesine katkı sağlamaktadır. Sonuçta akciğerler müsin ve fibrin ile dolarak ARDS'nin ilerlemesine

yol açar (28). Bu yukarıda sözünü ettiğimiz faktörler, ağırlaşan pnömoni ve ARDS'ye sebep olmanın yanı sıra D-dimer, C reaktif protein (CRP), kan üre azotu ve kreatinin değerlerindeki artışla birlikte karaciğer, kalp ve böbrekleri de içine alan çoklu organ yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunurlar (29,30).

İmmün Düzensizlik Sendromu

COVID-19'lu hastaların alveolar makrofajları tarafından salınan İL-6 etkisiyle monositlerden bol miktarda proenflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açar. İnterlökin-6 başlangıçta CD4+ T hücrelerin daha ileri dönemde de B hücrelerin sayısında azalmaya yol açarlar ve gelişen lenfopeninin sebebidirler. Bu sitokin aynı zamanda hem CD4+ T hücrelerin yüzeyindeki HLA-DR ifadesini azaltarak etkin antijen sunumunu bozar hem de bu hücrelerden IFN- γ üretimini de baskılar (24).



Şekil 1. Giamarellos-Bourboulis ve ark. solunum yetersizliğine yol açan 2 farklı mekanizma tanımlamıştır. Bunlardan birincisi makrofaj aktivasyon sendromu,, diğeri ise İL-6'nın sebep olduğu yetersiz antijen sunumu ile ilişkili immün düzensizlik tablosudur (25).

Özetleyecek olursak, nötrofiller ve proenflamatuvar sitokinler, enfeksiyonu sınırlamaya ve virüsün üstesinden gelmeye çalışırken yoğun enflamatuvar yanıtı sebep olmakta ve sitokin fırtınasını başlatmaktadır. Ardından MAS veya İDS gelişimiyle doku hasarı daha da artar müsin ve fibrin birikimi ile hayatı tehdit eden akciğer ödemi gelişir. Ne yazık ki, bu durum ciddi olarak etkilenen hastalarda ağır solunum yetersizliği ve hatta ölümle sonuçlanabilmektedir.

Kaynaklar

1. Navas-Martín SR and Weiss S: Coronavirus replication and pathogenesis: Implications for the recent outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS), and the challenge for vaccine development. J Neurovirol. 2004;10:75-85.
2. von der Thüsen J and van der Eerden M: Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. Eur J Clin Invest. 202;50:e13259.
3. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B and Osborn M: Autopsy in suspected COVID-19 cases. J Clin Pathol. 2020;73: 239-242.
4. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, et al: Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

- and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;20:565-574.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
 6. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130:2620-2629,.
 7. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-534.
 8. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450-454.
 9. Simmons G, Bertram S, Glowacka I, et al. Different host cell proteases activate the SARS-coronavirus spike-protein for cell-cell and virus-cell fusion. *Virology.* 2011;413(2):265-274.
 10. Sawicki SG, Sawicki DL. Coronavirus transcription: a perspective. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;287:31-55.
 11. Hussain S, Pan J, Chen Y, et al. Identification of novel subgenomic RNAs and noncanonical transcription initiation signals of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2005;79(9):5288-5295.
 12. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018;419:1-42.
 13. Groeneveld AB. Vascular pharmacology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Vascul Pharmacol.* 2002;39(4-5):247-256.
 14. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol.* 2020;30(3):e2107.
 15. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1-9.
 16. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200652.
 17. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-108. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001
 18. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe?. *Life Sci.* 2020;256:117900.
 19. Li G, Chen X, Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med.* 2003;349(5):508-509.
 20. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020 (*in press*).
 21. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;10.1111/all.14364.
 22. Wang Z, Yang X, Zhong J, Zhou Y, Tang Z, Zhou H, He J, Mei X, Tang Y, Lin B, Chen Z, McCluskey J, Yang J, Corbett AJ, Ran P. Exposure to SARS-CoV-2 generates T-cell memory in the absence of a detectable viral infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):1724.
 23. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371(6529):eabf4063.
 24. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422.
 25. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992-1000.
 26. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020;189(3):428-437.
 27. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):620-632. Published 2020 Apr 21. doi:10.3906/sag-2004-168
 28. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):368-370.
 29. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727-732.
 30. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;S0091-6749(20)30495-4.

Kronik Hepatit C Tedavisi

Prof. Dr. Bilgehan AYGEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Kronik hepatit C (KHC) tedavisinde birincil amaç kür olarak da ifade edilen kalıcı virolojik yanıt (KVY) ulaşmak ve hepatit C virus (HCV) enfeksiyonuna bağlı gelişebilecek mortalite ve morbiditeyi önlemektir. KVY elde edilen hastaların %99'undan fazlası HCV enfeksiyonundan tamamen kurtulur. KHC tedavisi 1996 yılında İFN ile başlamış ve günümüze gelene kadar geliştirilen tedavi rejimleri ile KVY oranında önemli artış sağlanmıştır. Pegile (peg)-İFN + ribavirin (RBV) tedavisiyle %42-54, telaprevir/boseprevir+peg-İFN+RBV tedavisiyle %59-75 ve sofosbuvir+ peg-İFN+RBV tedavisiyle %78-92 KVY oranları söz konusudur (1-4). Günümüzde tüm HCV genotiplerine etkili, iyi tolere edilebilen, kısa tedavi süresi olan ve kolay kullanılabilen doğrudan etkili antiviral (DEA) ajanların kullanıma girmesi ile tedavideki başarı oranı artmıştır. Günde tek veya üç tabletlik pangenotipik ve RBV içermeyen rejimlerle %95 veya daha yüksek kür oranları elde edilmektedir (5).

KVY elde edilen hastalarda hem virusun bulaşması önlenir hem de hepatik sonuçların düzelmesi sağlanır (6-8). Yapılan çalışmalarda DEA tedaviler ile KVY elde edilen hastalarda mortalitenin %43, karaciğer kanseri görülme riskinin ise %71 azaldığı gösterilmiştir (9,10).

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu tarafından 2017 yılında güncellenen KHC enfeksiyonunun yönetimi başlıklı uzlaşma raporunda HCV genotip 1 ile infekte hastaların tedavisinde sofosbuvir (SOF)/ledipasvir(LDV), paritaprevir (PTV)/ritonavir (RTV)/ombitasvir (OBV)+dasabuvir (DSV), SOF/velpatasvir (VEL), grazoprevir (GRZ)/elbasvir (EBV), SOF+daclatasvir (DCV), SOF+simeprevir (SMV) kombinasyonları önerilmiştir (11).

Amerika Karaciğer Hastalıkları Derneği ve Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından hazırlanan klavuzda naiv veya peg-İFN + RBV deneyimli sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda genotiplere göre önerilen tedavi şemaları aşağıda özetlenmiştir (12);

HCV genotip 1a/1b enfeksiyonu: GZR (100 mg)/EBR(50 mg) 12 hafta (GT1a'da elbasvire bazal direnç yoksa, GT1b ile infekte naiv-sirotik olmayan hastalarda

fibrozis hafif ise 8 hafta verilebilir), glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB) 8 hafta (deneyimli sirotik hastalarda 12 hafta), SOF/LDV (90 mg) 12 hafta (HIV ko-enfeksiyonu olmayan, HCV RNA< 6 milyon İÜ/ml, naiv-sirotik olmayan hastalarda 8 hafta verilebilir ve deneyimli-sirotik hastalarda alternatif tedavide RBV ile kombine kullanılabilir), SOF/VEL (100 mg) 12 hafta süreyle önerilmektedir.

HCV genotip 2 enfeksiyonu: GLE/PIB 8 hafta (deneyimli-sirotik hastalarda 12 hafta) ve SOF/VEL 12 hafta önerilmektedir.

HCV genotip 3 enfeksiyonu: GLE/PIB 8 hafta (deneyimli-sirotik olmayan [alternatif tedavi] ve olan hastalarda 16 hafta), SOF/VEL 12 hafta (deneyimli-sirotik olmayan, naiv veya deneyimli-sirotik hastalarda VEL'e karşı NS5A RAS Y93H mutasyonu yoksa kullanılır. Sirotik hastalarda mutasyon varsa ve deneyimli-sirotik hastalarda RBV ile kombine olarak uygulanabilir ve naiv-deneyimli-sirotik hastalarda alternatif seçenektir), SOF/VEL/voxilaprevir (VOX) 12 hafta (NS5A RAS Y93H mutasyonu olan, naiv-sirotik hastalarda ve deneyimli-sirotik olmayan hastalarda alternatif tedavide kullanılabilir), GZR/EBR 12 hafta (deneyimli-sirotik hastalarda alternatif) ve GZR+SOF 12 hafta (deneyimli-sirotik hastalarda alternatif) öneriler arasındadır.

HCV genotip 4 enfeksiyonu: GLE/PIB 8 hafta (deneyimli-sirotik hastalarda 12 hafta), SOF/LDV 12 hafta (deneyimli-sirotik hastalarda RBV ile kombine alternatif tedavi), SOF/VEL 12 hafta ve GZR/EBR 12 hafta (deneyimli-sirotik olan veya olmayan relaps hastalarında) süreyle önerilmektedir.

HCV genotip 5/6 enfeksiyonu: GLE/PIB 8 hafta (deneyimli-sirotik hastalarda 12 hafta), SOF/VEL 12 hafta ve SOF/LDV 12 hafta (naiv GT6e'de önerilmez) önerilmektedir.

Avrupa Karaciğer Hastalıkları Derneği'nin 2018 klavuzunda da benzer öneriler yer almakla beraber en dikkat çekici fark genotip 1b ile infekte hastalarda PTV-RTV / OBV + DSV kombinasyon tedavisinin önerilmesidir (13).

Ülkemizde DEA tedavilerin sonuçları ile ilgili gerçek

yaşam verileri çalışmalarında HCV genotip 1 ve 4 ile infekte hastalarda RTV/OBV±DSV±RBV kombinasyon tedavisinin ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aynı kombinasyon tedavisinin başarı oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (14,15). SOF bazlı tedavi rejimlerinin değerlendirildiği bir diğer araştırmada HCV genotip 2 dışındaki genotiplerle infekte hastalarda KVV12 oranı %100 bulunmuştur (16).

KAYNAKLAR

1. Cortez KJ, Kottlil S. Beyond interferon: rationale and prospects for newer treatment paradigms for chronic hepatitis C. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6:4-14.
2. Aygen B, Yıldız O, Akhan S, et al. Retreatment of chronic hepatitis C infection with telaprevir: preliminary results in Turkey. *Balkan Med J*. 2015;32:266-72.
3. Vo KP, Vutien P, Akiyama MJ, et al. Poor sustained virological response in a multicenter real-life cohort of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin plus telaprevir or boceprevir. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1045-51.
4. Aygen B, Yıldız O, Akhan S, et al. Impact of interleukin 28B genotype on the virological responses in chronic hepatitis C treatment. *Gastroenterol Res*. 2014;7(5-6):123-30.
5. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166:637-48.
6. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis*. 2015;15:19.
7. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Mans MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149:1345-60.
8. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*. 2009;49:729-38.
9. Butt AA, Yan P, Simon TG, Abou-Samra AB. Effect of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir and ledipasvir/sofosbuvir regimens on survival compared with untreated hepatitis C virus-infected persons: results from ERCHIVES. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1006-11.
10. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;S0168-8278(17)32273-0.
11. Aygen B, Nemirtürk N, Türker N, ve ark. Kronik hepatit C virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu uzlaşma raporu-2017 güncellemesi. *Klimik Dergisi*. 2017;30 (Özel sayı 1):2-36.
12. American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C, last updated August 27, 2020, [Internet]. Alexandria and Arlington, VA: AASLD and IDSA [erişim 07 Haziran 2021]. <http://www.hcvguidelines.org>.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69:461-511.
14. Aygen B, Neşe Demirtürk N, Yıldız O, et al. Real-world efficacy, safety, and clinical outcomes of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: the Turkey experience. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(4):305-17.
15. Örmeci N, Sezgin O, Rıdvan Karaali R, et al. Effectiveness of fixed-dose combination of paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir in patients with chronic hepatitis C virus infection and chronic kidney diseases: real-life experiences. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(4):534-9.
16. Demirtürk N, Aygen B, Celik I, et al. Real world data from Turkey: Is sofosbuvir/ledipasvir with or without ribavirin treatment for chronic hepatitis C really effective? *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(2):155-63.

Pandemide KHC Tedavisinde Yaşanan Sorunlar

Doç. Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Koronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) Ağır Akut Solunum Sendromu Virusu-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu bir enfeksiyondur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edilmiştir. Halen tüm dünyayı etkileyen önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1).

COVID-19 pandemisi nedeniyle tüm dünyada özellikle kronik hastalıkları olan kişiler hem COVID-19 hem de kronik hastalıklarının yönetimi açısından ciddi risk taşımaktadır (2). Parenteral yolla bulaşan, hastaların büyük kısmında asemptomatik seyreden, ancak tanı almazsa siroz ve karaciğer kanserine neden olabilen, hastaların tanı ve tedavisi için aralıklı takip gerektiren kronik hepatit C (KHC), bu özellikleri nedeniyle pandemi sürecinden en çok etkilenen kronik hastalıklar arasındadır (3). Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi KHC'de de pandemi döneminde hasta izlemleriyle ilgili önemli sorunlar yaşanmıştır.

KHC dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün son verilerine göre dünya genelinde 71 milyon kişi hepatit C virusu (HCV) ile kronik olarak infektidir (4). Günümüzde tüm HCV genotiplerine etkili, iyi tolere edilebilen, kısa tedavi süresi olan ve kolay kullanılabilen doğrudan etkili antiviral (DEA) tedavilerle yüksek kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde edilebilmekte ve HCV'ye bağlı gelişebilecek mortalite ve morbidite önlenmektedir.

COVID-19, asıl olarak akciğer bulgularıyla ortaya çıksa da olguların yarısından fazlasında diğer organlar, özellikle de karaciğer tutulumları izlenmektedir (5, 6). Mevcut çalışmalarda hastaların %53'ünde anormal ALT/AST düzeylerine eşlik eden hafif bilirubin yüksekliğiyle ortaya çıkan karaciğer hasarı olduğu bildirilmektedir. Mortal seyreden hastalarda ise bu oran %78'e kadar çıkabilmektedir (7).

COVID-19 hastalarında klinik olarak görülen hepatobiliyer patolojilerin ve karaciğer histolojisindeki değişikliklerin olası nedenleri şu şekilde özetlenebilir (8);

1. Hepatik hücrelerde SARS-CoV-2'nin aktif replikasyonu ve direkt sitopatik etkisi
2. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen

komplikasyonlar veya tedavileri

3. Virusun neden olduğu ağır inflamasyona bağlı değişiklikler, sepsis, septik şok, hipoksik hasar ve/veya ventilatör komplikasyonları

4. İlaçlar (antibiyotikler, antiviraller veya destek amaçlı kullanılan diğer ilaçlar)

5. Daha önce tanı konul(a)mamış altta yatan karaciğer hastalıkları (HAV, HBV, HCV, HEV, alkole bağlı karaciğer hastalığı, oto-immün karaciğer hastalığı vb.)

Pandemi döneminde European Association for the Study of the Liver (EASL) ve European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)'in karaciğer hastalığı olan hastaların bakımına ilişkin açıklamalarında bu hastalar açısından iki temel sorun bulunmaktadır. Bu problemlerden ilki tedavi başlanması gereken hastaların tedavilerinin başlanamaması sonucu hastalık progresyonu (siroz, hepatoselüler kanser; HSK, karaciğer yetmezliği) riski olması, ikincisi ise tedavi almakta olan hastaların tedavilerinin yarım kalması veya kesintiye uğramasıdır (9, 10). Mevcut sorunların doğru yönetilmesi için COVID-19 hastalarında karaciğerdeki değişimlerin bilinmesi önemlidir.

Pandemi dönemi ve sonrasında muhtemel ikinci bir karaciğer ilişkili morbidite ve mortalite dalgası olacağı öngörülmektedir. Bu dönemde hastaların tedavi erişimi ve tanısal yaklaşımlarda önemli aksamlar olmuştur (11). COVID-19'un viral hepatit bakımına etkisini değerlendirmek için Dünya Hepatit Birliği (WHA)'nın araştırmasında 32 ülkede hasta anketi yapılmış sonuçlar ve gözlemler sunulmuştur. Buna göre, COVID-19 pandemisi hastaların viral hepatit tedavisine erişimini etkilemiştir. Bu anket sonuçlarına göre viral hepatiti olan hastaların %30'u tedaviye erişememektedir. COVID-19 ile temas korkusu hareket, seyahat veya servislerin kapatılmasından daha büyük bir engel olarak görülmektedir. Katılımcıların çoğu viral hepatit ile yaşayan insanlar için ülkelerinde COVID-19 hakkında yeterli bilgi sağlanmadığını düşünmektedir (11).

COVID-19'un karaciğer hastalarının bakımı üzerine etkisinde ülke deneyimlerine bakıldığında; yeniden

düzenleme ve yeniden önceliklendirme nedeniyle hizmete ulaşılabilirlikte önemli azalma, HCV taramalarında azalma, uzamış laboratuvar test süreçleri, HCV tedavisi başlanmasında azalma, bazı ortamlarda sınırlı tedaviye ulaşım ve hastane dışı COVID-19 harici morbidite artışı en sık rastlanan sorunlardır (4).

Ülkemizde de pandemi sürecinde KHC hastalarında benzer sorunlar yaşanmaktadır. HCV taramalarında aksamalar, ilaç raporlarında gecikmeler, başlanmış olan tedavilerin kesintiye uğraması öne çıkan problemler arasında sayılabilir. Bu problemlerin ana nedenleri arasında hastanelerin ülke genelinde pandemi hastanesi olarak hizmet vermesi, polikliniklerin sınırlı hizmet vermesi, 65 yaş üstü hastalarda sokağa çıkma kısıtlamalarının etkileri, şehirler arası ulaşım kısıtlamaları ve pandemiden korunma çabası olarak sıralanabilir.

Yapılan çalışmalarda; KHC tedavisinde kullanılan DEA ilaçların birkaç gün gibi kısa süreli kullanılmamasının KVV ve kür sağlanabilmesi üzerine belirgin etkilerinin olmadığı bildirilmekle birlikte, tedavide daha uzun süreli aksamaların KVV ve kür sağlanabilmesi üzerine nasıl bir etkisi olabileceğine dair veri yoktur. Bu durumda ilaçlarını uzun süre temin edemeyen hastaların durumları net değildir (12).

Bu sorunların giderilmesine yönelik olarak diğer ülkelerde uygulanan çözümler arasında; risk altındaki çoğu kişi için taramada temel erişimin korunması, temel bakım hizmetlerini sürdürmek için tele-sağlık erişiminin artırılması, tedaviye erişimi sürdürme girişimlerinin düzenlenmesi (çoklu ay reçetelendirme, ilaçların eve teslim edilmesi, aracı eczanelerin ayarlanması), alternatif ve girişimsel olmayan profilaktik yaklaşımların hasta bazında tercih edilmesi, uzman ekiplerin düzenlenmesi ve bakımın sürdürülmesini kolaylaştırmak için iyi uygulama kılavuzunun geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması gibi yaklaşımlar bulunmaktadır (13).

COVID-19 pandemisinin ne zaman sonlanacağını kestirmek, pandeminin güncel koşullarında mümkün görünmemektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunmak için henüz ne etkin ve güvenli bir aşı ne de pasif profilaksi mevcut değildir. Hastalığın kür sağlayacak tedavisi de ne yazık ki henüz geliştirilmiş değildir. Tüm bu nedenlerle, pandemi varlığı süresince kronik hastalık tanı ve tedavilerinin ertelenmesi çok rasyonel bir yaklaşım gibi görünmemektedir. Bu bağlamda KHC hastalarının da tanı ve tedavisi asgari düzeyde sürdürülmeli, özellikle öncelikli tedavi alması gereken KHC hasta grubunda, tedavi

ötenmemelidir. Pandemi günlerinde maske, mesafe, hijyen ve aşılama önlemlerine koşulsuz uyum tedbirleri çerçevesinde, sağlık kuruluşlarında oluşturulacak özel alanlarda KHC hastalarının tanı ve tedavi ihtiyaçları giderilebilmelidir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19- 11 March 2020 [İnternet]. Geneva: WHO [erişim 28 Mart 2020]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-atthe-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020>.
2. CDC. What to Know About Liver Disease and COVID-19. (update: 5 May 2020). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/liver-disease.html>.
3. Cortez KJ, Kottitil S. Beyond interferon: rationale and prospects for newer treatment paradigms for chronic hepatitis C. *The Adv Chronic Dis*. 2015; 6: 4-14.
4. World Health Organization. Chronic Hepatitis C Globally Report (update: 9 July 2019). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
5. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4).
6. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 428-430.
7. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human corona virus infections. *Liver International*. 2020 DOI: 10.1111/liv.14435.
8. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valentini L. COVID19 and liver disease. *Liver Int* 2020;40(6): 1278-81. DOI: 10.1111/liv.14470 COVID-19.
9. Tapper EB, Asrani SK. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.005>.
10. EASL-COVID-HEP. <https://easl.eu/easl-covid-hep-registry/>
11. World Hepatitis Alliance. <https://www.worldhepatitisalliance.org/latest-news> (18 June 2020).
12. Aygen B, Nemirtürk N, Türker N, ve ark. Kronik hepatit C virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Çalışma Grubu uzlaşI raporu-2017 güncellemesi. *Klimik Dergisi*. 2017; 30 (Özel sayı 1): 2-36.

13. Tekin S, Sümer Ş, Demirtürk N, Aygen B. Chronic hepatitis C in the pandemic. *Klimik Derg*. 2021; 34(1): 13-7. Turkish

COVID-19: Hastalığa Yakalanma Riskini Artıranlar

Doç. Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilen COVID-19'un morbidite ve mortalitesi büyük ölçüde akut viral pnömoniye bağlı ARDS'den kaynaklanmaktadır. Hastaların bir kısmında hastalığın ikinci haftasında nefes darlığı ve hipoksemi gözlenebilir (1).

Hastalarda hastalığın durumuna göre klinik sınıflandırma, hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak yapılır (2):

1. Hafif olgularda semptomlar ılımlı olup, görüntülemelerde bulgu saptanmaz
2. Orta olgularda ateş ve solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile görüntülemelerde pnömoni bulgusu gözlenebilir
3. Şiddetli olgularda solunum sayısı ≥ 30 /dk. veya oksijen saturasyonu ≤ 93 veya PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 mmHg veya akciğer görüntülemelerinde 1-2 gün içerisinde lezyonlar yarıdan fazla ilerler
4. Kritik olgu şok tablosu, mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ciddi solunum yetmezliği, yoğun bakım takibi gerektiren diğer organ yetmezlikleri gözlenebilir.

COVID-19 salgınında olgu fatalite oranlarını arttıran risk faktörleri arasında kronik hastalıklar tüm dünyada, ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Hastalığa yakalanma risk faktörleri incelendiğinde ileri yaş, özellikle eşlik eden hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabetes mellitus (DM), kronik akciğer hastalığı, başta hematolojik olmak üzere maligniteler, immünoşüpresif tedavi veya hastalık, organ nakli, kronik böbrek yetmezliği, obezite ve sigara kullanımı sayılmaktadır (3).

Yapılan çalışmalar ve gerçek yaşam verileri arttıkça kronik hastalıklar ile COVID-19 arasındaki ilişki daha da netleşmiştir. COVID-19 hastası 1139 ile 11 390 sağlıklı popülasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, olgulardaki KVH (OR 1.98) ve KVH risk faktörlerinin (OR 1.46) kontrol grubuna göre yüksek olduğu, ayrıca olgularda HT (OR 1.27), KOAH (OR 1.35), DM (OR 1.5), kalp yetmezliği (KY) (OR 2.18) gibi komorbid hastalıkların popülasyon kontrolüne göre daha sık

bulunduğu gösterilmiştir (4). Yine İtalya'da COVID-19 nedeniyle ölen 355 hastadan oluşan bir alt grup çalışmasında önceden var olan komorbidite sayısı ortalama 2.7 olup, yalnızca üç (%0.3) hastada altta yatan komorbidite saptanmamıştır (5).

İleri Yaş

Yaşlanmayla birlikte SARS-CoV-2'nin hastalarda (%71), akut böbrek hasarı (%20), kardiyak hasar (%33), ve böbrek hasarına (%15) daha fazla neden olduğu gösterilmiştir (6). Çin Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (Chinese Center for Disease Control and Prevention)'nin 72 314 olguda genel olgu fatalite hızının %2.3 olduğu, ancak bu hızın 70-79 yaş aralığında %8, 80 yaştan büyüklerde %14.5 kadar yüksek olduğu (7). Yaşlanma bu alanda önemli risk oluşturmaktadır.

Diabetes Mellitus

COVID-19 hastalığına en sık eşlik eden, hastalığın seyri ve mortalitesini etkilediği görülen kronik hastalıklardan biri tip 2 DM olarak saptanmıştır. DM prevalansının %10.9 olduğu Çin'de, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından 2 .982 COVID-19 hastasının araştırıldığı çalışmada hastaların %5'inde DM saptanmıştır (8). SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve kronik komorbid hastalıkların ilişkisinin incelendiği 34 makaleyi kapsayan bir meta-analizde, diyabetik hastaların diyabetik olmayanlara göre şiddetli hastalık geçirme risklerinin 2.61 kat fazla olduğu gösterilmiştir (9).

SARS-CoV-2 ile infekte olan DM hastalar, özellikle de eşlik eden diğer komorbiditelerin varlığında ve ileri yaşta olmaları durumunda hastaneye yatırılarak yakın takip edilmelidir.

Hipertansiyon

Hipertansiyon, COVID-19 ile ilgili çalışmalarda en sık eşlik eden komorbiditedir (10). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden bir çalışmada, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 1482 hastanın %89.3'ünde en az bir kronik hastalık saptanmış, bunlar arasında HT %49.7 sıklık ile ilk sırada yer almıştır (11).

COVID-19 hastalarında ARDS ve ölüm risk faktörlerinin incelendiği çalışmada, ARDS gelişen hastaların %27.4'ünde HT saptanırken, gelişmeyenlerde bu hız %13.7 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemişse de HT varlığı sadece hastalanmada değil, hastalığın şiddetinin artmasında da önemli risk faktörü olarak vurgulanmaktadır (12).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) araya giren diğer viral solunum yolu infeksiyonlarıyla alevlenmekteyse de SARS-CoV-2 ile hastane başvuru sıklığında artışa rastlanmamıştır. Pandeminin ilk çıktığı Çin'de COVID-19 hastalarının klinik özelliklerinin irdelendiği sistematik bir derlemede, kronik akciğer hastalığı hızı %0.0 - 17.0 (median %2) arasında saptanmıştır (13).

İtalya'da yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, SARS-CoV-2 infeksiyonu tanısıyla hayatını kaybedenlerin ortalama yaşı 80 iken, yoğun bakım desteği gerekenlerde ortalama yaş 67 olarak bulunmuştur. Bu durum, Avrupa'da en fazla yaşlı popülasyona sahip olan ülkedeki yaşlı popülasyonda sigara içenlerin sayısal fazlalığı ve KOAH veya iskemik kalp hastalığına sahip hastaların yüksek oranda olmasıyla ilişkilendirilmiştir (14). Dolayısıyla COVID-19 için KOAH doğrudan bir risk faktörü olmas da eşlik eden diğer ko-morbid durumların varlığı infekte olma riskini artırabilmektedir.

Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

COVID-19 hastalarında, eşlik eden komorbiditeler içerisinde KVH, DM ve HT'ye göre sıklığı daha düşük olsa da, infeksiyonun seyri ve mortalitesinde belirleyici olduğu sistematik bir meta-analizde gösterilmişti (9). Benzer olarak 1527 SARS-CoV-2 ile infekte hastanın dahil edildiği bir meta-analizde yoğun bakım ihtiyacı olanlarda KVH rölatif riskin (RR=3.30, %95 GA) yoğun bakım izlemi gerektirmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (15).

Gebelik dönemi sadece COVID-19 değil diğer infeksiyonlar ve salgın hastalıklar açısından riskli bir dönemdir. Hem annenin hem de bebeğin sağlığı açısından güvenli ortamın sağlanması önemli ve gereklidir (16).

Kronik hastalıkların yakın takibi ve kontrol altına alınması COVID-19 hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebilecektir. Özellikle maske, mesafe, hijyen ve yaygın ve etkin aşılanmanın toplumda infeksiyon riskini azaltacaktır.

Kaynaklar

1. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID19): a clinical update. *Front Med.* 2020;1-10.
2. Cai H, Chen Y, Chen Z, et al. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. 1st ed. Liang T, editor. China: The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. 2020. p. 1-84.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *NEJM.* 2020; 382:1708-20.
4. de Abajo FJ, Rodriguez-Martin S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet.* 2020; 395(10238): 1705-14.
5. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020; 323(18):1775-6.
6. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13):1239-42.
8. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):303-10.
9. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research (Wash DC)* 2020;2020:2402961.
10. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA.* 2020; 323(18):1769-70. doi:10.1001/jama.2020.4812.
11. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(15):458- 64.

12. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020; 180(7): 934-43. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
13. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020: S0163-4453(20)30170-5.
14. Boccia S, Ricciardi W, Ioannidis JPA. What other countries can learn from Italy during the COVID-19 pandemic. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7): 927-8. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1447.
15. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020; 109(5):531-8.
16. Dashraath P, Wong JLJ, Karen Lim MX, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American J Obstetrics & Gynecology*. 2020;521-31.

COVID-19 Risk Faktörleri Hastalığı Ağır Geçirme ve Skorlamalar

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Yol açtığı hastalık ile 200 milyondan fazla insanı infekte edip 4.5 milyon civarında da hastanın yaşamını yitirmesine neden olan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), 2019 yılının son günlerinden bu yana tüm dünyayı derinden etkilemeye devam etmektedir (1). SARS-CoV-2 etkenli koronavirus ilişkili hastalık-19 (COVID-19), asemptomatik seyredebileceği gibi hafif üst solunum yolu infeksiyonundan ciddi pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve tromboembolik komplikasyonlara kadar değişen farklı klinik tablolara neden olabilmektedir (2-4).

Genel olarak değerlendirildiğinde COVID-19 hastalığının mortalitesi %2 civarında olmakla birlikte, özellikle riskli ve hastanede yatış gerektiren ağır seyirli hastalarda bu oran %40'lara, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) mekanik ventilasyonla izlenen kritik hasta grubunda da %80'lere kadar çıkabilmektedir (5-7).

COVID-19 hastalarının yaklaşık %14'ü hastalığı ağır tabloda, %5'i de kritik tabloda geçirmektedir. Ortalama %10 hasta, hastaneye yatış gerektirmekte, hastaneye yatanların %10'u YBÜ'de takip edilmektedir. Öksürük ve nefes darlığı yakınması olan, solunum sayısı 24-30/dk arasında, oda havasında SpO₂ <%94 ve oksijen desteği gerektiren hastalar "ağır seyirli"; solunum sayısı >30/dk, oda havasında SpO₂ <%90 ve mekanik ventilasyon ya da ECMO ihtiyacı olan, sepsis tablosunda, organ yetmezliği gelişmiş olan hastalar da "kritik seyirli" kabul edilmektedir (8). Hastalığın ağır seyri için tanımlanmış risk faktörleri yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditeler ve klinik seyir sırasında prognozla ilişkilendirilmiş laboratuvar parametreleri olarak tanımlanmaktadır. Erkek hastalarda, ileri yaşta (>60), hipertansiyon, diyabet, obezite, kronik renal yetmezlik, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, immun yetmezlik varlığı gibi eşlik eden en az bir komorbid hastalık varlığında, COVID-19'un ağır geçirilme olasılığı artmaktadır (2,6,9).

Hastalıkta olumsuz sonuçları belirleyen ve klinik gidişin ağırlaşabileceği yönünde öngöründe bulunulmasını sağlayan laboratuvar parametreleri; lenfosit sayısında azalma (özellikle CD4 pozitif T lenfositlerde), serum

IL-6, ferritin, laktik dehidrogenaz ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde artış olarak tanımlanmaktadır (4,10). Tam kan incelemesinde lökosit sayısının artışı, nötrofil (PNL) artışı ve lenfosit (L) azalması ile birlikte ve NLR/L oranı >3.2 ise, bu hastaların ağır COVID-19 geçirme olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bir çok farklı çalışmada farklı eşik değerler bildirilmekle birlikte, genellikle, ferritinin >500mcg/L ya da normal değerinden iki katından daha yüksek, IL-6'nın >7pg/ml ve CRP'nin >100mg/dl olması, ağır seyir ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (2,10,11).

Pandemide hastanelerdeki artan yük, sadece seçilmiş hastaların hastanede yatırılmasını gerektirmektedir. Bu nedenle ağır seyredebilecek ve mutlaka hastanede izlem ve tedavi gerektiren hastaların, hızlı ve pratik bir şekilde belirlenebilmesi büyük önem taşımaktadır. COVID-19 hastalarında prognozun öngörülmesi ve hospitalizasyon gerektirecek hastaların seçilmesi için geliştirilmiş bazı skorlama sistemleri mevcuttur. Örneğin Çin'de geliştirilen bir skorlama sistemi hastanın yaşı, bilinç durumu, dispne semptomu, absolu lenfosit sayısı, demans ve kronik böbrek yetmezliği varlığı parametrelerini kullanarak hesapladığı risk skoru ile ağır hastalık olasılığı ve 28 günlük mortalite tahminini Şekil 1'deki gibi bildirilebilmektedir (12). Literatürdeki diğer skorlama sistemlerinde de, bugüne kadar tanımlanmış ağır seyir belirleyici demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri kullanılmaktadır. Bu sistemler kullanılarak hastaların YBÜ'ne alınıp alınmaması gerektiği ve mortalite olasılıkları hesaplanabilmektedir (13-15). Skorlama sistemleri, COVID-19 hastalarına doğru yaklaşım, hastalık evresinin doğru belirlenmesi ve uygun tedavi seçimi açısından yol göstericidir. Gelecekte daha da geliştirilebilecek özellikteki bu sistemlerin kullanımının yaygınlaştırılması, yeni bir hastalık olan COVID-19'a uygunsuz ve farklı klinik yaklaşımların önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: <https://COVID-19.who.int/>
2. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
3. Qiu P, Zhou Y, Wang F et al. Clinical characteristics, laboratory outcome characteristics, comorbidities, and complications of related COVID-19 deceased: a systematic review and meta-analysis *Aging Clinical and Experimental Research*, 2020. available at: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01664-3>.
4. Fu L, Wang B, Yuan T et al. Clinical characteristics of coronavirus disease of 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *JID* 2020;80:656-665.
5. Grasselli G, Greco M, Zanella A et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal medicine* 2020;180(10):1-11.
6. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8;475-81.
7. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10229):1014-15.
8. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH et al. IDSA Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/COVID-19/treatment/idsa-COVID-19-gl-tx-and-mgmt-v3.5.1.pdf>
9. Xu J, Xiao W, Liang X et al. A meta-analysis on the risk factors adjusted association between cardiovascular disease and COVID-19 severity. *BNC Public Health* 2021;21:1533.
10. Henry BM, Santos de Oliveira MH, 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):1021-28.
11. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1161-69.

12. <https://ymdtech.kr/COVID-19-os>.
13. Zhao Z, Chen A, Hou W et al. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19. *PLoS One* 2020: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236618>.
14. Cho S-Y, Park S-S, Song M-K, Bae YY, Lee D-G, Kim D-W. Prognosis score system to predict survival for COVID-19 cases: a Korean Nationwide Cohort Study. *J Med Internet Res* 2021; 23(2):e26257. doi: 10.2196/26257.
15. Liang W, Liang H, Ou L et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020;180(8):1081-89.

Şekil 1: Prognosis score system to predict COVID-19 survival.

코로나바이러스-19 확진자 생존율 예측 도구
Prognosis score system to predict COVID-19 survival

SCORING FOR PATIENTS

Q1. Age	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 2px;">< 50 years</td> <td style="width: 33%; padding: 2px;">50 ~ 69 years</td> <td style="width: 33%; padding: 2px;">≥ 70 years</td> </tr> </table>	< 50 years	50 ~ 69 years	≥ 70 years
< 50 years	50 ~ 69 years	≥ 70 years		
Q2. Dementia	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">No</td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Yes</td> </tr> </table>	No	Yes	
No	Yes			
Q3. Chronic renal failure	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">No</td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Yes</td> </tr> </table>	No	Yes	
No	Yes			
Q4. Dyspnea	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">No</td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Yes</td> </tr> </table>	No	Yes	
No	Yes			
Q5. Mental disturbance at presentation	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">No</td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Yes</td> </tr> </table>	No	Yes	
No	Yes			
Q6. Absolute lymphocyte counts	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">≥ 1,000 /mm³</td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">< 1,000 /mm³</td> </tr> </table>	≥ 1,000 /mm ³	< 1,000 /mm ³	
≥ 1,000 /mm ³	< 1,000 /mm ³			

Calculation

SCORING FOR PATIENTS

Q1. Age
 < 50 years
 50 ~ 69 years
 ≥ 70 years

Q2. Dementia
 No
 Yes

Q3. Chronic renal failure
 No
 Yes

Q4. Dyspnea
 No
 Yes

Q5. Mental disturbance at presentation
 No
 Yes

Q6. Absolute lymphocyte counts
 ≥ 1,000 /mm³
 < 1,000 /mm³

📄 Calculation

Details		
Question	Answer	Score
Q1. Age	50 - 69 years	2.0
Q2. Dementia	No	0.0
Q3. Chronic renal failure	No	0.0
Q4. Dyspnea	Yes	1.0
Q5. Mental disturbance at presentation	Yes	1.0
Q6. Absolute lymphocyte counts	< 1,000 /mm ³	1.0

코로나바이러스-19 확진자 생존율 예측 도구
Prognosis score system to predict COVID-19 survival

Prediction of survival - Results	
Total Score	5.0
Risk Group	Very high
Estimated overall survival at 28 days	55.1 %

Klinik Semptom ve Bulgular

Doç. Dr. Mehtap AYDIN

SBÜ, Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Pandemin erken dönemlerinde ateş, öksürük, yorgunluk ve nefes darlığı gibi ön planda solunum sistemi ile ilgili bulgularla başvuran hastalarda COVID-19'dan şüphe edilirken ilerleyen dönemlerde, hastalığın diğer organ tutulumlarına ve çoklu organ yetmezliğine neden olduğu anlaşıldı.

COVID-19 hastaların çoğunluğu (%80) asemptomatik veya hafif semptomlar gösterirken %20'si hastaneye yatırılarak, %5'in ise yoğun bakım tedavisi gerektirecek şekilde bulgular göstermektedir. Hastalarda sıklıkla koku ve tat kaybı, yorgunluk, kas ağrısı, ateş saptanırken bir kısım hastada nefes darlığı, öksürük ile pnömoni gelişebilmektedir (1).

Akciğerde epitel hücrelerindeki ACE2 reseptörlerine bağlandıktan sonra SARS-CoV-2'ye ilk hücrel immün yanıtı gösterenler makrofajlar, dendritik hücreler ve adaptif immune yanıt gösteren T hücreleridir. Bağışıklık yanıtla birlikte proinflamatuvar sitokinler (IL6, IL10, TNF α , MCP1, G-CSF) salınmaya başlar ve plazmada seviyeleri artar. Özellikle IL6'nın seviyesi prognozla ilişkilidir. İnfekte epitel hücrelerine nötrofil kemotaksisi ve infiltrasyonu ve adaptif immün yanıtın aktivasyonu ile sitotoksik T hücrelerinin hücumu neticesinde akciğer dokusunda hasar meydana gelmektedir (1).

Ciddi COVID-19'da proinflamatuvar sitokinler masif miktarda üretilir ve salınır

Bu da sitokin fırtınasına neden olur ki yıkıcı olan bu immün yanıt akut solunum yetmezlik sendromuna (ARDS) yol açar. Virus alveolar epitel hücrelerine girdiğinde hücrelerde apoptoz meydana gelir. Hem alveollaeri çevreleyen kapillerlerde hem de alveolar epitelde yaygın hasar meydana gelir. Alveolar boşluklarda hyalen membran birikimi olur. Alveolar duvarın kalınlaşması, oksijenin kılcal damarlara difüzyonunu engelleyerek dispne ve hipoksiye neden olur (1).

Hastanede yatan COVID-19 hastalarının %10'unda, tanı aldıklarında kardiyovasküler hastalık da bulunmaktadır. Kardiyovasküler komplikasyonlar COVID-19 prognozu için belirleyicidir. Altta yatan kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık olanlarda risk daha fazladır. Hipoksi,

yaygın inflamasyon ve oksidatif hasar ve özellikle ciddi COVID-19'da sitokinlerin masif salınımıyla olan ciddi inflamatuvar yanıt aterosklerotik ve tromboembolik süreci tetiklemektedir. Ciddi COVID-19'da hipoksi nedeniyle doku oksijen gereksinimi karşılanamadığından myokardiyal infarkt veya inme riskinin arttığı bildirilmiştir.

Kardiyovasküler tutulumun patogeneğinde proinflamatuvar sitokinlerin artmasıyla sempatik sinir sisteminin hiperaktivasyonu ve kardiyomyosit disfonksiyonu sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca SARS-CoV-2 doğrudan myokard damarlarına ACE2'ye tutunarak invaze olabilir ki bu şekilde endotel hasarına neden olur. Aynı şekilde myokarddaki ACE2 reseptörlerine tutunarak myokarditite de sebep olmaktadır.

Akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, myokardiyal iskemi ve infarkt kardiyomyopati, aritmi, venöz ve arteriyal emboli kardiyovasküler komplikasyonlar arasında sayılmaktadır. Hastaların ekokardiyografi incelemelerinde sağ ventrikül disfonksiyonu, sol ventrikül duvar hareket bozukluğu, yaygın sol ventrikül disfonksiyonu, diyastolik disfonksiyon ve perikardiyal efüzyon görülürken kardiyak manyetik rezonans görüntülemelerde ise myokardda diffüz ödem, fibrosis, akut myokard hasarı ve perikardiyal tutulumu rastlanabilmektedir.

COVID-19 hastalarına verilen bazı ilaçların yan etkileri olarak da QT uzaması gibi kardiyak yan etkilere rastlanmaktadır. Özellikle tedavi için denenen hidrosiklorokin, proteaz inhibitörleri, makrolidlerin bu şekilde yan etkileri olabilmektedir (1).

COVID-19 hastalarında nörolojik bulgular arasında tat ve koku alma bozukluğu, baş ağrısı, akut serebrovasküler hastalık, ensefalopati, ensefalit, akut polinöropati ve psikoz sayılabilir. Hipoksi, metabolik anormallikler ve sistemik inflamasyon baş ağrısının patogenezinden sorumlu tutulmaktadır. SARS-CoV-2'nin nörolojik yayılımı hematojen ve transinaptik yolla olmaktadır. Nazal mukoza epitelinden olfaktör yol ile akciğer ve gastrointestinal epitelden vagus siniri yoluyla transsinaptik retrograd olarak santral sinir sistemine yayılabilmektedir.

COVID-19'da nörolojik semptomlar bir yandan santral sinin sistemindeki yaygın inflamatuvar etkiyle olurken bir yandan da SARS-CoV-2'nin doğrudan nöronal ve endotel hasar yapmasıyla meydana gelmektedir. SARS-CoV-2 endotel hücrelerinde eksprese olan ACE2 reseptörlerine tutunarak spike protein ile endotel hücrelerini enfekte etmesi yoluyla endotel hasarı oluşturup kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Hipoksi nedeniyle anaerobik metabolik süreç sonucunda santral sinir sisteminde biriken toksik metabolitler, nöronlardaki sitokin ve T hücre hücumu aksonal hasar ve demyelinizasyona neden olmaktadır (2).

Ensefalopatiler toksik ve metabolik, ilaç yan etkileri, hipoksi kaynaklı olabilir. Bu hastalarda kişilik, davranış, kavrama ve bilinç değişiklikleri, deliryum ve ajitasyon görülebilmektedir. Doğrudan virusa karşı olan inflamasyon neticesinde ensefalopati de görülebilmektedir. Ayrıca hastalardaki mevcut nörolojik hastalığın şiddetlenmesi de söz konusu olabilmektedir.

Hastaneye yatan COVID-19 hastalarının %2-6'ında serebrovasküler olay (SVO) görülmektedir. Erken veya geç fazda olabilir. Risk faktörleri olan veya sağlıklı kişilerde de görülebilmektedir. Daha çok iskemik inme şeklinde karşımıza çıkmakta ise de serebral hemoraji ve serebral venöz tromboz da görülebilmektedir. İleri yaş, pulmoner tutulum, kardiyovasküler hastalık, daha önce SVO, proinflamatuvar sitokinlerin yüksek oluşu ve koagülasyon bozukluğu inme için risk oluşturmaktadır.

Nörolojik komplikasyonlar arasında epilepsi, Guillain-Barre Sendromu görülen vakalar bulunmaktadır. Özellikle ileri yaşlarda kognitif bozukluklar ve demansif Bulgular kötü yönde etkilenmektedir. Bu süreçte yaşanan sosyal izolasyon hastaları daha depresif, agresif ve apatikliğe sürüklemiştir (2).

COVID-19 hastalarında uzun dönem nörolojik komplikasyonlar arasında yüz felci, çift görme, halüsinasyon ve oryantasyon bozukluğu bildirilmiştir. Bu bulgular hastalığın latent kalabileceği soru işaretini akıllarda bırakmıyor değildir.

Mide,incevekalınbağırsakepitel hücrelerinde ACE-2 reseptörleri yoğun olarak bulunmaktadır. Enterositlerin yaygın infeksiyonu malabsorbsiyon ve diyareye yol açmaktadır. Tipik COVID-19 semptomları geçmesine rağmen SARS-CoV-2 RNA gaitada uzun sürede tespit edilebilmektedir. Gi semptomu olanlarda uzamış COVID-19 ilişkili semptomlar daha fazla bildirilmiştir. Gastrointestinal sisteme ait belirtiler arasında tat kaybı, bulantı, kusma, karın

ağrısı ve diyareye sık rastlanmaktadır (1).

Bilier sistem hücrelerinde ACE-2 reseptörlerinin yoğun olması nedeniyle COVID-19 hastalarında akut hepatik hasar görülebilmektedir. Altta yatan viral hepatiti olanlarda ve sitokin fırtınasında ciddi karaciğer hasarı gelişebilmektedir.

COVID-19'da görülen hepatik hasarda karaciğer enzim seviyeleri değişken olmakla beraber vakaların %78'inde yüksek seyretmektedir. Çoğunlukla bu hafif düzeyde bir yüksekliktir. Otopsilerde mikroveziküler steatoz tespit edilmiştir. Tedavide kullanılan ilaçlar, viral hasar da karaciğer tutulumuna neden olabilmektedir (1,3).

Hastanede yatan hastalardan %18-54'ünde böbrek tutulumu görülmektedir.

Erken veya geç fazda olabilir en sık bulgu proteinüridir. ACE2 reseptörleri yoluyla doğrudan böbrekleri etkileyebilir ve akut renal tübüler hasar yapabilir. Yaygın inflamatuvar yanıt böbreklere zarar verebilir. Hasarlanmış veya ölmüş tübüler epitel hücreler de, yüksek miktardaki inflamatuvar ürünler nedeniyle akciğerde ciddi hasara neden olabilir. Geri dönüşümsüz ve kendikendini artıran bir sitokin fırtınası meydana gelebilir, hızlıca çoklu organ yetmezliğine yol açabilmektedir (1).

COVID-19 dermatolojik bulgularla da karşımıza çıkabilmektedir. Makülopapüler döküntü ve ürtiker sık görülmektedir (1).

Kaynaklar

1. Tsatsakis A, Daniela Calina D, Falzone L et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. Food and Chemical Toxicology 146 (2020) 111769
2. Lagana SM, Kudose S, Luga AC et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data Modern Pathology (2020) 33:2147–2155 Xu Y. et al.
3. A Review of Neurological Involvement in Patients with SARS-CoV-2 Infection. Med Sci Monit, 2021; 27: e932962

COVID-19 Testleri: Hastalığın Tanı ve Kontrolünde Ne Kadar Yararlı? “PCR Testleri”

Prof. Dr. Zeynep Ceren KARAHAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan eyaletinde ortaya çıktıktan sonra tüm dünyaya yayılan bir pandemiye yol açan COVID-19 bizleri, ortaya çıktığı günden beri tanı ve tedavide çeşitli zorluklar ve aşılması gereken engellerle kendini göstermektedir. Tanıda altın standart yöntem, ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile klinik örneklerde COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2’ye ait RNA’nın varlığının gösterilmesidir. RT-PCR testlerinin klinik duyarlılığı üzerine etkili çok sayıda faktör bulunmaktadır:

1. Hastaya Ait Faktörler:

- Semptomların başlamasından itibaren klinik örnek alınmasına kadar geçen süre

2. Örneğe Ait Faktörler

- **Örnek türü (üst solunum yolu/alt solunum yolu)**
- **Örnek kalitesi (alım tekniği, miktarı)**
- **Örnekteki virüs konsantrasyonu**
- **Örneğin alındığı taşıyıcı ortam ve miktarı (dilüsyon faktörü!!)**
- **Örneğin taşıma ve saklama şartları ve süresi**

3. Virüse Ait Faktörler

- Hedef genlerde ortaya çıkan değişiklikler

4. Kite Ait Faktörler

- Seçilen hedef bölgesi
- Kullanılan primer ve problemlerin uygunluğu
- Testin analitik performans parametreleri
- Paketleme/transport şartları
- Kullanım talimatlarının netliği, anlaşılabilirliği

5. Teknik Faktörler

- Ekstraksiyon uygulanıp uygulanmaması
- Kitin kullanılan RT-PZR test platformu ile valide edilip edilmemesi
- Kullanılan sarf malzemelerinin uygunluğu ve kalitesi

- Teknik hatalar
- Elde edilen sonuçları değerlendiren uzmanın yetkinliği ve tecrübesi...

RT-PZR testlerinin analitik duyarlılığı >%90, özgüllüğü >%99 olmakla birlikte yukarıda anılan faktörlere bağlı olarak klinik duyarlılık %65-80'lere, özgüllük >%90'a kadar düşebilmektedir. Yeni ortaya çıkan varyantların test performansı üzerine etkisi, varyantın genom dizisine, test dizaynına ve varyantın popülasyondaki prevalansına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Virüs genomunda testin hedef aldığı gen bölgesinde herhangi bir mutasyonun ortaya çıkması durumunda yalancı-negatif sonuçların alınması kaçınılmazdır. Bu nedenle, ülkemiz de dâhil olmak üzere, birçok ülkede en az iki farklı viral geni hedef alan RT-PZR testleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte klinik uyumlu hastalarda alınan negatif RT-PZR test sonuçları mutlaka dikkatle değerlendirilmeli, gereğinde yeni örneklerle ve farklı hedefleri tespit eden kitlerle test tekrarına gidilmelidir.

Enfeksiyonun kontrolünde hızlı ve güvenilir tanı, hastaların ve temaslıların hızlı tespiti ve izolasyonu, hızlı ve etkin tedavi önemli yer tutmaktadır. Yeni ortaya çıkan varyantlar, tanı ve tedavide henüz bir farklılığa gerek göstermese de delta varyantı gibi yüksek bulaşma hızına sahip varyantlar, ülkemizde de olduğu gibi, hasta ve temaslıların izolasyon ve karantina sürelerinde farklı yaklaşımlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, etkenin tanımlanması kadar varyantların hızlı tespiti de önem kazanmıştır. Varyant analizinde altın standart yöntem tüm genom sekanslama olmakla birlikte, deneyim ve özel donanım gerektirmesi, zaman alıcı ve pahalı olması nedeniyle her laboratuvarında uygulanamamakta ve hasta yönetimine destek olmamaktadır. Bu nedenle, varyantlarla ilişkilendirilen özgül mutasyonları da tespit eden RT-PZR kitleri geliştirilmiştir. Bu kitler arasında, her bir mutasyonu ayrı ayrı tespit edenler ve birden fazla mutasyonu eş-zamanlı olarak tespit edenler bulunmaktadır. Pozitif bulunan örneklerde mutasyon tespiti için, yerel olarak sık görülen varyantların tanımlanmasına yönelik basamaklı bir algoritma kullanılabileceği gibi birden fazla mutasyonu eş zamanlı olarak tespit eden multiplaks

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

tanımlama kitleri de kullanılabilir. Ülkemizde şu anda SARS-CoV-2 tespiti yanında alfa, beta/gama ve delta varyantlarına özgül mutasyonları eş-zamanlı tespit edebilen mltipleks kitler hastaların tanısında ve eş zamanlı varyant mutasyonlarının tanımlanmasında kullanılmakta, böylece hasta yönetimine katkı sunulmaktadır. Öte yandan, bu tip mltipleks kitlerin analitik duyarlılıklarının monopleks kitlere göre daha düşük olduğu ve hedef mutasyonun doğru tespiti için örnekte en az 10.000 kopya/ml virs bulunması gerektiği akılda tutulmalıdır. Bu kitlerin kullanımı sekanslama gerekliliğini ortadan kaldırmamakta, sadece kısa sürede halk sağlığı otoritelerini yönlendirecek veri sağlamaktadır.

COVID-19 Antijen Testleri: Hastalığın Tanı ve Kontrolünde Ne Kadar Yararlı? - Antijen Testleri

Prof. Dr. Ayşe BATIREL

Sağlık Bakanlığı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

SARS-CoV-2'nin kesin tanısı için "altın standart" nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)dir. Bununla birlikte, moleküler testler elde mevcut olmadığında veya lojistik olarak mümkün olmadığında, hızlı uygulanan ve hızlı sonuç veren, kolay ulaşılabilir antijen testleri SARS-CoV-2 enfeksiyonlu bazı kişilerin belirlenmesine yardımcı olabilir ¹. Spesifik bir viral antijenin varlığını tespit eden immünolojik testler olan antijen testleri; influenza virüsleri ve respiratuar sinsityal virüs dahil olmak üzere solunum yolu patojenlerinin tanısında yaygın olarak kullanılır. SARS-CoV-2 protein antijenlerini tespit etmek için tasarlanmış "immunoassay"ler ticari olarak mevcuttur. Antijen testleri, nazofaringeal veya nazal sürüntü numunelerinin doğrudan testin ekstraksiyon tamponuna veya reaktifine yerleştirilmesiyle yapılır. Bakım noktası (point of care), laboratuvarda uygulanan ve kendi kendine yapılan testleri içerir ve her yaşta insana uygulanabilir. En yaygın kullanılan testler, bakım noktasında teşhis için yaklaşık 15 dakikada sonuç veren hızlı "lateral flow" testleridir. Daha yüksek verimli, laboratuvarda uygulanan SARS-CoV-2 antijen (Ag) testleri de geliştirilmiştir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 Ag testlerinin doğruluğu iyi tanımlanmamıştır. Özellikle antijen testinin sonucu klinikle uyumsuzsa, laboratuvarda uygulanan bir NAAT ile sonucunun doğrulanması gerekli olabilir. NAAT'lerin ve antijen testlerinin klinik performansı, test mevcudiyeti, numune toplama ve taşıma kalitesi ve sonuçların geri dönüş süreleri dikkate alındığında; klinik kullanımları farklılık gösterebilir ².

Amerika Enfeksiyon Hastalıklar Derneği (IDSA), en son 18 Mayıs 2021'de güncellenen SARS-CoV-2 Ag testiyle ilgili uygulama kılavuzu yayınlamıştır ³. Bu kılavuzda 5 tanı önerisi, semptomatik ve asemptomatik bireylerde antijen testlerini değerlendirme, tekli ve tekrarlayan test stratejileri tanımlanmıştır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), SARS-CoV-2'yi tanımlayabilen bazı antijen testleri için acil kullanım izni (Emergency Use Authorization: EUA) vermiştir ⁴. SARS-CoV-2 Ag testlerinin klinik performansına ilişkin veriler, referans standart olarak NAAT'ne kıyasla çoğunlukla bir kerelik testle sınırlıdır. Hızlı Ag testleri (HAT) nin, duyarlılığı değişmektedir, ancak genellikle referans laboratuvar-

temelli NAAT'lerin çoğundan daha düşüktür ^{3, 5, 6}. Numunedeki viral yük yüksek ve kişinin bulaşıcı olma olasılığı yüksek olduğunda, laboratuvarda uygulanan NAAT'leriyle benzer bir duyarlılığa sahiptir. HAT, genellikle çoğu NAAT kadar yüksek özgüllüğe sahiptir. Özellikle enfeksiyon prevalansının düşük olduğu topluluklarda kullanıldığında yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Tüm tanı testleri için toplumdaki enfeksiyon prevalansı ne kadar düşükse, yanlış pozitif test sonuçlarının oranı o kadar yüksek olur ². ³. **İnfeksiyon prevalansı**, son 7-10 gün boyunca SARS-CoV-2 testlerinin pozitiflik oranının ortalamasına göre belirlenir. Alternatif olarak, sağlık otoriteleri genellikle test pozitifliği oranları ve vaka oranları hakkında COVID-19 verilerini yayınlar.

Test uygulanırken ve test sonuçları okunurken, prospektüste bulunan üreticinin kullanım talimatları yakın takip edilmelidir. Antijen testlerinin performansı, test bileşenleri uygun şekilde saklanmazsa olumsuz etkilenebilir. Asla dondurulmamalı ve kullanımdan önce her zaman oda sıcaklığına (15-30°C) getirilmelidir. Önerilen okuma zamanına tam uyulmalıdır. Testin belirtilen süreden önce veya sonra okunması yanlış pozitif veya yanlış negatif test sonuçlarına neden olabilir. Antijen testi birden fazla beklenmedik pozitif sonuç verirse, yeniden başlatmadan önce hasta numunelerini test etmeyi durdurmak, tüm prosedürleri gözden geçirmek, tüm yüzeyleri temizlemek, eldivenleri değiştirmek ve kontrol numunelerini çalıştırmak ve doğrulama için NAAT kullanmak gerekebilir. Test edilen kişinin belirti veya maruz kalma durumuna bakılmaksızın doğrulama testlerine ihtiyaç duyulabilir. Doğrulama testleri, antijen testinden sonra mümkün olan en kısa sürede ve ilk antijen testinden en geç 48 saat sonra yapılmalıdır. İki numune alımı arasında 48 saatten fazla zaman varsa veya virüse yeni maruz kalma ihtimali varsa, laboratuvarda uygulanan bir NAAT ilk testin doğrulanması olarak değil, ayrı bir test olarak düşünülmelidir.

SARS-CoV-2 antijen testinin sonuçlarının değerlendirilmesi, öncelikle test edilen kişinin klinik ve epidemiyolojik özelliklerine (örn. semptomlar ve süresi, COVID-19'lu başkalarına maruz kalma, aşılama

durumu, önceki infeksiyon durumu) ve yaşadıkları ortama bağlıdır. FDA onaylı antijen testlerinin özgüllüğü yüksek olduğundan; semptomatik bir hasta için pozitif bir antijen testi sonucuna güvenilebilir. Antijen testleri ve NAAT'lerin sonuçlarının doğru yorumlanması, hastaların veya COVID-19'dan şüphelenilen kişilerin doğru klinik yönetimi için; tarama için kullanıldığında ise enfekte olmuş kişilerin tanımlanması için önemlidir.

Tanısal testlerin klinik performansı büyük ölçüde kullanıldıkları koşullara bağlıdır. Hem antijen testleri hem de NAAT'ler, kişilerin viral yükleri genellikle en yüksek olduğunda test edilirse en iyi performansı gösterir. Antijen testleri en iyi semptomatik kişilerde ve semptom başlangıcından itibaren 5-7 gün içinde pozitif sonuç verdiği için, sıklıkla semptomatik kişilerde kullanılır. Virüs replikasyonunun yüksek olduğu bu dönemde duyarlılık yüksektir. Tüm in-vitro diagnostik testlerin (örn. NAAT ve antijen testleri) pozitif ve negatif prediktif değerleri, ön test olasılığı (**pretest probability**)na bağlı olarak değişir. Ön test olasılığı, hem test edilen popülasyondaki hedef enfeksiyonun prevalansını hem de test edilen bireyin klinik özelliklerini dikkate alır. Toplumda enfeksiyon prevalansı yüksekse ve test edilen kişi semptomatikse, ön test olasılığı genellikle yüksek kabul edilir. Toplumda enfeksiyon prevalansı düşükse ve test edilen kişi asemptomatikse ve COVID-19'lu bir kişiyle bilinen herhangi bir teması yoksa, o zaman test öncesi olasılık genellikle düşük kabul edilir. Klinisyenler, yanlış negatif olasılığının farkında olarak, sonuçları COVID-19'un ön-test olasılığına göre yorumlanmalıdır.

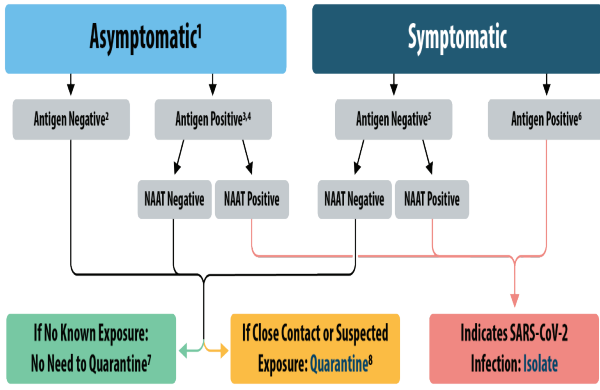
Tekrarlanan antijen testleri, hızlı sonuç verdikleri için bakım evleri gibi yüksek riskli toplu konut ortamlarında tarama testi olarak kullanılabilir. Böylelikle, COVID-19 enfeksiyonu hızlı bir şekilde tanımlanır, enfeksiyon önleme ve kontrol önlemleriyle bulaşma engellenebilir. Klinisyenler, potansiyel olarak yanlış negatif veya yanlış pozitif test sonuçlarını tanımalı ve ek doğrulayıcı testlere gereksinimi belirlemek için test performans özelliklerini (duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri) iyi bilmelidir.

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), antijen testlerinin iki yaygın kullanım kategorisini belirlemek için iki genel antijen test algoritması geliştirmiştir. Doğrulama testinin ne zaman önerildiğini belirlemek için bu iki antijen test algoritmasından birinin izlenmesini önerir. İlk algoritma, uzun süreli bakımevleri, cezaevleri, evsiz barınakları gibi toplu ortamlarda yaşayanlar için tasarlanmıştır (Şekil 1). Bu ortamlarda, izole

insanları bir arada veya yakın bir yerde gruplandırma ihtiyacı nedeniyle doğru vaka tanımlaması özellikle önemlidir, bu nedenle yanlış pozitif test sonuçları önemli olumsuz sonuçlara neden olabilir. İkinci algoritma, toplu ortamlarda yaşamayan insanlar arasında topluluk testi için tasarlanmıştır (Şekil 2). Bu testin birincil amacı, enfekte olmuş kişileri hızlı bir şekilde belirleyerek ve izole ederek, giriş ve yaygın bulaşma endişelerinin olduğu toplulukta SARS-CoV-2'nin bulaşmasını azaltmaktır.

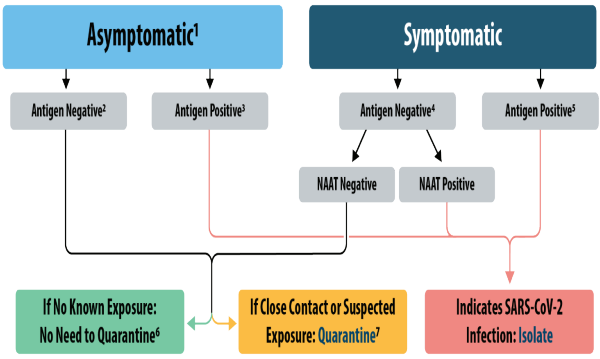
CDC, aşılanmamış kişilerin enfeksiyonu hızlı bir şekilde belgelemek için maruz kaldıktan hemen sonra test edilmesini ve test negatifse, karantina süresini bilgilendirmeye yardımcı olmak için son maruziyetten 5 ila 7 gün sonra test edilmesini önerir⁷. Pozitif bir antijen testi genellikle enfeksiyonun göstergesidir. Maruz kaldıktan 5-7 gün sonra negatif bir antijen testi, 7 gün sonra karantinanın kesilmesini desteklemek için muhtemelen yeterlidir. Bir sistematik inceleme, antijen testinin negatif prediktif değerinin düşük olduğunu öne sürse de; bir modelleme çalışması, negatif bir antijen testi ile yedinci günde karantinaya son verilmesiyle ilişkili bulaşma risklerinin, negatif bir NAAT ile önemli ölçüde farklı olmadığını ileri sürmüştür⁸. Yanlış negatif bir antijen testinin potansiyel etkisinin yüksek olduğu düşünülüyorsa, maruziyetten sonraki 5 ila 7. günlerde gerçekleştirilen negatif bir antijen testini ek testlerle (örn., NAAT) doğrulamak mantıklıdır. Negatif bir testin doğrulanıp doğrulanmadığına bakılmaksızın, maruz kaldığı bilinen kişiler maruz kaldıktan sonra 14 gün boyunca yakından izlenmeli ve COVID-19 semptomları gelişirse test yaptırılmalıdır^{9, 10}.

Salgın kontrolü büyük ölçüde test sıklığına, raporlama hızına ve müdahalelerin katı uygulanmasına bağlıdır, ve kullanılan testlerin duyarlılığı ile yalnızca sınırlı olarak iyileştirilebilir. Her 3 günde bir veya haftada 2 kez seri antijen testi, enfeksiyonun erken aşamalarında SARS-CoV-2'yi tanımlayacak ve böylece hastalık bulaşmasını önemli ölçüde azaltacaktır. Bu nedenle, kaynaklar yeterliyse, tekrarlanan seri antijen testleri, diğer önleme stratejileriyle birlikte potansiyel olarak önemli bir halk sağlığı uygulamasıdır.



Şekil 1. Toplu Yaşam Alanları için Antijen Test Algoritması

(https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/images/lab/antigen-test-algorithm-for-congregate-living-settings.png?_=51861?noicon)



Şekil 2. Topluluk Alanları için Antijen Test Algoritması

(https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/images/lab/antigen-test-algorithm-for-congregate-living-settings.png?_=51861?noicon)

Kaynaklar:

1. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance. (Accessed on June 21, 2020)
2. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for antigen testing for SARS-CoV-2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html> (Accessed on June 14, 2021).
3. Hanson KE, Altayar O, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, Loeb M, Patel R, El Alayli A, Sultan S, Falck-Ytter Y, Lavergne V, Mansour R, Morgan RL, Murad MH, Patel P, Bhimraj A, Mustafa RA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Antigen Testing. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 1.0.0.

<https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-antigen-testing> (Accessed on June 14, 2021)

4. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-COVID-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics-euas#individual-antigen>
5. Jacqueline Dinnes, Jonathan J Deeks, Ada Adriano, Sarah Berhane, Clare Davenport, Sabine Ditttrich, et al., Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group 2. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Aug 26;8(8):CD013705. doi: 10.1002/14651858.CD013705.
6. Pray IW, Ford L, Cole D, Lee C, Bigouette JP, Abedi GR, et al. CDC COVID-19 Surge Laboratory Group. Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses - Wisconsin, September-October 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;69(5152):1642. Epub 2021 Jan 1.
7. CDC Guidance for Expanded Screening Testing to Reduce Silent Spread of SARS-CoV-2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/testing/expanded-screening-testing.html> (Accessed on February 25, 2021).
8. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Options to Reduce Quarantine for Contacts of Persons with SARS-CoV-2 Infection Using Symptom Monitoring and Diagnostic Testing. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-options-to-reduce-quarantine.html> (Accessed on June 22, 2021).
9. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Ditttrich S, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group 2. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Aug 26;8(8):CD013705. doi: 10.1002/14651858.CD013705.
10. Paltiel AD, Zheng A, Walensky RP. Assessment of SARS-CoV-2 Screening Strategies to Permit the Safe Reopening of College Campuses in the United States. JAMA Netw Open. 2020;3(7):e2016818. Epub 2020 Jul 1.

COVID-19 Testleri: Hastalığın Tanı ve Kontrolünde Ne Kadar Yararlı? - Antikor Testleri

Doç. Dr. Funda ŞİMŞEK

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Antikor testleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Şubat 2020'de koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılan yeni koronavirüs kaynaklı pnömoni salgını ölçeğine alınmış ve tüm dünyaya hızla yayılmıştır. Aynı gün uluslararası virüs sınıflandırma komisyonu yeni koronavirüsün ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldığını duyurmuştur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu mikrobiyolojik tanısında altın standart, uygun klinik örneklerde viral RNA varlığının gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile gösterilmesidir. Klinik örneklerde antijen varlığını araştıran testler bulunmakla birlikte, bu testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Hastalarda IgM ve/veya IgG tipi özgül antikorların araştırılması, seçilmiş gruplarda (kuvvetli klinik şüpheye rağmen tekrarlayan RT-PZR negatifliği olan hastalar, vb.) ve epidemiyolojik araştırmalarda yarar sağlamaktadır.

Antikor gelişimi ve bağışıklık

Hemen hemen bağışıklığı yeterli tüm kişiler, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben sırasıyla humoral ve hücreli immün cevaplara bağlı olarak, B ve T hücre aracılı bağışıklık dahil olmak üzere adaptif bir immün yanıt geliştirir. SARS-CoV-2'ye karşı oluşan bağışık yanıt hakkında bildiklerimiz kısıtlıdır ancak hızla gelişmektedir. İnsanlarda, humoral yanıt, S ve N proteinlerine karşı oluşan antikorları içerir. S proteini, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birim içerir. S1 alt birimi, virüsün duyarlı hücrelere bağlanmasına aracılık eden RBD'yi içerir. RBD, nötralizan antikorlar için ana hedeftir. S ve alt birimlerine karşı IgM, IgG ve IgA içeren- antikorlar enfeksiyondan sonraki 1-3 hafta içinde tespit edilebilir. IgM ve IgG antikorları neredeyse aynı anda ortaya çıkabilir; bununla birlikte, IgM (ve IgA) antikorları, IgG'den daha hızlı kaybolur.

S ve N proteinlerine karşı oluşan anti-SARS-CoV-2 IgG antikorlarının enfeksiyondan sonra ne kadar süre kaldığı bilinmemektedir. Hastalığı hafif geçiren kişilerde düşük düzeyde, daha şiddetli geçirenler ise daha yüksek titrelerde ve daha uzun süre var olan güçlü bir antikor yanıtı geliştiği gözlemlenmiştir.

Gözlenen antikor kalıcılığı teste göre değişebilmekte ve bazı çalışmalar, enfeksiyondan sonra yaklaşık %5-10 civarında saptanabilir IgG antikorları gelişmediğini göstermektedir. Hafif veya asemptomatik hastalığı olan hastalarda nötralize edici antikorlar tespit edilemeyebilir ve zamanla spesifik antikorlarda kayıp görülebilir. Buna rağmen humoral immün yanıtın sağlam kaldığı görülmektedir.

Endemik mevsimsel koronavirüslerle yaşam boyu bağışıklık gözlemlenmezken yeni SARS-CoV-1 ve MERS-CoV ile enfekte olmuş kişiler üzerinde yapılan çalışmalar, enfeksiyondan sonraki 18 – 24 ay boyunca ölçülebilir antikor olduğunu göstermiştir. SARS-CoV-2 ile doğal enfeksiyon, S proteininin RBD'si dahil olmak üzere N ve S proteinleri dahil viral proteinlere karşı antikor gelişimi ile sonuçlanır. Aşı uygulanmadan önce, N, S veya RBD antikorlarından herhangi birini saptayan bir SARS-CoV-2 serolojik testi ile, SARS-CoV-2'ye daha önce maruz kalınmış kalınmadığı gösterilebilir. Aşının kullanıma girmesiyle, aşılanmış kişilerde aşının antijenik hedefleri (RBD dahil olmak üzere S ve S alt birimleri) açısından serolojik testler pozitif olarak çıkabilir. Bu nedenle, serolojik test sonuçları yorumlanırken aşı öyküsü ve/veya önceki SARS-CoV-2 enfeksiyonu dikkate alınmalıdır.

Kullanılacak bir testin kalitesi de değerlendirme yapılırken dikkate alınmalıdır. Serolojik antikor çalışmalarında; ticari olarak satılan, veya ticari olmayan/laboratuvar tarafından geliştirilen (in-house laboratuvar testleri) gibi çeşitli serolojik testler kullanılmıştır. Bunların duyarlılıkları ve özgüllükleri büyük ölçüde değişiklik gösterebilir. Özellikle, hızlı tanı testleri (yanal akış testleri, lateral flow assays); ELISA testlerinden veya kemilüminesan immünolojik testlerinden daha az duyarlıdır. ELISA veya elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemini kullanan antikor testleri genellikle güvenilir kabul edilir. ECLIA yönteminde, yöntemin otomatikleştirilmesinin kullanıcı ve operasyonel hataları azalttığı, ve bu nedenle ELISA'ya göre daha spesifik ve doğru sonuçlar verdiği bildirilmektedir. tanı amacı ile kullanılacak antikor testlerinin belirli bir özgüllük ve duyarlılık sınırının üzerinde ve standardize olması gerekir. Centers for Disease

Control and Prevention (CDC), COVID-19 tanısında yüksek özgüllükte (≥ 99.5) olan antikor testlerinin öncelikle tercih edilmesini önermektedir.

SARSCoV-2'ye karşı antikor yanıtlarının süresi ve bağışıklığın antikor seviyeleri ile ilişkili olup olmadığı hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Enfeksiyondan sonra gelişen antikorların varlığının yanı sıra, düzeyleri, ne kadar süre kaldıkları, nötralize edici ve koruyucu nitelikte olup olmadıkları da önemlidir. Antikorların devam süresi ilk antikor yanıtının yüksekliğine ve enfeksiyonun ciddiyetine bağlı olabilir. COVID-19 geçiren birçok hastada esas olarak S proteininin reseptör bağlayıcı bölgesine (Receptor binding domain; RBD) karşı nötralize edici antikorlar gelişir. Hastalıktan korunmada rol alan nötralize edici antikorların ölçümü biyogüvenlik düzeyi 3 laboratuvar koşullarını gerektirir, bu ölçüm zor olduğu kadar pahalıdır. Yapılan çalışmalarda nötralize edici antikor seviyelerinin anti-S ve anti-N antikor seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu korelasyonun özellikle anti-S ile daha iyi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle yeterli düzeyde anti-S antikor varlığının, hastalıktan koruyuculukla ilişkili olduğu düşünülebilir. Bu da demektir ki ölçülen antikor pozitifliği bağışıklığı gösterebilir. Ancak, henüz standart olarak kabul edilen belirli bir koruyucu antikor titresi belirlenmemiştir. Kullanılan testler kalitatif, semi-kantitatif veya kantitatif olabilir. Kalitatif testler belirli bir eşik değerin üzerinde (cut-off index; COI) pozitif sonuç bildiren testlerdir. Kantitatif testlerde antikor konsantrasyonları (düşük veya yüksek gibi) belirlenebilir. Değişik testlerde farklı birimler (RU; relative unite, IU; international unite, BAU; binding antigen unite gibi) kullanılabilir. Bunlar kendi aralarında, değişik hastaların konsantrasyonlarını değerlendirmede kullanılabilir. Ancak farklı birimle olan değerler birbirleriyle kıyaslanmamalıdır. Kullanılan testin anti-S antikorlarını ölçen bir test olması ve kantitatif sonuç vermesi değerlendirmede kolaylık sağlar.

SARS-CoV-2'ye karşı gelişmiş antikor yanıtlarının seyri ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarında farklılıklar vardır. COVID-19 geçiren tüm hastaların koruyucu antikor geliştirip geliştirmediği veya bu antikorların ne kadar devam ettiği bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda asemptomatik veya daha hafif semptomlar ile COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların antikor seviyelerinin çok daha düşük olduğunu ve bu antikorların çok daha kısa sürede kaybolduğunu gösteren çalışmalar vardır. SARS CoV-2 enfeksiyonu, patogenezi bakıldığında, hem mukozal hem de sistemik bulguları olan bir

hastalık olarak düşünülebilir. Sistemik bulgularla seyreden SARS CoV-2 enfeksiyonunun daha uzun süreli bir bağışıklık yanıtına yol açabileceği öngörülebilmektedir. Enfeksiyon sonrası her hastada gelişen antikor düzeyleri birbirinden farklı olabilir. FDA, COVID-19 için plazma hazırlanması için, belli antikor konsantrasyonunun üzerindeki serumların, plazma havuzuna kabul tavsiyesi yapmaktadır. Buna göre, örneğin; Roche Elecsys Anti -SARS-CoV-2 total semikantitatif/kalitatif ölçüm testiyle bakılan COI (cut-off index) >109 , Roche Elecsys Anti -SARS-CoV-2 total kantitatif ölçüm testiyle bakılan kantitatif antikorlar >132 IU/mL, Euroimmune anti-SARS-CoV-IgG semikantitatif/kalitatif testinde saptanan oran >3.5 ise, convalesan plazma havuzu için kabul edilebilecek yüksek antikor değerleri olarak belirlenmiştir. Ancak bu eşik değerlerin; koruyuculuk eşik değerleri olmadığı, plazma hazırlanması için önerilen yeterince yüksek antikor düzeyleri olduğu, akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. [CrossRef]
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species and its viruses - a statement of the Coronavirus Study Group. *Biorxiv*. 2020;1-15. [CrossRef]
3. U.S Food and Drug Administration (FDA). Elecsys Anti-SARS-CoV-2. Available from: <https://www.fda.gov/media/137605/download>. Accessed date: 16 February 2021.
4. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020 Jun 25;181(7):1489-501 e15.
5. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):437-42.
6. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, Mantus G, Linderman SL, Hudson WH, et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Rep Med*. 2020 Jun 23;1(3):100040.
7. Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Li X, et al. Profile of immunoglobulin G and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19;71(16):2255-8.
8. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020

May;581(7809):465-9.

9. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2020 Oct 8;5(52).
10. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Faliti CE, Ramirez SI, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. *bioRxiv*. 2020(10.1101/2020.11.15.383323).
11. Milani GP, Dioni L, Favero C, Cantone L, Macchi C, Delbue S, et al. Serological follow-up of SARS-CoV-2 asymptomatic subjects. *Sci Rep*. 2020 Nov 18;10(1):20048.
12. Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, van Looy B, van den Berge M, Veenemans J, et al. Differences in antibody kinetics and functionality between severe and mild severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections. *J Infect Dis*. 2020 Sep 14;222(8):1265-9.
13. Choe PG, Kang CK, Suh HJ, Jung J, Kang E, Lee SY, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 at 8 weeks postinfection in asymptomatic patients. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun 24;26(10):2484-7.
14. Petersen LR, Sami S, Vuong N, Pathela P, Weiss D, Morgenthau BM, et al. Lack of antibodies to SARS-CoV-2 in a large cohort of previously infected persons. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 4.

COVID-19'un Anti-Viral Tedavisi--Virusu Hedefleyenler

Prof. Dr. Onur URAL

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

SARS-Cov-2 virusu, 2020 yılında başlayan 21. yüzyılın ilk pandemisine neden olmaktadır. COVID-19 hastalığının tanısı, tedavisi ve korunmasında 1.5 yıl içinde önemli gelişmeler oldu. Tedavide virüsü hedefleyen ilaçlar repurposing (yeniden konumlandırma) ile acil kullanım onayı almıştır ve almaya devam etmektedir. Yeniden konumlandırılan ilaçlar öncesinde farklı endikasyonlarda kullanıldığı için, hızla Faz-2/3 çalışmalarına geçilmiştir.

SARS-CoV-2'nin yaşam siklusunu bilmek, ilaçların etki yerlerini anlamak açısından önemlidir. SARS-CoV-2 konak hücredeki ACE2 ve TMPSS-2 ile bağlanarak, konak hücreye füzyon veya endositoz yoluyla girmektedir. **SARS-CoV-2 konak hücreye bağlanma alanı çok sayıda antiviral etkili olduğu düşünülen ilaçlar, peptidler, monoklonal antikorlar ve aşılar için hedef noktasıdır.** Konak hücre içine giren virüs soyularak pozitif RNA'sını sitoplazmaya bırakır. SARS-Cov-2 RNA'sı ribozomda polipeptit zincirler oluşur. Bu peptit zincir daha sonra kendi üzerine katlanarak oluşan 3CL proteazlar tarafından parçalanır. 16 farklı Non-Strüktürel (NS) protein (RdRp, helikaz, replikaz vb) oluşur. **Proteinleri parçalayan proteaz enzimlerinin inhibisyonu antiviral ilaçlar için önemli bir hedef noktasıdır.** Peptit zincirinin parçalanması sonucu oluşan işlevsel peptitler (helikase, replikase) aracılığı ile önce pozitif zincir negatif zincire, sonrasında oluşan çok sayıda negatif zincir pozitif zincire dönüşerek virus genomunu replike eder. Bu şekilde SARS-CoV-2 viral RNA replikasyonu oluşur (Genomik ve subgenomik). Replikasyon aşamasında önemli rol oynayan NS protein olan **RNA dependent RNA polimeraz (RdRp) antiviral ilaçlar için hedef noktası konumunda olup, RdRp etkili çok sayıda ilaç çalışıldı ve çalışılmaya devam etmektedir.** Transkripsiyon aşamasında, viral subgenom transkripsiyonu sağlanır (Yapısal proteinler ve viral genom). Translasyonda viral N,M,E ve S proteinleri ER ve Golgiye yerleşir. N protein ve diğer yapısal proteinler viral genomik RNA ile birlikte paketlenir. Olgu virion ekzositozla hücre dışına çıkar.

Etki yerlerine göre antiviral ilaçlara geçmeden önce, COVID-19 tedavisinden ülkemizde yaygın olarak kullanılan ve daha sonra kullanımdan çekilen klorokin/

hidroksiklorokinden bahsetmek gerekmektedir.

Güncel in vitro/in vivo çalışmalar ve randomize kontrollü klinik çalışmalar, ayaktan veya yatan, hafif/orta/ağır seyirli COVID-19 olgularının tedavisinde hidroksiklorokinin etkili olmadığını göstermiştir. Hidroksiklorokin, aksini bildiren yeni randomize kontrollü çalışma sonuçları olmadıkça COVID-19'un asemptomatik, hafif, orta, ağır formlarının tedavisinde veya profilaksisinde kullanılmamalıdır (1,2,3,4)

İlk bölümde SARS-CoV-2 ve konak hücre etkileşimini, bağlanmayı engellemeye çalışan çok sayıda ilaç ve çalışmaları olduğunu belirtmek gerekir. Bunlardan bazıları:

Konak hücreye bağlanma aşamasında etkili ilaçlar

- **EK1C4:** SARS-Cov-2'nin membrana **füzyonunu** inhibe ediyor. **İnsan ve fare hücre kültürde toksite düşük veya yok.** Hem akciğer hem de barsak hücre kültüründe pan-korona virus **füzyon inhibitörü olarak etki** etmektedir.(5,6,7)

- **Umifenovir (Arbidol): İnfluenza** tedavisi ve profilaksisinde Çin ve Rusya'da kullanılmaktadır. Virusun konak hücre bağlanmasını inhibe eder. Oral yolla 3x200mg/gün dozunda 5-10 gün kullanılır. Çalışmalarda Hastanede kalma süresini, kısaltıyor(8). Mortaliteyi azaltıyor(9).Lopi/rito **göre viral yükü belirgin azaltıyor**(10) Favi/Arbidol karşılaştırmasında klinik iyileşmeye etkisi belirgin değil(11). **Üçlü tedavi (rIFN α 2b, Arbidol, Lopiv/Rito), ikili tedaviye göre (rIFN α 2b, Lopiv/Rito) viral yayılım ve hastanede kalma süresini kısaltmış(12). Lopiv/Rito veya Arbidol monoterapisi yatan olguların klinik düzelmesine az da olsa faydası var(13). Klinik etkinliği net olmadığından geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.**

- **Camostat mesylate:**Japonya'da Kronik pankreatitte kullanım onayı bulunmaktadır. Randomize Kontrollü çalışmada Camostat 3 x 200 mg /gün plasebo ile karşılaştırılmış. Klinik iyileşme, yoğun bakıma geçişi azaltma ve mortalite üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir

Proteaz inhibitörü (3CLPro inhibitörü) ilaçlar:

- **Lopinavir-ritonavir:** COVID-19 tedavisinde lopinavir-ritonavir etkinliği 4 RCT ile irdelenmiş. Lopinavir-ritonavir klinik iyileşme, virolojik kür, radyolojik düzelme, hastanede kalma süresi ve mortalite **açısından kontrol grubu ve diğer tedavi ajanlarına göre başarısız** bulunmuş(14). Başarısız olmasında Lopinavir-ritonavir (400mg+100mg) doz sonrası olguların %50 sinde minimum etkin konsantrasyona ulaşamadığı(15). HIV (aspartik proteaz ailesi) ve Coronavirus (Sistein proteaz ailesi) farklı proteaz enzimleri olması (16) klinik **çalışmalardaki başarısızlığın nedeni olabilir** şeklinde yorum yapılmıştır.

RNA dependent RNA polimeraz (RdRp) inhibitörü antiviral ilaçlar

- **Favipiravir:** COVID-19 tedavisindeki etkisini araştıran, 8 randomize kontrollü ve 1 randomize olmayan kontrollü çalışmada; Klinik iyileşme (5.,7. ve 14 gün), viral klirens (7.ve 14 gün), yan etki(semptom, laboratuvar), oksijen desteği, ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakıma geçiş oranı ve 28.gün mortalite irdelenmiş

Sonuç: Favipiravir COVID-19 tedavisinde klinik iyileşme, viral klirens açısından kontrol grubuna göre kısmen etkili olduğu, yan etkinin favipiravir grubunda biraz daha fazla olduğu bildirilmiş. Favipiravir grubu ile kontrol grubu arasında oksijen desteği, ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakıma geçiş oranı ve mortalite arasında anlamlı fark bildirilmemiş (17,18,19,20,21).

- **Remdesivir:** COVID-19 tedavisindeki etkileri 5 randomize kontrollü çalışmada klinik sonuçlara etkileri irdelenmiş. Klinik iyileşme, 10 günlük tedavinin kontrol grubu ve standart destek tedavi ile karşılaştırılması, 5 ve 10 günlük remdesivir tedavisinin etkinliği hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon ve ECMO ihtiyacı, mortalite üzerine etkisi irdelenmiş.

Sonuç: Klinik iyileşme üzerine orta derecede olumlu etkisi var. Hastanede kalış süresini azaltma yönünde etkisi yok. 5 günlük tedavi ve 10 günlük tedavi karşılaştırıldığında klinik iyileşme ve hastanede kalış süresi kontrol grubuna göre daha iyi, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı değil. Yan etki açısından remdesivir grubu kontrol grubu arasında fark yok 14. gün mortalitesini azaltma yönünde olumlu etkisi yok (Alt grup analizlerinde de yok). Remdesivirin COVID-19 tedavisinde kullanılmasını destekleyecek kanıtlar yeterli değil (22, 23, 24, 25, 26)

- **Ribavirin:** COVID-19 tedavisinde kombinasyonlarda kullanılmış. Sonuçta geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmış (27,28,29)

Yeni antiviral etkili ilaçlara ait faz-2/3 çalışmalarını yakından takip etmek gerekmektedir. Henüz COVID-19 profilaksisinde kullanılabilecek antiviral ilaç bulunmamaktadır. Aynı şekilde yeniden konumlandırma ile kullanılan ilaçlarla yapılan Randomize Kontrollü Çalışmalarda; klinik iyileşme, hastanede kalma süresi, viral kirens ve mortalite üzerine kısmen etkili olduğu rapor edilmekle birlikte meta-analizlerde istatistiki olarak anlamlı sonuç bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Recovery Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. N Engl J Med. 2020;383(21):2030-2040. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031652>.
2. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. N Engl J Med. 2021;384(6):497-511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264556>.
3. Recovery Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397(10274):605-612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33545096>.
4. <https://www.COVID-19treatmentguidelines.nih.gov/on/8/16/2021>
5. Xia, et al. (2020b). Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. Cell. Mol. Immunol. 17, 765–767. doi: 10.1038/s41423-020-0374-2
6. Schütz D et al. Peptide and peptide-based inhibitors of SARS-CoV-2 entry. Advanced Drug Delivery Reviews 167 (2020) 47–65
7. Zhou J et al. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.07.026>
8. Nojomi, M et al. (2020). Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. BMC Infect. Dis. 20:954.
9. Wang, Z., (2020g). Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. Clin. Infect. Dis. 71, 769–777.
10. Zhu, Z et al. (2020). Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. J. Infect. 81, E21–E23.
11. Chen, C et al. (2020). Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial.doi:

101101/2020031720037432

12. Wei, R et al. (2020). Early antiviral therapy of abidol combined with lopinavir/ritonavir and recombinant interferon a-2b for patients with COVID-19 in Zhejiang: a multicenter prospective study. *Chin. J. Clin. Infect. Dis.* 13, 9–15.
13. Li Y, et al. (2020) Efficacy and Safety of Lopinavir/ Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory .Randomized Controlled Trial.
14. Amani B et al. Lopinavir/Ritonavir for COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspCanada.org) 24, 246 - 257, 2021.
15. Alvarez JC et al. Population pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2020:1–9.
16. Li G, De E, Clercq. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019- nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:149–50.
17. Hassanipour S. Et al. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Published online 2021 May 26. doi: [10.1038/s41598-021-90551-6](https://doi.org/10.1038/s41598-021-90551-6)
18. Doi Y et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Nov 17;64(12):e01897-20.
19. Dabbous HM, Et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study *Arch Virol* 2021 Mar;166(3):949-954
20. Udwardia ZF .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 Feb;103:62-71.
21. Dodaran MS Et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia *Int Immunopharmacol* 2021 Jun;95:10752
22. Beigel JH, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813–26.
23. Pan H, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020; doi:2020.10.15. 20209817.
24. Goldman JD, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 1827–37.
25. Spinner CD, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 1048–57.
26. Wang Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395: 1569–78
27. Kasgarai HA et al. Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020;25(11);3373–78.
28. Eslami G. Et al. The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2020;75(11);3366–72,
29. Hung IFN et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet* 2020; 395: 1695-1704

COVID-19 Tedavisinde Lokal Etkili Ajanlar

Dr. Öğr. Üyesi Gamze KALIN-ÜNÜVAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), ilk kez bir solunum yolu hastalığı salgını sırasında tanımlanmıştır. Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde, ilk olarak 31 Aralık 2019'da bildirildi. Hastalık öncesinde 2019-nCoV olarak tanımlanırken daha sonra şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak anılmaya başlandı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 30 Ocak 2020'de küresel acil durum ilan edildi ve 11 Mart 2020'de ise küresel pandemi edildi.

COVID-19 başlangıçta komorbiditesi olan hastalar için risk oluşturan viral solunum yolu enfeksiyonu iken sonrasında karmaşık, multiorgan tutulumu ile seyreden heterojen bir hastalık halini almıştır. Klinik ve moleküler kriterler kullanılarak hastalığın şiddetini ve ilerlemesini ölçme açısından evreleme önemlidir. Hastalıkta uygulanan karantina önlemleri destekleyici olmakla birlikte halen uygulanan tedaviler ampiriktir. Hedefe yönelik tedaviler, hastalığın erken aşamasında başladığında umut vaat etsede, ileri aşamalarda fayda sağlamadığı düşünülmektedir. Hastalık sürecinde iki ayrı mekanizmanın birlikte seyrettiği düşünülürse de, bunlardan ilki virüsün kendi neden olduğu patojenite, ikincisi ise vücudun vermiş olduğu inflamatuvar yanıtıdır. Hastaların tedavi yönetiminde viral saldırının fazla olduğu ve konak cevabının güçlü olduğu vakaların ayrılarak karar verilmesi gerektiği düşünülmektedir. Yüksek ölüm oranları nedeniyle yoğun bakım ünitesi ve mekanik ventilasyon gerektiren kritik hastalarda COVID-19'un patofizyolojisini anlamaya, yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç duyulmaktadır. COVID-19 tedavisinde sistemik tedaviler yanında lokal etkili ajanlarda (inhale steroidler, düşük doz radyoterapi, sürfaktan, antiseptik gargaralar, Geleneksel Hint Ayurveda Tedavi Rejimi, inhale heparin) denenmiş olup yapılan çalışmalarda etkinlikleri gösterilmeye çalışılmıştır (1).

İnhale budesonid tedavisi

İnhale kortikosteroidler yaygın olarak kullanılan ucuz ve güvenli tedavilerdir. Solunum yolu epitelinde ACE-2 ve TMPRSS ekspresyonunu azalttıkları, akciğerlerdeki hedeflenen anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle COVID-19 tedavisinde önerilmiştir. Anti-inflamatuvar etkilere ek olarak, reaktif oksijen türlerinin zenginleştirilmesi yoluyla

otofajiyi aktive ederek rinovirüs enfeksiyonuna karşı in vitro bir antiviral aktivite uyguladığı gösterilmiştir. Ayrıca epitel hücrelerinde in vitro SARS-CoV-2 replikasyonunu da azaltır. Sistemik kortikosteroidlerin, muhtemelen hiperinflamatuvar durumun SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonraki hasardan sorumlu olması nedeniyle COVID-19 ile hastaneye kabul edilen hastalarda ölümleri azalttığı düşünülmektedir. Ramakrishnan ve ark.'nın yapmış olduğu STOIC çalışması açık etiketli, paralel gruplu, faz 2, randomize kontrollü bir çalışmadır. Hafif COVID-19 semptomlarının başlamasından sonraki 7 gün içinde inhale inhale budesonid tedavisi verilmiş. İnhale budesonid tedavisinin hastaneye yatış olasılığı, klinik parametreler üzerindeki etkisi ve SARS-CoV-2 viral yükü üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Sonuç olarak inhale budesonidin erken uygulamada, acil tıbbi bakıma ihtiyaç duyma olasılığını azalttığı ve erken COVID-19'dan sonra iyileşme süresini kısalttığı gösterilmiştir (2,3).

İnhale siklesonid tedavisi

Sistemik kortikosteroid tedavisi bazen spesifik tedaviler ile birlikte bulaşıcı hastalıklarda da uygulanmıştır. Son dönemlerde COVID-19 tedavisinde inhale steroid tedavileri de denenmektedir. Bunlardan biride bronşiyal astım tedavisinde kullanılan inhale siklesoniddir. İn vitro çalışmalarda SARS-CoV-2'ye karşı iyi bir anti-viral aktivite göstermektedir. Anti-inflamatuvar ve antiviral aktivitesinin, hafif ila orta dereceli COVID-19 vakalarında faydalı bir rol oynayabileceği tahmin edilmektedir. Siklesonid'in COVID-19'daki rolüne ilişkin kanıtlar, in vitro çalışmalar ile sınırlıdır. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları beklenmektedir. İn vitro çalışmalar siklesonidin anti-SARS-CoV-2 aktivitesini göstermiş olsa da, bunların COVID-19'lu hastalar için daha iyi klinik sonuçlara dönüştürülmesi gerekmektedir (4,5).

Düşük doz radyoterapi

COVID-19 pnömonisinde sitokin fırtınalarının bir aracısı olan lenfositler, iyonlaştırıcı radyasyona karşı son derece hassastır. Düşük doz radyasyon tedavisi (LD-RT), pnömoni de dahil olmak üzere enfeksiyöz süreçleri olan hastaları tedavi etmek için 20. yüzyılın

ilk yarısında kullanılmış ve iyileşme %90 bulunmuştur. Faz I klinik deneyler, LD-RT'nin COVID-19 pnömonisi olan hastalar için güvenli olduğunu ortaya koymuştur. Hess ve ark.'nın çalışmasında COVID-19 (+), hospitalize, artan oksijen ihtiyacı ve AC tutulumu olan hastalara düşük doz her iki AC'e 10-15 dk süreyle uygulanmıştır. Ortalama 7 gün süreyle takip edilen hastalarda akut toksisite gelişmemiştir. Düzeltme ortalama 35 sa içinde görülmüştür. Sonuç olarak düşük doz radyoterapi COVID-19 pnömonisinde akut toksisite olmaksızın klinik durumda radyografik konsolidasyonda hızlı iyileşmelere yol açmış ve güvenli olarak değerlendirilmiştir (6,7).

Sürfaktan tedavisi

Şiddetli COVID-19 hastalarında ciddi hipoksemileri ile nispeten korunmuş AC parankimleri arasında atipik bir ARDS tablosu karşımıza çıkmaktadır. SARS-CoV-2, ACE-2 reseptörlerine karşı duyarlı olup sürfaktan kaynağı olan tip 2 alveolar hücreler dahil olmak üzere ACE-2 eksprese eden hücrelere zarar verir. Sürfaktan azalmasıyla gaz alışverişinde azalma ve artan alveolar yüzey gerilimi ve atalektazi gelişimi görülür. Heching ve ark.'nın çalışmasında COVID-19 ilişkili ARDS gelişen bir hasta da eksojen sürfaktan tedavisi uygulanmış. Uygulama sonrası PaO₂/FiO₂ oranları gerilemiştir. Sonuç olarak sürfaktan düzeyi bakılabilesinin COVID-19 patofizyolojisini belirlemek açısından önemli olduğu, tedaviden fayda görebilecek hastaların belirlenmesi açısından da faydalı olabileceği düşünülmüştür (8).

Antiseptik ile Gargara

SARS-CoV-2'nin insandan insana bulaşması, damlacık veya temas yoluyla gerçekleştiği bilinmektedir. Çalışmalarda, SARS-CoV-2 oranı tükürükte nazofaringeal sürüntülerden kısmen daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Enfekte bireylerin tükürüğündeki SARS-CoV-2 RNA'sının 4 °C'de, oda sıcaklığında (~19°C) ve 30°C'de uzun süre stabil olduğu kontamine nesnelere doğrudan veya dolaylı temas ile COVID-19 bulaşma riski olduğu bilinmektedir. Antiseptik ile ağız çalkalama uygulaması, oral kavite prosedürleri öncesi bir enfeksiyon kontrol önlemi olarak kabul edilmektedir. Seneviratne ve ark.'nın çalışmasında, sınırlamalar dahilinde, analiz edilen örnek sayısına bakarak, ağız çalkalamanın COVID-19 bulaşını azaltmaya yönelik işlem öncesi uygulamada yararlı olabileceği düşünülmüştür (9,10,11).

Geleneksel hint ayurveda tedavi rejimi

COVID-19 enfeksiyonunda kuluçka ve hastalık ilerleme periyodlarının tanınmasının zor olduğu asemptomatik hastalarda viral yayılma önemlidir.

İyileşme süresini kısaltabilecek ve toplumda bulaşma riskini azaltabilecek yeni tedavi veya müdahaleler ile küresel tıbbi sistemdeki mevcut yükün önemli ölçüde azaltılabileceği düşünülmektedir. Ayurveda geleksel tedavisi ilk olarak Hindistan'da Chikungunya Salgını salgınına karşı etkili bulunmuştur. Yapılan klinik çalışmalarda, Ayurvedik tedavi rejimlerinin virolojik temizlenmeyi hızlandırabildiği, daha hızlı iyileşmeye yardımcı olabileceği, viral yayılma riskini azaltılabileceği ve inflamasyon belirteçlerini düşürebileceği ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu şiddetini azaltılabileceği gösterilmiştir (12).

Nebulize heparin tedavisi

COVID-19 ile ilişkili akciğer hasarı yaygın alveoler hasar, hiper inflamasyon, koagülopati, hiyalin membranlar ve mikrovasküler tromboz ile karakterizedir. Çok merkezli, randomize, açık etiketli bir çalışmada şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan mekanik ventilatörde takipli hastaların alındığı bir çalışmada standart tedavilere ek olarak nebulize UFH 10 gün süreyle uygulanmıştır. Hipotez, nebulize heparinin 28. günde invaziv ventilasyondan ayrılma süresini azaltacağı yönünde oluşturulmuş. Ancak çalışmanın verileri henüz yayınlanmamıştır (13).

Sonuç olarak COVID-19 tedavisinde lokal etkili ajanların uygun hastalarda, erken dönemde önerilen diğer sistemik etkili tedaviler ile eş zamanlı kullanıldığı takdirde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Cordon-Cardo C, Pujadas E, Wajnberg A, Sebra R, Patel G, Firpo-Betancourt A, et al. COVID-19: Staging of a New Disease. *Cancer Cell*. 2020 Nov 9;38(5):594-597.
2. Ramakrishnan S et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021
3. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021 Aug 10:S0140-6736(21)01744-X.
4. Deokar K, Agarwal M, Dutt N, Chauhan N, Niwas R, Shadrach BJ, et al. A review of Ciclesonide in COVID-19. Still a long way to go. *Adv Respir Med*. 2021;89(1):79-81.
5. Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J Infect Chemother*. 2020 Jun;26(6):625-632.
6. Prasanna PG, Woloschak GE, DiCarlo AL, Buchsbaum JC, Schae D, Chakravarti A, et al. Low-Dose Radiation

Therapy (LDRT) for COVID-19: Benefits or Risks? *Radiat Res.* 2020 Nov 10;194(5):452-464.

7. Hess CB, Buchwald ZS, Stokes W, Nasti TH, Switchenko JM, Weinberg BD, et al. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia: Planned day 7 interim analysis of a registered clinical trial. *Cancer.* 2020 Dec 1;126(23):5109-5113.
8. Heching M, Lev S, Shitenberg D, Dicker D, Kramer MR. Surfactant for the Treatment of ARDS in a Patient With COVID-19. *Chest.* 2021 Jul;160(1):e9-e12.
9. To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):841-843.
10. Seneviratne CJ, Balan P, Ko KKK, Udawatte NS, Lai D, Ng DHL, et al. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. *Infection.* 2021 Apr;49(2):305-311.
11. Huang YH, Huang JT. Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021 Jul;93(7):4370-4373.
12. Devpura G, Tomar BS, Nathiya D, Sharma A, Bhandari D, Haldar S, et al. Randomized placebo-controlled pilot clinical trial on the efficacy of ayurvedic treatment regime on COVID-19 positive patients. *Phytomedicine.* 2021 Apr;84:153494.
13. Van Haren FMP, Page C, Laffey JG, Artigas A, Camp-rubi-Rimblas M, Nunes Q, et al. Nebulised heparin as a treatment for COVID-19: scientific rationale and a call for randomised evidence. *Crit Care.* 2020 Jul 22;24(1):454.

COVID-19 Tedavisinde Anti-İnflamatuar Ajanlar

Doç. Dr. Elif TÜKENMEZ-TİGEN

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ciddi COVID-19 sistemik inflamatuvar cevap oluşturmakta ve bu inflamasyon akciğerlerde ciddi hasara ve organ yetmezliğine neden olmaktadır. Kortikosteroidlerin güçlü bir anti-inflamatuar olarak bu yanıtı azaltacağı düşünülmekte ve çalışmalarla desteklenmektedir. Middle East respiratory syndrome [MERS] ve severe acute respiratory syndrome [SARS] enfeksiyonları tedavisinde steroidleri viral klirensin gecikmesine neden olduğu gösterilmiş, ciddi influenza pnömonisinde steroid kullanımının klinik kötüleşmeye ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir (1, 2). Steroidler acute respiratory distress syndrome (ARDS) tedavisinde ölüm ve mekanik ventilasyon süresini azalttığı gösterilmiştir (3, 4). Ciddi Covid-19 seyrinde steroidlerin etkisinin araştırıldığı RECOVERY çalışmasında 2104 hastaya 6 mg/gün dozunda 10 gün deksametazon verilmiş, Oksijen tedavisi gerektiren, özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda deksametazon tedavisi ile 28 günlük mortalite ve hastanede kalış sürelerinde anlamlı azalma olduğunu gösterilmiştir. Oksijen tedavisi almayan hastalarda ise gerek mortalite gerekse de hastanede kalış süreleri üzerine olumlu bir etki saptanmamış ve olası yan etkilerden dolayı önerilmemiştir (5). Yüksek ve düşük doz steroid tedavilerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada yüksek doz MTP verilen hastalarda düşük doz deksametazon verilen hastalar göre YBU yatış oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (REF). COVID-19 seyrinde inhale steroidlerin yerine dair yapılmış bir başka çalışmada ayaktan COVID-19 geçiren hafif seyirli olgulara inhale budesonid 2x800 microgram/gün olarak verildiğinde hastaneye başvuru oranlarında budesonid almayanlara göre anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (6).

Anti-inflamatuar etkisi olan ve çalışma aşamasındaki diğer ajanlar arasında kolşisin, artesunat, fluvoksamin, quercetin bulunmaktadır. Kolşisin gut, perikardit ve ailesel akdeniz ateşi hastalığında kullanılan kardiyovasküler olayları azaltan bir ajandır. Nötrofillerin kemotaksisini azaltarak inflamazom sinyalini inhibe ederek sitokin salınımını baskılamaktadır. IL-1 üretimini

baskılamaktadır. Colcorona çalışmasında ayaktan 4488 hasta izleme alınmış ve 2235 hastaya (en az 1 risk faktörü (≥ 70 yaş, BMI ≥ 30 , DM, kontrolsüz HT, KOAH, KAH, ateş $\geq 38.4^{\circ}\text{C}$ son 48 saatte, dispne, sitopeni, lenfopeni)) 3 gün 2x0.5 mg ve 27 gün 1x0.5 mg kolşisin verilmiştir. Kolşisinin ölüm ve hastaneye yatış üzerinde olumlu bir etkisi gösterilmemiştir. Ancak PCR pozitif olan subgrup analizinde kompozit ölüm ve hastaneye azalma gösterilmiştir (7). Recovery çalışmasında hastaların %21'ine kolşisin verilmiş taburculuk, MV ihtiyacı ve ölüm üzerine etkisi değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yan etkiler açısından akut böbrek hasarı ve rabdomiyoliz bir vakada tespit edilmiştir (5). Grecco çalışmasında 16 merkezden 105 hastada kolşisinin kardiyak ve inflamatuvar belirteçler üzerine etkisi değerlendirilmiş. Belirteçler üzerinde anlamlı bir etki saptanmazken 10. günde kümülatif komplikasyonsuz sağ-kalım anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (8). Artesunat bir diğer anti-inflamatuar ajan anti-malarya bir ajan olarak kullanılmaktadır. Invitro olarak artesunatın SARS-CoV-2 virüsüne inhibitör etkisi değerlendirilmiş. Özellikle virüsün hücreye girişi sonrasında artesunatın etkisinin devam ettiği gösterilmiştir (9). Fluvoksamin serotonin geri alım inhibitörü olan bir antidepresandır. Anti-inflamatuar etkisi olduğu düşünülerek yapılmış çalışmalarda COVID'in kötü gidişini önlediği fakat daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (10). Quercetin bir flavoid türevidir olup sebze ve meyvelerde bulunmaktadır. Antioksidan, anti-inflamatuar ve immun sistem düzenleyici etkisi mevcut olup kardiyak ve nöroprotektif bir ajandır. Proinflamatuvar sitokinler, NLRP3, Th17 üzerinden inflamatuvar kaskadı baskılayıcı olabileceği düşünülmektedir (11). Statinlerin de COVID-19 seyrinde anti-inflamatuar etki gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur.

Yüksek doz/pulse steroid kullanımına dair veri varmı?

Altı mg/gün deksametazon tedavisinin oksijen ihtiyacı gelişen COVID-19 hastalarına başlanması önerilmektedir. Bununla beraber pulse steroid tedavisinin etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda mevcuttur. İspanya'da yapılmış bir çalışmada laboratuvar parametreleri ile sitokin fırtınası bulguları (IL-6>40 pg/ml ve/veya belirtilenlerden en az 2 tanesi: CRP ≥100 mg/L, D-dimer ≥1000 ng/ml, ferritin ≥500 ng/ml ve LDH ≥300 U/L) olan 64 hastaya, 2-5 gün 30 mg deksametazon veya 125 mg MTP verildiğinde mortalitede %14 azalma olduğu bildirilmiştir (12). Bir başka tek merkezli, retrospektif çalışmada steroid dozları karşılaştırılmış (pulse steroid ile 1 mg/kg/gün steroid) ve iki grup arasında mortalite farkı saptanmamıştır (13). İran'da yapılmış bir başka randomize, kontrollü çalışmada 34 hastaya 3 gün 250 mg/gün MTP 28 hastaya standart bakım verilmiş. Klinik iyileşme MTP kolunda %94, diğer kolda %57; mortalite MTP kolunda %6 diğer kolda %42 olarak anlamlı bulunmuş (14).

Kaynaklar

1. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-67.
2. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343.
3. Mammen MJ, Aryal K, Alhazzani W, Alexander PE. Corticosteroids for patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):276-86.
4. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020;48(6):e440-e69.
5. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
6. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):763-72.
7. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-

bo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(8):924-32.

8. Sethuramalingam S, Maiti R, Hota D, Srinivasan A. Effect of Colchicine in Reducing Inflammatory Biomarkers and Cardiovascular Risk in Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Clinical Trials. *Am J Ther.* 2021.
9. Zhou Y, Gilmore K, Ramirez S, Settels E, Gammeltoft KA, Pham LV, et al. In vitro efficacy of artemisinin-based treatments against SARS-CoV-2. *Sci Rep.* 2021;11(1):14571.
10. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(22):2292-300.
11. Saeedi-Boroujeni A, Mahmoudian-Sani MR. Anti-inflammatory potential of Quercetin in COVID-19 treatment. *J Inflamm (Lond).* 2021;18(1):3.
12. Lopez Zuniga, 2021, High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response
13. Fernandez-Cruz, 2020, A Retrospective Controlled Cohort Study of the Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-CoV-2 Infection Mortality
14. Edalatfad M, Akhtari M, Salehi M, et al. (Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J.* 2020 Sep 17;2002808.

Anti-Koagulan Tedaviler

Doç. Dr. Filiz PEHLİVANOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

2019 koronavirüs hastalığı çok çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabilmektedir. Çoğu hasta hafif semptomlarla ayakta hastalığı geçirirken bazı hastalarda pnömoni, ARDS tablosu, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gelişebilmektedir. Şiddetli COVID-19'un patogenezi ilişkin ipuçları, enfekte hastalarda gözlenen sistemik inflamasyon ve gelişen tromboza bağlı olabilir. Şiddetli COVID-19'un, koronavirüs enfeksiyonunun endotel hücrelerini aktive ettiği, ekzositozu tetiklediği, mikrovasküler inflamasyon ve tromboza neden olan hızlı bir vasküler yanıt olan mikrovasküler bir hastalık olduğu düşünülmektedir (1).

Çalışmalar COVID-19 hastalarında değişen oranlarda venöz tromboembolizm (VTE) insidansında artış olduğunu bildirmektedir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarında yapılan çalışmaların bir meta-analizi, genel VTE prevalansının %14,1 olduğunu göstermiştir (2).

Bu hastalarda tromboza yol açan mekanizmaların patogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Genellikle Virchow üçlüsü olarak adlandırılan venöz tromboembolizmin patogenezi tanımlayan teorisinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (3).

Virchow üçlüsü:

- Kan akışındaki değişiklikler (staz)
- Vasküler endotel hasarı
- Kanın bileşenlerindeki değişiklikler (kalıtsal veya edinilmiş artmış pıhtılaşma durumu)

Şiddetli COVID-19 hastalarında dolaşımdaki protrombotik faktörlerde birtakım değişiklikler bildirilmiştir (4). Bunlar:

- Yüksek faktör VIII
- Yüksek fibrinojen
- Dolaşan protrombotik mikropartiküller
- Nötrofil hücre dışı tuzaklar (NETs)
- Hiperviskozite

Hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösteren çok yüksek D-dimer seviyeleri gözlemlenmiştir; D-dimer, plazmin tarafından arttırılmış trombin oluşumunu ve fibrin çözünmesini gösteren çapraz bağlı fibrinin bir bozunma ürünüdür. Bununla birlikte, yüksek D-dimer seviyeleri, bir dizi enfeksiyöz ve enflamatuar hastalığı olan hastada yaygındır. Benzer şekilde, aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) uzatabilen antifosfolipid antikoru viral enfeksiyonlarda yaygındır, ancak bunlar genellikle geçicidir ve her zaman artmış tromboz riski anlamına gelmez (3).

COVID-19 hastalarında arteriyel tromboz olayları da rapor edilmiştir. Bunun için risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, Hispanik etnik köken, koroner arter hastalığı öyküsü ve başvuruda D-dimer >230 ng/mL olmasıdır. Arteriyel trombotik olaylar artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Laboratuvar testleri

Genel bir yaklaşım olarak COVID-19 ile yatan hastalarda rutin olarak aşağıdaki testler istenir:

- Trombosit sayımı dahil tam kan sayımı
- Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)
- Fibrinojen
- D-dimer

Test tekrarları için hastanın kliniği ve ilk test sonuçlarındaki anormalliklere göre karar vermek gerekir. D-dimer ölçümü hastalık şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olmaktır. D-dimer'in sık (günlük) ölçümü genellikle hiper pıhtılaşma ile ilgili karar vermeyi yönlendirmek için gerekli değildir.

Hastalarda tespit edilen yaygın laboratuvar bulguları şunları içerir:

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

Klinik endikasyon olmadığında anormal pıhtılaşma sonuçları için müdahale etmek gerekmez. Bununla birlikte artan D-dimer, özellikle birkaç kat artarsa, kötü prognoz ile ilişkilidir.

Ayaktan hastalar için rutin pıhtılaşma testi gerekli değildir. Muayenede anormal semptom veya bulguların değerlendirilmesi yatan hastalar gibi olmalıdır.

Ek Testler

Derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE) değerlendirmesi zor olabilir. Çünkü PE semptomları COVID-19 ile örtüşür ve görüntüleme yapmak mümkün olmayabilir. Bu olayların yüksek sıklığı ve birçok bireyde ek venöz tromboembolizm risk faktörlerinin varlığı göz önüne alındığında, DVT veya PE'nin değerlendirilmesinde veya teşhisi için daha şüpheli olunmalıdır (3).

TEDAVİ (5)

Kronik Antikoagülan ve Antitrombosit Tedavisi

- Altta yatan hastalıkları için antikoagülan veya antitrombosit tedavi alan hastalar, COVID-19 teşhisi alırlarsa bu ilaçlara devam etmelidir (**AIII**)

Venöz Tromboembolizm Profilaksisi

- Hastanede yatmayan COVID-19 hastaları için, VTE veya arteriyel trombozun önlenmesi için antikoagülanlar ve antitrombosit tedavi, hastanın tedavi için başka endikasyonları yoksa veya bir klinik araştırmaya katılmadığı sürece başlatılmalıdır (**AIII**)
- COVID-19'lu hastanede yatan hamile olmayan yetişkinler profilaktik doz antikoagülasyon almazdır (**AIII**). Antikoagülan veya antitrombosit tedavi, COVID-19 olmayan hastalarda olağan bakım standardının dışında arteriyel trombozu önlemek için kullanılmamalıdır.
- Klinik bir araştırma dışında hastanede yatan COVID-19 hastalarında VTE profilaksisi için trombolitiklerin kullanımını veya profilaktik antikoagülasyon dozundan daha yüksek dozları tavsiye etmek için şu anda lehte veya aleyhte yeterli kanıt yoktur.
- Hastanede yatan COVID-19 hastaları, VTE profilaksisi (**AIII**) sırasında rutin olarak hastaneden ta-

burcu edilmemelidir. Hastaneden taburcu olduktan sonra uzatılmış VTE profilaksisi için, COVID-19 olmayan hastalara yönelik protokollere göre kanama riski düşük ve VTE riski yüksek olan hastalar için FDA onaylı bir rejimle devam eden antikoagülasyon düşünülebilir (BI)

Hamilelik ve Emzirme Döneminde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

- Hamilelik sırasında COVID-19 tanısından önce antitrombotik tedavi reçete edilirse, bu tedaviye devam edilmelidir (**AIII**)
- Şiddetli COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hamile hastalar için, kontrendike olmadıkça profilaktik doz antikoagülasyon önerilir (**BIII**)
- Gebe olmayan hastalarda olduğu gibi, hastaneden taburcu olduktan sonra, VTE profilaksisi önerilmez (**AIII**). Gebe veya doğum sonrası hastada taburcu olduktan sonra VTE profilaksisine devam etme kararları, eşlik eden VTE risk faktörleri göz önünde bulundurularak hasta bazında karar verilir.
- Fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve varfarin anne sütünde birikir ve yenidoğanda antikoagülan etki oluşturmaz; bu nedenle, VTE profilaksisi veya tedavisi gerektiren COVID-19 olan veya olmayan emziren bireyler tarafından kullanılabilirler (**AIII**). Buna karşılık, gebelik sırasında doğrudan etkili oral antikoagülanların kullanımı, güvenlik verilerinin olmaması nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir (**AIII**).

COVID-19 Hastaları İçin Antikoagülan veya Antitrombosit İlaç Seçimi

- Antikoagülan veya antitrombosit tedavi kullanıldığında, diğer eşzamanlı ilaçlarla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri düşünülmelidir (**AIII**)
- Hastanede yatan kritik hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin veya fraksiyone olmayan heparin, oral antikoagülanlara göre tercih edilir. Çünkü iki tip heparin de daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir, intravenöz veya subkutan olarak uygulanabilir ve daha az ilaç-ilaç etkileşimine sahiptir (**AIII**).

Ayakta Tedavi Edilen COVID-19 Hastaları

- Hastanede yatmayan COVID-19 hastalarında, VTE veya arteriyel trombozun önlenmesi için antikoagülanlar ve antitrombosit tedavi, hasta başka tedavi endikasyonları yoksa veya bir klinik araştırmaya katılmadıkça başlatılmamalıdır (**AIII**)

COVID-19 ile Hastanede Yatan Hastalar

- Hastanede yatan COVID-19 hastalarına kontrendike olmadıkça (örn. bir hastada aktif kanama veya şiddetli trombositopeni vs) profilaktik doz antikoagülasyon reçete edilmelidir **(AIII)**
- COVID-19 olmayanlar için, standart bakım dışında arteriyel trombozu önlemek için antikoagülan veya antitrombosit tedavi kullanılmamalıdır **(AIII)**
- Görüntüleme mümkün olmadığında, tromboembolik olay yaşayan veya tromboembolik hastalığı olduğundan yüksek oranda şüphelenilen COVID-19 hastaları, COVID-19 olmayan hastalara yönelik bakım standardına göre terapötik dozlarda antikoagülan tedavi ile yönetilmelidir **(AIII)**

Hastaneden Taburcu Olan COVID-19 Hastaları

- COVID-19 hastalarına hastaneden taburcu olduktan sonra VTE profilaksisi **önerilmemektedir (AIII)**
- COVID-19 hastaları için taburculuk sonrası VTE profilaksisinin kullanılmasına ilişkin herhangi bir karar için, azalan hareketlilik, kanama riskleri ve fizibilite dahil olmak üzere hastanın bireysel VTE risk faktörleri dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation*. 2020 Oct 27;142(17):1609-1611. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877231; PMCID: PMC7580651.
2. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Sep 25;4(7):1178–91. doi: 10.1002/rth2.12439. Epub ahead of print. PMID: 33043231; PMCID: PMC7537137.
3. <https://www.uptodate.com/contents/COVID-19-hypercoagulability>, Ağustos 2021
4. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia?. *Lancet*. 2020;395(10239):1758-1759. doi:10.1016/S0140-6736(20)31209-5
5. <https://www.COVID-19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/> 11.02.2021

mRNA ve Protein Temelli Aşılar-Etkinlik/İstenmeyen Etkiler

Prof. Dr. Ali ACAR

Atılım Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Mesajcı RNA (mRNA) aşılarından Pfizer-BioNTech aşısı, FDA (Food and Drug Administration) tarafından Aralık 2020'de onaylanmış ilk COVID-19 aşısıdır. Bunu takiben Moderna COVID-19 aşısı onay almış olup, bu iki aşı Dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Pfizer-BioNTech mRNA aşısı (BNT162b2) SARS-CoV-2 spike proteini kodlayan modifiye mRNA içermektedir. mRNA molekülü lipit nanopartikül ile kaplıdır. Vücuda verildikten sonra lipit nanopartikülden ayrılan mRNA hücre sitoplazmasında translasyona uğrayarak Spike protein sentezi gerçekleşir. Aşı, 3 hafta arayla iki doz şeklinde kas içerisine uygulanmaktadır. İmmünojenitesi ve güvenliğini değerlendirilen faz-1 klinik çalışmasında, SARS-Cov-2'ye karşı nötralizan antikor ve güçlü spesifik T hücre yanıtı geliştirdiği gösterilmiştir. Faz-3 çalışması 16 yaş ve üzeri 43 448 gönüllü üzerinde yapılmış olup, COVID-19 enfeksiyonuna karşı %95 aşı etkinliği saptanmıştır. Güvenlik değerlendirmesinde, baş ağrısı, yorgunluk ve aşı yerinde hafif-orta şiddette ağrı gibi geçici yan etkiler görülmüştür.

Pfizer-BioNTech mRNA aşısının gerçek yaşam verileri Faz-3 çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak aşının yüksek etkinlik gösterdiğini desteklemektedir. İsrail'de 1178597 COVID-19 enfeksiyonu hasta grubunda yapılan vaka-kontrol çalışmasında; SARS-Cov-2 enfeksiyonuna karşı etkinliğinin %90, semptomatik COVID-19 enfeksiyonuna karşı ise %94 olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada, obezite hastalarında etkinliğin %88, immünosüpresiflerde %70, diyabetlilerde %82, hipertansiflerde %82 ve kanser hastalarında %83,7 olarak genel popülasyona göre daha düşük olmakla birlikte aynı hasta gruplarında semptomatik enfeksiyonu önlemede etkinliği azda olsa daha yüksektir. Kronik hatalığı olanlarda aşı etkinliğindeki bu düşüş özellikle 65 yaş üzerindeki immünosüpresif hasta popülasyonunda %52 oranıyla çok belirgindir. Bir başka geniş serili bir çalışmada, 154 648 COVID-19 enfeksiyonlu [109876 (%71) aşısız 6266 (%3i1) aşılı] hasta değerlendirilmiş, aşının asemptomatik enfeksiyonu %90,1, semptomatik enfeksiyonu %97, hastaneye yatışı %97,2, şiddetli enfeksiyonu %97,5 ve mortaliteyi %96,7 oranlarında önleme etkinliği olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, aşı etkinliğinin 6 ay sonra %84'e

düştüğü ancak şiddetli hastalığa karşı %97 oranında etkinliğin devam ettiği bildirilmiştir. CDC'nin yaptığı bir çalışmada, aşı etkinliğinin %91,7'den %79,8'e gerilediği belirtilmektedir. Bu sonuçlara bakılınca 3. doz aşının değerlendirmeye alınmasının gerekli olabileceği öngörülmektedir.

Pfizer aşısı alfa ve beta varyantlarına karşı etkinliğini korumaktadır. Delta varyantına karşı ise semptomatik hastalığı önlemede %88, hastaneye yatışları önlemede %90 etkinlik gösterdiği açıklanmıştır. Ancak, İsrail'de ulusal verilerin değerlendirildiği yakın zamanlı bir çalışmada, aşının şiddetli hastalığı önlemede %90, enfeksiyona karşı ise %39 etkin gösterdiği rapor edilmiştir.

İmmünosüpresif hastalarda aşı etkinliğinde azalma olması nedeni ile bu grup hastalarda 3. doz aşı önerilmektedir. İkinci doz aşından 4 hafta sonra 3. doz aşı yapılabilir. Diğer aşılarla birlikte uygulanmasında herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Pfizer-BioNTech aşısının 16 yaş ve üzerine onayı ve 12 yaş üzerindeki acil kullanım izni mevcuttur. Halen 5-11 yaş gurubundakiler üzerinde yapılan çalışmalar devam etmek olup aşının çocuk yaş gurubunda da uygulanmaya başlanması beklenmektedir.

mRNA aşıları sonrasında, özellikle ikinci doz aşından sonra, genç yetişkinlerde görülen miyokardit vakalarının aşıyla ilişkisi kurulmuştur. Ancak bu yan etki 12,6/1000000 gibi çok düşük oranda görülmekte olup hafif seyirli ve anti-inflamatuvar tedaviye yanıt vermektedir. COVID-19 enfeksiyonunun neden olacağı olası kötücül sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, aşının potansiyel faydaları kıyaslanamayacak kadar ağır basmakta olup yaygın olarak kullanılmaya devam etmeli ve tavsiye edilmelidir.

Moderna mRNA aşısı (mRNA-1273) lipit partikülle kaplı tam uzunlukta Spike protein kodlayan diğer bir mRNA aşısıdır. Dört hafta arayla iki doz olarak IM uygulanmaktadır. 18 yaş ve üzerindeki gönüllülerde yürütülen etkinlik ve güvenlik ruhsat çalışmasında COVID-19 enfeksiyonuna karşı %90,4 etkinlik bildirilmiştir. Bu etkinlik 65 yaş üzerinde %86,4'e düşmektedir. Gerçek yaşam verilerine göre aşı etkinliği %90'dır. CDC tarafından yapılan çalışmada

mRNA aşılarının etkinliğinin zaman içerisinde gerilediği bildirilmekte olup booster dozun önerilmesi söz konusu olabilir. Delta varyantına karşı etkinliği orijinal virüse olan etkinliğin iki katı kadar düşüktür.

Kaynaklar

1. Nanduri S, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021. *Weekly / August 27, 2021 / 70(34);1163-1166.*
2. Eric J Haas, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet 2021; 397: 1819–29*
3. Noa Dagan, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med 2021; 384:1412-1423*
4. Jamie Lopez Bernal, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med 2021; 385:585-594.*
5. 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;384:403-416.*
6. Israel A, Merzon E, Schäffer AA, et al. Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection in a large cohort. August 5, 2021

COVID-19 Hastalarında Diğer Nozokomiyal İnfeksiyonlar

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin BİLGİN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Tüm dünya, *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2'nin* (SARS-CoV-2) neden olduğu *coronavirus disease 2019* (COVID-19) pandemisinin sağlık sistemlerine getirdiği fazladan yükü taşımaya çalışmaktadır. Hasta bakımının, özellikle pandemi olması durumunda, ne kadar karmaşık bir süreç olduğu bir kere daha görülmüştür. COVID-19 hastalarında tanı anında eşlik eden infeksiyon (ko-infeksiyon) oranlarının beklenenden daha düşük olduğu (%0.6-6.7) birkaç meta-analizde rapor edilmiştir. Buna karşılık hastane yatışından 48-72 saat sonra gelişen sekonder veya nozokomiyal infeksiyonların ise %9.6-18.9 arasında değişebildiği bu oranın yatışı uzayan ve mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda daha da arttığı görülmüştür. Nozokomiyal infeksiyon gelişmesinin mortalite ve morbiditeyi de artırdığı gözlemlenmiştir (1,2). COVID-19 hastalarında nozokomiyal infeksiyonlarda ele alabileceğimiz önemli başlıkları şu şekilde sıralayabiliriz: 1) El hijyeni ve eldiven kullanımı 2) Nozokomiyal infeksiyon oranları 3) Çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar ve 4) Antibiyotik kullanımı

COVID-19 ile el hijyeni uyum oranları nasıl etkilendi ?

El hijyeni (EH) endikasyonlarına uyum, hastalar arası çapraz bulaşı engelleyen en temel önlemlerdendir. Nozokomiyal infeksiyon oranlarının düşürülmesinde el hijyeni uyumunun izlenmesi ve iyileştirilmesi önerilmektedir. COVID-19 bulaşının toplumda ve hastanelerde önlenmesinde el hijyeni kılavuzlarda önerilmektedir. COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde sağlık çalışanlarında EH uyumunu araştıran çalışmalar yapılmıştır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada pandemi öncesi ve sonrasındaki dönemlerdeki EH uyumu karşılaştırılmıştır. COVID-19 öncesi dönemde geri bildirim ve eğitim ile bir müdahale gerçekleştirilmiştir. Müdahale ile EH uyumunda artış görülsede müdahaleden 6 ay sonra EH uyumu eski haline geri dönmüştür. Pandemi sonrasında tekrar ölçüm yapan yazarlar hasta sonrası EH uyumunda anlamlı olmayan bir artış görseler de, hasta öncesi EH uyumunun düştüğünü gözlemlemiştir. Sanıldığı gibi aksine COVID-19 ile EH uyumunda iyileşme görülemediği (3). Benzer bir çalışmayı Huang ve ark. Fransa'da gerçekleştirmiştir. Otomatize sistem ile

EH uyumunu COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde karşılaştırılmıştır. Pandeminin erken dönemlerinde hasta odasında giriş sırasında EH uyumu %3.4'lük bir artış gösterse de bu ilerleyen dönemlerde sürdürülemediği. Hasta odasından çıkışta EH uyumunda ise ilk dönemde %13.7'lik bir artış saptanmıştır ancak bu iyileşme de sürdürülemediği (4). Moore ve ark. ise benzer şekilde pandeminin ilk dalgasından sonra EH uyumunun arttığını ancak ikinci dalga döneminde EH uyumunun giderek azaldığını rapor etmişlerdir. Meda ve ark. COVID-19 hastalarına bakım vermeye başlayan bir yoğun bakımda, tüm hastaların temas izolasyonuna alınması ile sağlık çalışanlarında kendini koruma içgüdüsünü ile ünitede EH uyumunun düştüğünü görmüşlerdir. Başka bir tek merkezli çalışmada, 2015-2019 ve 2020 yıllarındaki EH gözlemleri karşılaştırılmış. COVID 19 sonrasında genel olarak hastanede beklenenin aksine EH uyumunda artma olmazken, sadece yoğun bakım ünitelerinde EH uyumunda %57'den %73'e önemli bir artış gözlenmiştir. Bunu da yoğun bakım ünitesine personel ve ekipman açısından daha fazla destek verilmesi ile açıklamışlardır (5).

Bahsedilen çalışmaların çoğu tek merkezli ve gözlemsel çalışmalar olsa da verdikleri mesajlar benzerdir. Pandeminin erken dönemlerinde sağlık çalışanlarının EH uyumunda geçici bir artış olmuş ancak bu sürdürülemediği. Bunun potansiyel sebepleri; hastalar arasında eldiven değiştirilmemesi, çalışan sayısının yetersiz olması ve el hijyeni endikasyonları yerine kendini koruma içgüdüğü ile EH uygulamalarının yapılması olabilir. Bu nedenle EH gözlemlerinin sürekli yapılması ve çalışanlara geri bildirim verilmesi COVID-19 hastalarındaki nozokomiyal infeksiyonları önlemede gerekli olduğu söylenebilir.

Ventilatörle ilişkili pnömoni:

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) tanımlarının standart olmaması, COVID-19 öncesinde de, tanıyı güçleştiriyordu. SARS-CoV-2 pnömonisi olan bir hastada benzer klinik ve radyolojik bulgular zaten var olduğu için VİP tanısı koymanın zor olduğunu ve COVID-19 hastalarındaki VİP oranlarının rapor edilenden daha fazla olabileceğini tartışan çalışmalar vardır (6,7). Bu kısıtlılıklara rağmen yapılan meta-

analizlerde COVID-19 hastalarında VİP gelişme riskinin COVID-19 olmayan hastalara göre yaklaşık üç kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Sağlık sisteminin çok fazla yüklenmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun düşük olması bu risk artışını açıklayabilir. İnfluenza pandemisi ve COVID-19 pandemisi karşılaştırıldığında, VİP riskinin COVID-19 hastalarında influenzaya göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu da enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanında, hastaların daha uzun süre mekanik ventilatörde kalması, mikro-makro trombozlar, lenfopeni ve steroid tedavisinin kullanılmasının da VİP riskindeki artışa katkı sağladığını düşündürmektedir. Bir diğer gözlemlenen farklılık ise COVID-19 pnömonisinin influenzaya göre daha fazla sekonder kan dolaşım yolu enfeksiyonuna yol açmasıdır (8).

Kateter ile ilişkili kan dolaşımı yolu enfeksiyonları:

COVID-19 öncesi ve sonrası dönemi nozokomiyal enfeksiyonlara karşındankarşılaştırmakistersek, objektif tanı kriterleri olması nedeniyle, kateter ile ilişkili kan dolaşımı yolu enfeksiyonlarına (KİKDİ) bakmak iyi bir fikir olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan çok merkezli bir çalışmada yazarlar COVID-19 öncesi 12 ay ve COVID-19 sonrası 6 ayı KİKDİ hızları açısından karşılaştırmıştır. COVID-19 sonrasında KİKDİ hızında yaklaşık %50 anlamlı artış olduğu ve COVID-19 prevalansı arttıkça KİKDİ hızının da doğru orantılı olarak arttığı bulunmuştur. Aynı çalışmada ise kateter ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonu görülme sıklığında farklılık görülmemiştir. Mikrobiyolojik olarak da KİKDİ'da gram pozitif mikroorganizmaların görülme sıklığında %80 artış izlenmiştir.

Burada etkili olabilecek faktörleri şu şekilde sıralamışlardır:

1. Sağlık çalışanlarının kendilerini korumak için enfeksiyon kontrol önlemlerini değiştirmeleri, eksik uygulamaları,
2. Ağır hasta oranının artması,
3. Ünlversal dekolonizasyon uygulamasının aksaması,
4. Rutin damar yolu değerlendirme vizitinin atlanması,
5. Kateter ve damar yolu kullanımında aseptik tekniğe uyumun azalması,
6. Sağlık çalışanı başına düşen hasta sayısının artmasıdır (9).

Bunun yanında yapılan başka bir sistematik derlemede kan dolaşım yolu enfeksiyonlarının arttığı ve *C. difficile* enfeksiyonlarının düştüğü görülmüştür. Singapur'da yapılan bir çalışmada ise KİKDİ hızlarında

COVID-19 öncesine göre anlamlı azalma gözlenmiştir. Yazarlar bu sonucu ülkenin daha önce yaşadığı SARS pandemisinden dolayı tecrübeli olduğu ve sağlık sisteminin bu pandemide de iyi işlemesine bağlamışlardır (10). Tüm bunların yanında çoğu sağlık sisteminde düzenli yapılan nozokomiyal enfeksiyon surveyansının pandemi ile bazı ülkelerde zorunluluktan çıkarılması ve surveyanstaki aksamalar pandemi öncesi ve sonrası dönemi değerlendirmemizi güçleştirmektedir.

Çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar:

Pandeminin erken safhalarında Patel ve ark. yayımladığı bir çalışmada COVID-19 yoğun bakım ünitesinde çoklu ilaç dirençli (ÇİD) gram negatif bakteriler ile kolonizasyon ve enfeksiyonda artış olduğu görülmüştür. Yazarlar, yüksek antibiyotik kullanım oranı, tekli odalara iki hasta yatırılması ve değiştirilen enfeksiyon kontrol önlemleri bu durumu açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir. Pandemi ile ünite de çift eldiven kullanımı, eldiven dezenfeksiyonu, önlük ve eldivenlerin hastalar arasında değişmemesi, depolama alanları kısıtlanması, çevre temizliğinin aksaması, yeterli personel olmaması gibi birçok faktörün etki edebileceğini tartışmışlardır. Benzer bir çalışma İtalya'da 1200 yataklı bir hastanede Magnasco ve ark. tarafından yapılmıştır. Pandemi öncesi %2.5 olan karbapenem dirençli *P. aeruginosa* prevalansının pandemi sonrasında %10'a çıktığı görülmüştür. Yazarlar karbapenem kullanımının arttığını ve hastalar arasında kişisel koruyucu ekipmanların değiştirilmediğini not etmişlerdir (11). Yapılan bir sistematik derlemede ise metisilin duyarlı olmak üzere *S. aureus*'un COVID-19 hastalarında en sık nozokomiyal enfeksiyon etkeni olduğu bildirilmiştir. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae sıklığının arttığı, karbapenem dirençli *A. baumannii* insidansının 1000 hasta gününde 5.1'den 26.4'e çıktığı yine İtalya'da yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (12).

Antibiyotik kullanımı:

İnfeksiyon kontrol önlemleri ile iç içe olan akılcı antibiyotik kullanımı da nozokomiyal enfeksiyonların ve antimikrobiyal direncin önüne geçebilmek için izlenmesi gereken stratejilerden biridir. Yapılan sistematik derlemelerde bakteriyel ko-infeksiyonun nadir görüldüğü ancak yatışı uzayan, mekanik ventilatöre bağlanan ve yaşlı hastalarda ÇİD bakteriler ile kolonizasyon/infeksiyonun önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Bu hasta grubunda ÇİD bakterilerin görülme sıklığının önceki yıllardaki akut respiratuar distres sendromu (ARDS) hastaları ile farklı olmadığı

görülmüştür (13).

Antibiyotiklerin COVID-19 tanısı alan hastalarda etkisiz olduğu bilinse de COVID-19 hastalarında empirik antibiyotik kullanımının ciddi miktarda yüksek olduğu izlenmiştir. Bunun olası nedenleri arasında koinfeksiyonu dışlayamamak ve sonradan gelişen nozokomiyal infeksiyon şüphesi rol oynamaktadır. Yapılan bir meta-analizde hastaların %8'inde herhangi bir infeksiyon, %4.9'unda koinfeksiyon ve %16'sında ise sekonder infeksiyon saptanmıştır. Buna rağmen hastaların %70'inde empirik antibiyotik kullanımı saptanmıştır. İnfluenza pandemisinde daha yüksek (~%30) koinfeksiyon oranları bildirilmiştir. Yapılan derlemelerde de koinfeksiyon oranları beklendiğinden daha düşüktür. Yazarlar hafif-orta COVID-19 hastalarında empirik antibiyotik kullanımını destekleyecek kanıtın olmadığını belirtmişlerdir. Ciddi COVID-19 hastalarında koinfeksiyon oranı %8.1 olarak bildirilmiştir ve bu hasta grubunda empirik antibiyotiklerin minimal faydaları gösterilmiştir. Yine de *C. difficile*, antibiyotik yan etkileri ve antibiyotik direnci gibi istenmeyen sonuçlara yol açabildiği için bu hasta grubunda empirik antibiyotik başlarken iki kere düşünmek gerekebilir (1). Türkiye'den de COVID-19'da antibiyotik kullanımı hakkında görüş bildiren bir yazı vardır. Önal ve Akalın tarafından sepsis, sekonder bakteriyel infeksiyon ve prokalsitonin değeri 0.5 ng/mL ve üzerinde olmayan hastalarda empirik antibiyotik başlanmaması yönünde görüş bildirilmiştir. Ayrıca antibiyotik başlanan hastalarda da deeskelasyon stratejisinin izlenmesini önermişlerdir (14).

Çalışmaların büyük çoğunluğu yatan hastalar üzerinde yapılmıştır. Aslında COVID-19 ayaktan tedavi edilen bir hastalıktır, bu nedenle ayaktan tedavi edilen hastaların antibiyotik kullanım bilgisi önemlidir. Ancak bu konu hakkında yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Kaynaklar

- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;
- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;81(2):266–75.
- Stangerup M, Hansen MB, Hansen R, Sode LP, Hesselbo B, Kostadinov K, et al. Hand hygiene compliance of healthcare workers before and during the COVID-19 pandemic: A long-term follow-up study. *American Journal of Infection Control*. 2021;49(9):1118–22.
- Huang F, Armando M, Dufau S, Florea O, Brouqui P, Boudjema S. COVID-19 outbreak and healthcare worker behavioural change toward hand hygiene practices. *Journal of Hospital Infection*. 2021;111:27–34.
- Moore LD, Robbins G, Quinn J, Arbogast JW. The impact of COVID-19 pandemic on hand hygiene performance in hospitals. *American Journal of Infection Control*. 2021;49(1):30–3.
- Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive care medicine*. 2021;47(2):188–98.
- Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive care medicine*. 2015;41(1):34–48.
- Giacobbe DR, Battaglini D, Enrile EM, Dentone C, Vena A, Robba C, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19: a multicenter study. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(4):555.
- Assi MA, Doll M, Pryor R, Cooper K, Bearman G, Stevens MP. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections: An update and perspective. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2021;1–2.
- Sturdy A, Basarab M, Cotter M, Hager K, Shakespeare D, Shah N, et al. Severe COVID-19 and healthcare-associated infections on the ICU: time to remember the basics? *Journal of Hospital Infection*. 2020;105(4):593–5.
- Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, Williams MH, Preas MA, Schrank G, et al. Rapid spread and control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in COVID-19 patient care units. *Emerging infectious diseases*. 2021;27(4):1234.
- O'Toole RF. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;
- Aurilio C, Sansone P, Paladini A, Barbarisi M, Coppolino F, Pota V, et al. Multidrug Resistance Prevalence in COVID Area. *Life*. 2021;11(7):601.
- Önal U, Akalın H. Coronavirus Disease 2019 and Antibiotic Stewardship--Antibiotic Usage in Adult Patients: Is It Necessary? When Should It be Concerned? *Balkan Medical Journal*. 2021;38(3).

ARDS ve Sepsis

Doç. Dr. Ş. Barçın ÖZTÜRK

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) akut başlangıçlı ve hızlı ilerleyen dispne, takipne ve hipoksiyle kendini gösteren yaşamı tehdit eden bir akciğer patolojisidir. Patogenezinde, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ve düşük akciğer kompliyansı ile sonuçlanan; yaygın alveolar hasar ve alveolar kapiller kaçığa neden olan; şiddetli bir inflamatuvar süreç yer almaktadır. COVID-19 pandemisinin etkisinden önce, akut solunum yolu sıkıntı sendromu (ARDS), Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) kabullerinin %10 ila %15'ini ve genel hastaneye yatışların %5'ini temsil ediyordu. Güney Amerika'da COVID-19 öncesi ARDS insidansı 100.000'de 10.1 civarındayken, Avrupa'da 100.000'de 17.9, Avustralya'da 100.000'de 34 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000 kişi-yılda 78.9 idi.

COVID-19 ARDS tanısı, doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan bir kişi Berlin 2012 ARDS tanı kriterlerini karşıladığında konur: (i) akut hipoksemik solunum yetmezliği (5 cmH₂O ve daha yüksek PEEP ile PaO₂/FiO₂ 300 mmHg ve altında olması); (ii) predispozan klinik nedenden 7 veya daha az gün içinde gelişen veya 1 hafta içinde yeni/kötüleşen semptomlar; (iii) göğüs röntgeni, bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrasonda efüzyon, akciğer kollapsı ve nodüllerle tam olarak açıklanmayan iki taraflı opasiteler; ve (iv) kardiyojenik pulmoner ödem ve sıvı yüküyle tam olarak açıklanamayan solunum yetmezliği.

Koronavirüs, S-proteini aracılığıyla hedef hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır, ardından çoğalmak ve enfeksiyona neden olmak için konakçı hücrelere girer. Koronavirüsün S-proteini, S1 ve S2 olmak üzere iki fonksiyonel ünite içerir. S1, SARS-CoV'nin konak reseptörü olduğu bulunan ACE 2'ye (ACE2) doğrudan bağlanan reseptör bağlama alanını (RBD) içerir. S2, konak hücre zarı ile füzyondan sorumludur.

Zhao ve arkadaşları, toplam 43134 akciğer hücrelerini incelemiş ve ACE2'nin akciğer hücrelerinin %0.64'ünde eksprese edildiğini ve çoğunun (yaklaşık %83) tip II alveolar hücrelerde (AT2) yoğunlaştığını saptamışlardır. Bu nedenle, 2019- nCoV, üreme ve yayılma için bu AT2 hücrelerinden yararlanmak için

akıllıca evrimleşmiş görünüyor. AT2'de ACE2'nin geniş ifadesi, enfeksiyondan sonra ciddi alveolar hasarı açıklayabilir.

ARDS'nin ilerlemesinde ACE2 önemli bir rol oynar. İlgili çalışmalar, lipopolisakaritin neden olduğu ARDS'nin sıçan modelinde, bronkoalveolar lavaj sıvısının ACE aktivitesinin önemli ölçüde arttığını, karşılık gelen Ang II ifadesinin arttığını ve ACE2 ve Ang(1-7) ifadesinin azaldığını göstermiştir. ARDS'nin, ACE-Ang II eksen aktivitesinin artışına ve ACE2-Ang(1-7) eksen aktivitesinin azalmasına yansıyan RAS sistem dengesizliğine bağlı olduğu ileri sürülmektedir.

SARS-CoV-2, ACE2'ye bağlandığında ve ardından pnömositlerdeki Toll benzeri reseptörlere bağlandığında bir dizi patofizyolojik mekanizma aynı anda ortaya çıkar. Virüs kendi genomunu kopyalarken, konağın bağışıklık sistemi aktive olur ve dendritik hücrelerin olgunlaşmasının yanı sıra bunu izleyen proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi ile inflamatuvar hücrelerin toplanmasını indükler. Bununla birlikte, sürekli ve hızlı viral genom replikasyonu nedeniyle, bağışıklık sistemi sürekli olarak aktive edilir ve konak hücreler için öldürücü olan kontrolsüz ve alevlenmiş bir yanıtla sonuçlanır.

Kısaca, alveolar boşluğa toplanan monositler, proinflamatuvar sitokinler salgılar ve Alfa Tüme Nekroz Faktörlerine (TNF- α) bağlı IFN (İnterferon) salınımı yoluyla pnömosit apoptozisini indükler ve hücre ölümü reseptörlerini aktive eder. Ek olarak, toplanan makrofajlar, kılcak geçirgenliğinin artmasından ve bunun sonucunda nötrofil toplanmasından sorumlu kemokinleri ve diğer sitokinleri serbest bırakır. Aşırı nötrofil degranülasyonu, alveolar-kapiller bariyeri kırarak pnömositlerde ve endotel hücrelerinde kalıcı hasara neden olur. Bu doğal mekanizmaların yanı sıra, bazı yazarlar, nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET'ler) oluşumunu, yani, patojenleri yakalamak için hücre dışı alanda DNA ve proteinler gibi nötrofillerin hücre içi içeriğinin salınmasını savunurlar. NET'ler yakın zamanda COVID-19 ile ilişkilendirilmektedir.

Bu patofizyolojik süreçlerin bir sonucu olarak, yaygın alveolar hasar, iki faza ayrılabilen ARDS ile ilgili klasik bir histopatolojik paterndir. Viral enfeksiyonun ilk

10 gününe karşılık gelen ilk veya eksüdatif faz, esas olarak interstisyel/alveolar boşluğa sızan plazma sıvısında bulunan fibrin polimerizasyonundan hiyalin membran oluşumu; eritrosit ekstrasvazasyonu ile alveolar-kılcal bariyer hasarı; ve intra-alveolar boşluğa yoğun inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize edilir. Öte yandan, ikinci veya proliferatif faz, akut fibröz organize pnömoni veya organize pnömoni oluşturabilen alevlenmiş bir fibroblast ve miyofibroblast proliferasyonu, ardından parankimal yeniden şekillenme ve pulmoner fibrozis ile sonuçlanan hücre dışı matris birikimi yanı sıra pnömositlerin skuamöz metaplazisi ve çok çekirdekli dev hücrelerin proliferasyonu ile ayırt edilir. Ek olarak, yayınlanmış bazı COVID-19 otopsi vakalarında bildirildiği gibi NET'in etkisine bağlı olarak bu fazda pulmoner küçük arterlerde trombotik olaylar meydana gelebilir. COVID-19 ARDS'den ölümlerin çoğunda trombotik yayılmış intravasküler pıhtılaşma kanıtı vardır

COVID-19'un neden olduğu ARDS ile ilgili olarak, Liu ve arkadaşları, %48,6'sı ARDS'ye ilerleyen COVID-19'lu 109 hastayı inceledi. ARDS'si olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, ARDS'li hastalar daha yaşlıydı (61'e karşı 49 yaş), komorbiditelerden muzdarip olma olasılığı daha yüksekti (%20,8'e karşı %1,8) ve ölüm oranı önemli ölçüde daha yüksekti (%49,1'e karşı %8,9). Ek olarak, COVID-19'lu hastaların klinik özellikleri ARDS'nin ciddiyetine göre değişiyordu ve orta-şiddetli ARDS'li hastaların ölüm oranı hafif ARDS'den daha yüksekti.

COVID-19'un başlangıcından sonraki zaman çizelgesi şu şekildeydi: semptomların başlangıcından hastaneye ilk başvuruya kadar geçen medyan süre 7 (4-8) gün, dispneye 8 (5-13) gün, ARDS'ye kadar olan süre 9 (8-14) gün, mekanik ventilasyona 10.5 (7-14) gün ve yoğun bakım ünitesine 10.5 (8-17) gündü. Wuhan'da teşhis edilen ilk 41 hastanın hepsinde pnömoni vardı ve ciddi vakalar ARDS'ye ilerledi.

COVID-19 ARDS, diğer nedenlerden kaynaklanan ARDS'den daha kötü sonuçlara sahip gibi görünmektedir. Tipik ARDS'den yoğun bakım ünitesi ve hastane mortalitesi sırasıyla %35.3 (%95 GA, %33.3-37.2) ve %40.0'dır (%95 GA, %38.1-42.1) (3). COVID-19 ARDS için, kritik bakım ortamına kabul edilmişse mortalite %26 ile %61,5 arasında değişmektedir ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite %65,7 ile %94 arasında değişebilmektedir (4).

Diğer patojenlerin neden olduğu tipik ARDS'de olduğu gibi, COVID-19 ARDS tedavisinde solunum

desteği stratejisi çok önemlidir (14). Anahtar unsurlar şunlardır:

- SpO₂>%92 elde etmek için nazal kanülle oksijen kullanımı;
- Yüksek akışlı nazal oksijen kullanımı tartışmalıdır ve büyük ölçüde tedavi konumuna bağlıdır;
- Non-invaziv ventilasyondan kaçınma;
- Prone ventilasyon faydalı görünmektedir; ve
- Kurtarma için ekstrakorporeal membran oksijenasyonunu düşününülebilir

Diğer hastalara ve sağlık çalışanlarına viral bulaşma ile ilgili endişeler nedeniyle, COVID-19 ARDS için yüksek akışlı nazal oksijen ve non-invaziv ventilasyonun kullanımı sağlık hizmeti ortamına büyük ölçüde bağımlıdır. Klinik deneyim, non-invaziv ventilasyonun faydasını değişken bulmuştur ve aerosol oluşumu ile viral bulaşma riskinin artması endişesi vardır. Bununla birlikte, uygun viral bulaşma önlemleri ile negatif basınçlı odalarda non-invaziv ventilasyon kullanılabilir. Prone ventilasyon COVID-19 ARDS için faydalı görünmektedir. Bir kişiyi yüzüstü (prone) pozisyona yerleştirmek, ARDS'de akciğerin daha homojen havalanmasını teşvik eder ve oksijenasyonu iyileştirebilir, önerilen kullanım günde > 12 saattir. Venovenöz ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, optimize ventilasyona, kurtarma tedavilerinin kullanımına ve prone ventilasyona rağmen devam eden COVID-19 ve hipoksemisi olan mekanik ventilasyona sahip yetişkinler için kurtarma olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Fish E, Talmor D , Akut Respiratuvar Distres Sendromu (çev. Hicran Özdemir Demir, Seval İzdeş), Yoğun Bakım, ed Oropello J.M., (Mc Graw Hill Education, 2017); 249-55
2. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—more than just the common cold. JAMA. 2020 Feb 25;323(8):707-708. doi: 10.1001/jama.2020.0757.
3. CDC. COVID-19 view, key updates for week 31 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html>
4. ARDS Definition Task Force Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012 Jun 20; 307(23): 2526–2533.
5. Zhang YH, Gong LK, Ren J, et.al. The role of angiotensin- converting enzyme 2 in the pathologic pathway of SARS. Chin J Pharm acol Toxicol 2007;21:72–6.

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

6. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020.
7. Liu Y, Sun W, Li J, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease. *medRxiv* 2019.
8. Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol* 2011;225:618–27.
9. 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.
10. W. Li, et al., Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus, *Nature* 426 (6965) (2003) 450 – 454.
11. M.A. Matthay, et al., Acute respiratory distress syndrome, *Nat Rev Dis Primers* 5 (1) (2019) 18.
12. Y. Yi, et al., COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease, *Int. J. Biol. Sci.* 16 (10) (2020) 1753 – 1766.
13. R. Channappanavar, S. Perlman, Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, *Semin. Immunopathol.* 39 (5) (2017) 529 – 539.
14. B.J. Barnes, et al., Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps, *J. Exp. Med.* 217 (6) (2020).
15. M.A. Matthay, L.B. Ware, G.A. Zimmerman, The acute respiratory distress syndrome, *J. Clin. Invest.* 122 (8) (2012) 2731 – 2740.
16. V. Brinkmann, et al., Neutrophil extracellular traps kill bacteria, *Science* 303 (5663) (2004) 1532 – 1535.
17. J.J. Nicholls, et al., SARS: clinical virology and pathogenesis, *Respirology* 8 (Suppl) (2003) S6 – S8.
18. J.M. Nicholls, et al., Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome, *Lancet* 361 (9371) (2003) 1773 – 1778.
19. F. Pei, et al., [Lung pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome: a report of six full autopsies], *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 34 (10) (2005) 656 – 660.
20. Z. Xu, et al., Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *Lancet Respir Med* 8 (4) (2020) 420 – 422.
21. D. Wichmann, et al., Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19, *Ann. Intern. Med.* 4 (268) (2020) 173 – 277.
22. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *J Thromb Haemost* 2020; <https://doi.org/10.1111/jth.14828>
23. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315: 788–800.
24. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; <https://doi.org/10.1001/jamaintern.med.2020.0994>
25. Lyons C, Callaghan M. The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19. *Anaesthesia* 2020; <https://doi.org/10.1111/anae.15073>

COVID-19'un Komplikasyonları ve Yönetimi: Diğer Komplikasyonlar

Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da ortaya çıkan korona virus hastalığı (COVID-19) dünya genelinde hızlıca yayılım göstererek 2020 yılında pandemiye dönüşmüştür (1). Akut solunum yolu yetmezliği coronavirusu (SARS-CoV-2) ön planda ateş ve solunum sistemi bulguları ile başlayıp hızlıca ilerlemektedir. Etken başlıca pnömoniye yol açarken çeşitli organ ve dokuları etkilemektedir. SARS-CoV-2'nin sebep olduğu viral sendrom akciğer dışında birçok organ ve sistemi (hematolojik, kardiyovasküler, nörolojik, psikiyatrik, hepatobilier, gastrointestinal, kas iskelet, endokrin, kütanöz, genitoüriner ve oküler) etkilemektedir. Bu yazıda COVID-19'un neden olduğu ARDS ve sepsis tablosu ile kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlar hariç diğer komplikasyonları literatör eşliğinde sunulmuştur (1).

Hematolojik komplikasyonlar: Lenfopeni hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülmektedir. Lenfopeni referans belirteç gibi gözükse de hafif ve ağır hastalık tablosunda lenfosit sayısı benzer olabilir. Total beyaz küre sayısı ağır kliniği olan hastalarda daha yüksek olabilir. Hastaların 1/3'ünde hafif trombositopeni görülebilir, hemoglobin düzeyleri ise genellikle etkilenmez. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) nadir bir komplikasyon olarak görülebilir. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda D-dimer düzeyleri genel olarak daha yüksek saptanabilir. Ağır hastalık tablosunda protrombin zamanı ve D-dimer düzeylerinin yüksekliği DIC veya yüksek inflamatuvar bir durumun varlığını düşündürür. Ayrıca dolaşımdaki sitokinlerin artması, ferritin, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeylerinin yükselmesi hastalığın ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur (2, 3).

Hepatobilier komplikasyonlar: COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar sık görülmektedir. Bu durumun klinik olarak değerlendirilmesi altta yatan patolojinin aydınlatılması açısından önemlidir. Özellikle ağır hastalık tablosunda, ileri yaş ve daha öncesinde var olan karaciğer hastalığı hasar için büyük risk oluşturmaktadır. SARS-CoV-2 adaptif immün yanıt mekanizmaları ve rejenerasyon gibi birçok görevi olan ACE-2 pozitif kolanjiyositlere direk bağlanarak kolanjiyosit fonksiyon bozukluğuna ve hepatobilier

sistem hasarına yol açar (4).

Gastrointestinal komplikasyonlar: İştah kaybı ve diyare COVID-19 hastalarında en sık saptanan semptomlar iken kusma ve karın ağrısı daha nadir olarak görülmektedir. Gastrointestinal semptomlar bazı olgularda hastalığın tek bulgusu olabilir. SARS-CoV-2 enterik epitelden ACE-2 ve transmembran serin proteaz-2 üzerinden giriş yapmaktadır. Böylece gastrointestinal duvar geçirgenliği artar ve ishal görülür. Ancak gastrointestinal semptomların tam mekanizması henüz net olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca tedavide kullanılan ilaçların da doğrudan veya dolaylı olarak gastrointestinal sistemi ve karaciğeri etkileyerek benzer bulgulara neden olabileceği akılda tutulmalıdır (5, 6).

Kas iskelet sistemi komplikasyonları: COVID-19 enfeksiyonunda miyalji hastaneye en sık başvuru semptomları arasında yer almaktadır. Kreatinin kinaz düzeyleri yüksek saptanabilir. Özellikle ağır seyreden ve radyolojik tutulumları olan olgularda kas ağrısı daha sık görülmektedir. Dolayısıyla miyalji hastalığın şiddeti için önemli bir tahmin edici faktör olarak kabul edilmektedir. COVID-19 hastalarında salınan proinflamatuvar sitokinler kas iskelet sisteminde harabiyete neden olur. Hastalığın tedavisinde kullanılan kortikosteroidler de kas iskelet sistemini olumsuz etkiler (7).

Endokrin sistem komplikasyonları: ACE-2 reseptörleri endokrin organ ve dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu durum endokrin sistemi SARS-CoV-2 için açık hedef haline getirmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar ve biriken veriler, SARS-CoV-2'nin doğrudan viral etki veya otoimmün mekanizmalar aracılığıyla endokrin organ ve dokularda hasara neden olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca başta diyabetes mellitus olmak üzere bazı endokrinolojik bozuklukların varlığında COVID-19'a yakalanma riski artabilir. Hastalanan bireylerde ise prognozun kötüleşerek mortalite ve morbiditenin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (8, 9).

Kütanöz komplikasyonlar: COVID-19 hastalarının deri belirtileriyle ilgili literatör bilgileri artmakla birlikte şimdiye kadar otopsi yapılan hastalarda

hastalığa spesifik bir deri bulgusu bildirilmemiştir. En sık raporlanan cilt bulguları sıklık sırasına göre şişlik benzeri lezyonlar, makülopapüller, ürtikeryal, veziküler, livedoid ve nekrotik lezyonlar olarak raporlanmıştır. Günümüze kadar COVID-19'un kütanöz bulguları ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon bildirilmemiştir (10).

Genitoüriner komplikasyonlar: Akut böbrek yetmezliği COVID-19 hastalarında başvuru esnasında nadir olarak görülmektedir. Akut böbrek hasarı olan COVID-19 hastalarında mortalite oranı oldukça yüksektir (%60-90). Renal hasarın sebebi olarak; direk viral hasar, immunopatolojik yanıt ve diğer sistemik faktörlerin etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Renal tutulumun olması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yapılan çalışmalarda ACE-2 reseptörlerinin Leydig hücrelerinde ve seminifer tübüllerde bulunduğu, COVID-19'un testiküler hasara sebep olabileceği gösterilmiştir (11).

Oküler komplikasyonlar: COVID-19'un oküler tutulum yapması dikkat çekicidir. ACE-2 reseptörleri insan retinası, vaskülarize retinal pigment epitel koroid dokusu ve konjonktiva epitelinde tespit edilmiştir. Konjonktivit bazen hastalığın ilk başvuru bulgusu olabilir. Konjonktival konjesyon ve kemozis gibi oküler tutulumlar, daha ağır sistemik tutulumları veya pnömonisi olan hastalarda daha yüksek oranlarda bildirilmiştir. SARS-CoV-2'nin oküler yayılımı konusunda belirsizlikler olmakla birlikte retinal görüntüleme COVID-19 ilişkili mikroanjiyopati ve tromboembolik olayları saptamada yardımcı olabilir (12).

Kaynaklar

1. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020; 395: 949-50.
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: 1061-9.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
4. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 509-19.
5. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020; 158: 1518-9.
6. Siew CN, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal

- tract: more than meets the eye. *Gut* 2020; 69 (6): 973-74.
7. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 81-7.
8. Pal R, Banerjee M, COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J endocrinol Invest.* 2020; 1027-31.
9. Ersoy CÖ: COVID-19 ve endokrin Sistem Hastalıkları. İç: Heper C, ed. Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı Temmuz 2020, multidisipliner COVID-19. Bursa: Stüdyo Star Ajans Ltd Şti; 2020: 407-27.
10. Jia JL, Kamceva M, Rao SA, Linos E. Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 687-90.
11. Fan C, Li K, Ding Y, Lu WL, Wang J. ACE-2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *medRxiv* 2020. Doi:10.1101/2020.02.12.20022418.
12. Lu CW, Liu X-F, Jia Z-F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020; 395: e39. 82.

Akut COVID-19'dan Sonrası Taburcu Sonrası Hasta Takip ve Yönetimi

Prof. Dr. Selda SAYIN-KUTLU

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların taburcu olduktan sonra yaklaşık %9-15'i iki ay içinde ve yaklaşık %30'u altı ay içinde yeniden hastaneye yatırılmaktadır. Hastaların çoğunda taburcu edildikten sonra semptomlar devam etmekte ve solunum fonksiyonlarında bozulma, egzersiz kapasitesinde ve kas gücünde azalma, günlük aktivitelerinde kısıtlanma ve yaşam kalitesinde azalma görülmektedir. COVID-19'un uzun dönem etkilerini ve bu etkilerin şiddetini anlamak için hastaların taburcu olduktan sonra takip edilmesi gerekmektedir.

Taburculuk sonrası COVID-19 hastalarında en sık yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, akciğer fonksiyonlarında azalma, travma sonrası stres bozukluğu, anksiyete, depresyon, baş ağrısı, kalıcı koku veya tat kaybı, konsantrasyon ve uyku bozuklukları gibi semptomlar ve akciğer görüntülemesinde anormallikler bildirilmiştir. Önceden var olan akciğer hastalığı olan, akut hastalığı ağır seyreden, yaşlı ve obez hastaların akut COVID-19 sonrası semptom geliştirme riskinin yüksek olduğu görülmektedir.

Bazı hastalarda ilk üç ay içinde semptomlarda iyileşme görülürken, diğerlerinde uzun süreli semptomlar devam edebilmektedir. Çok merkezli COVID-19 sonrası altı aylık bir izlem çalışmasında, hastaların %63,9'unda semptomların devam ettiği ve en sık görülen semptomların sırasıyla solunum, sistemik, nörolojik, ruh sağlığı ve infeksiyon ile ilişkili olduğu görülmüştür. Prospektif bir kohort çalışmasında ise, on iki ay sonra hastaların %28,4'ünde semptomların devam ettiği görülmüştür. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, semptom başlangıcından altı ay sonra yorgunluk veya kas zayıflığı, bilişsel bozukluklar, uyku bozuklukları, anksiyete veya depresyonun ve saç dökülmesinin yaygın olduğu bildirilmiştir. Akut dönemde hastalığı şiddetli geçiren hastalarda, solunum fonksiyon bozukluğu ve akciğer görüntülemesinde anormallik daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu çalışmada kadın hastalarda, akut COVID-19 sonrası özellikle yorgunluk, anksiyete ve depresyon gelişmesi daha fazla olduğu görülmüştür. Benzer olarak, başka çalışmalarda da kadınlarda ve yoğun bakımda kalan veya hastalığı şiddetli

geçirenlerde semptomların uzun sürmesi ve yaşam kalitesinin bozulması daha fazla saptanmıştır.

Ülkenin kaynaklarına bağlı olarak, ağır COVID-19 geçiren ve/veya yoğun bakım ünitesinde yatışı olan, ileri yaş ve önceden var olan solunum yolu hastalığı, obezite, diyabet, hipertansiyon, kronik kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, organ nakli veya aktif kanser gibi komorbiditeleri olan yüksek riskli hastaların akut COVID-19 sonrası takibi öncelik verilebilir. Akut COVID-19 geçiren hastaların taburculuk sonrası takibi için multidisipliner bir iş birliği gerekmektedir. Dahiliye, göğüs hastalıkları, kardiyoloji, infeksiyon hastalıkları, nöroloji, psikiyatri ve fizik tedavi uzmanları, psikolog, fizyoterapistler ve sosyal hizmet uzmanlarından oluşan bir ekip kurulmalıdır. Ekip çalışması, hastaların iyileşmesini artırabilir ve gereksiz hastaneye yatışlarını azaltabilir. Bu, salgın boyunca baskı altında olan sağlık kaynaklarının tükenmesini önler. Hastaların, büyük oranda kardiyopulmoner sekel, psikolojik semptomlar ve yorgunluğuna odaklanan rehabilitasyona ihtiyaçları olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Birinci basamak sağlık hizmeti veren sağlık çalışanları, COVID-19 sonrası oluşan semptomları mümkün olduğunca erken tanımalı ve diğer olası tanıları ekarte etmeli ve varsa hastaları COVID-19 sonrası bakım polikliniklerine yönlendirmelidir.

Hastalar taburcu edilirken izolasyon ve bulaşı azaltma önerileri, bakım evleri, destekli yaşam veya evsizler dahil olmak üzere ev dışı ortamlara taburcu etme kriterleri, ateş ve semptom iyileşmesi, oksijenasyon seviyesi dahil taburculuk için klinik kriterleri belirlenmeli, sosyal destek ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneği değerlendirilmeli, taburculuk sonrası izlem ve takip için bilgilendirmesi yapılmalıdır.

Hastaneden taburcu olduktan sonraki başvuru zamanları ile ilgili standart bir yaklaşım henüz bulunmamaktadır. Amerika hastalık kontrol ve korunma merkezi, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların taburculuk sonrası 1-2 hafta içinde değerlendirilmesini önermektedir. Bazı klinisyenler takip zamanını, hastalığı geçirme şiddetine göre belirlemektedir. Hastalığı ağır geçirenlerde

taburculuk sonrası 4-6. haftada telefonla veya yüz yüze ve tüm hastalara 12. haftada yüz yüze bir değerlendirme yapılması önerilmektedir. COVID-19 sonrası semptomlar birçok organla ilişkili olduğu için kapsamlı bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı, nabız oksimetresi, vücut ısısı ve vücut kitle indeksi gibi standart yaşamsal belirtilere ek olarak solunum semptomları, yorgunluk veya halsizlik ile başvuran kişilerde nabız oksimetresi ile oksijen saturasyonu bakılmalıdır. Postural semptomlar, baş dönmesi, yorgunluk, bilişsel bozukluk veya halsizlik bildiren kişilerde ortostatik vital bulgular değerlendirilmelidir. Hastaların oksijen gereksinimlerinin değerlendirilmesi ve yönetimi, rehabilitasyon ihtiyaçlarının dikkate alınması ve gerekli ise sevk edilmesi, psikososyal değerlendirme ve gerektiğinde sevk edilmesi, kaygı, yorgunluk, solunumun fonksiyon bozukluğu ve postviral öksürüğün değerlendirilmesi ve yönetimi, venöz tromboembolik hastalık bulgularının değerlendirilmesi, yoğun bakım sonrası görülen sarkopeni, kognitif bozukluk gibi komplikasyonlar ve travmatik stres bozukluğunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu, kritik hastalık miyopatisi ve polinöropati değerlendirme ve yönetmeye yönelik yaklaşımlar yararlı olabilir. On ikinci haftada, akciğer hastalığının ilerlemesinin veya iyileşmesinin değerlendirilmesi için akciğer grafisi çekilmelidir. Eğer grafide, akciğerdeki değişiklikler ve/veya solunum semptomları devam ediyorsa karbon monoksit difüzyon kapasitesi dahil tüm solunum fonksiyon testleri, altı dakikalık yürüme testi, yürüme testi sırasında oksijen saturasyonunun değerlendirilmesi, ekokardiyogram, balgam çıkartıyorsa mikrobiyolojik analiz için balgam örneği, henüz yapılmadıysa rehabilitasyon hizmetlerine yönlendirme, gerekli ise yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) veya yeni bir pulmoner emboli veya pulmoner emboli sonrası komplikasyonlara yönelik BT pulmoner anjiyografi düşünülebilir.

Solunumsal semptomları devam eden hastalar, değerlendirme ve yakın takip için mümkün olduğunca erken dönemde bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından görülmelidir. İnfluenza ve *Streptococcus pneumoniae* için aşılama önerilmelidir. Akut COVID-19 sonrası dönemde steroidlerin rolü bilinmemektedir ve etkinliğini değerlendiren veriler sınırlıdır.

COVID-19 sonrası hastaların takibi sırasında devam eden semptomlar için öncelikler diğer viral, sekonder bakteriyel ve fungal infeksiyonların ekarte

edilmesi gerekir. Tüm hastalarda tam kan sayımı, böbrek, karaciğer fonksiyonu testlerini içeren kapsamlı metabolik panel ve pıhtılaşma paneli ile rutin laboratuvar değerlendirmesi düşünülmelidir. Klinik olarak gerekliyse C-reaktif protein, fibrinojen, D-dimer, troponin ve ferritin gibi diğer testler de düşünülebilir. Kardiyak semptomları devam eden hastalar bir kardiyolog tarafından yakından izlenmelidir. Aritmi, kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığını dışlamak için EKG, ekokardiyografi gibi kardiyak fonksiyon testleri düşünülmelidir. Ek olarak, COVID-19 hastalarında artan miyokardit insidansı göz önüne alındığında, klinik olarak endikasyon konulursa miyokardiyal fibrozis veya skar oluşumunu değerlendirmek için kalbin magnetik rezonans görüntülemesi düşünülebilir.

Hastalar anksiyete, depresyon, uykusuzluk, posttravmatik stres bozukluğu gibi yaygın psikolojik sorunlar açısından değerlendirildiğinde, gerekirse psikolog veya psikiyatri uzmanlarına yönlendirilmelidir. Bu hastalıkla ilişkili nörolojik semptomlar göz önüne alındığında, nörolojik değerlendirme erken dönemde düşünülmelidir. Nöropsikiyatrik belirtilerle başvuran hastalarda klinik olarak endikasyon konulursa beyin vasküler görüntüleme için BT veya magnetik rezonans ve nöropsikolojik testleri yapılmalıdır. Yukarıda belirtilen rutin laboratuvar testlerine ek olarak, diğer metabolik durumları değerlendirmek için hemoglobin A1c, TSH, tiamin, folat ve Vitamin B12 gibi ek laboratuvar testleri istenmelidir. Nöbet ve parestezi düşünülürse, sırasıyla EEG ve EMG çekilmelidir.

COVID-19 ile ilgili bilgilerimiz her geçen gün artmaktadır. COVID-19 sonrası hastalarda gelişen semptomların takibi ile ilgili standart bir yaklaşım henüz tam olarak oluşmamıştır. Bu hastaların takibine yönelik uygulamalar, rehberler kanıtlar artıkça zamanla değişecektir.

Kaynaklar

1. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15
2. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 2021;19(1):129.
3. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respira-

tory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):1009-16

4. Wang X, Xu H, Jiang H, et al. The Clinical Features and Outcomes of Discharged Coronavirus Disease 2019 Patients—A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021 (baskıda)
5. CDC. Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance. [internet]. [erişim 05 Eylül 2021] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-assessment-testing.html>

Uzamış COVID-19

Doç. Dr. Nesrin TÜRKER

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

POST-COVID DURUMLAR: SARS-COV-2 enfeksiyonu geçiren hastada enfeksiyondan dört hafta ya da daha uzun süre sonra bazen de başlangıç semptomları tamamen düzeldikten sonra; yeni, yineleyen veya devam eden semptomların ve klinik bulguların görülmesidir. Post –COVID durumlar farklı isimlerle adlandırılmaktadır; Uzamış COVID, Post akut COVID-19, Uzun süreli COVID etkileri...gibi. Bilimsel verilerin sınırlı olması nedeni ile terminolojide netlik henüz sağlanamamıştır. COVID-19 viral bir etkenle tetiklenen ve özellikle hastalığı ağır geçirenlerde aşırı enflamatuvar yanıt ile karşımıza çıkan ‘immun sistem hastalığı’ gibi görünmektedir. İmmun sisteminin hem yetersiz hem de aşırı çalıştığı durumlar prognozu belirlemektedir. Hastalığa bağlı gelişen doku hasarının ilk nedeni virüse bağlı sitopatik etkilerdir. Ancak bağışık yanıtın nasıl süreceği; virüs yüküne, genetik faktörlere ve eşlik eden diğer hastalıklara bağlıdır.

Uzamış COVID ; COVID-19’dan iyileşmiş ancak hala enfeksiyonun kalıcı etkilerini bildiren ya da beklenenden çok daha uzun süredir olağan semptomları olan kişilerde hastalığı tanımlamak için kullanılan bir terimdir.

CDC ve IDSA’ya göre; COVID-19 enfeksiyonunda akut tablo sonrası (>4hf) ortaya çıkan tüm sistemlere ait şikayet /bulgular Uzamış Covid veya Post Covid olarak tanımlanmaktadır. CDC’nin ilgili tanımında PCR negatifliği ve ilgili tabloya alternatif tanı konulmaması şartı mevcuttur. Sistem ve organlara göre Uzamış COVID-19 bulguları tablo 1’de özetlenmiştir.

COVID-19’un akciğer üzerine uzun dönem etkileri; Uzun süreli semptomların başlıcaları; Nefes darlığı ve öksürüktür. Akciğerdeki hasara bağlı olarak solunum rezervinde bozulmanın yanı sıra akciğer fibrozisi gelişebilir. Özellikle yaygın ve şiddetli COVID-19 pnömonisi geçirmiş olgularda akciğer hasarı ile ilgili takip süreçleri dikkatlice yürütülmelidir. COVID-19 pnömonisi sonrası gelişebilecek akciğer fibrozisinin önlenmesi ve tedavisi konusunda yeterli çalışma ve kanıt yoktur. Bu açıdan risk faktörlerinden kaçınılması, antiinflamatuvar tedavilerle inflamasyonun baskılanması önerilmektedir. Antifibrotik tedavilerle ilgili net bir öneri bulunmamaktadır. Post-Covid sürecinde enfeksiyonun yaratacağı olası respiratuar,

fonksiyonel ve emosyonel kayıplar açısından taburculuk sonrası 6.-8. haftalarda hastaların pulmoner rehabilitasyon ve fizyoterapi açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir.

COVID-19’un kardiyovasküler sistem üzerine uzun dönem etkileri; SARS-CoV ve MERS-CoV ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda her iki virusun da miyokard hasarı, myokardit , kalp yetmezliği yaptığı gösterilmiştir. Miyokard hasarının nedeni heterojendir ama çoğunlukla kardiyopulmoner ve vasküler sistem tutulumuna bağlıdır. Ciddi sistemik inflamasyon da miyokard hasarının diğer bir nedenidir. SARS-CoV-2 tarafından akut respiratuar sistemde oluşturulan ciddi enfeksiyon farklı yollardan kardiyovasküler sistemi etkilemektedir. Miyokard hasarı; COVID-19 tanısı ile hastaneye yatan hastaların %25’inde görülmektedir. Yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. Kardiyovasküler komorbiditesi olan hastalarda COVID-19 nedeni ile ölüm riski daha yüksektir.

COVID-19 ve uzun dönem psikiyatrik etkileri; Toplumsal ve bireysel endişe, belirsizlikler günlük yaşam ve ruh sağlığımız üzerine olumsuz etkileri oldu. Sadece ölüm korkusu değil okul ve işyerlerin kapanması, çalışma rutinlerindeki değişiklikler, izolasyon gibi zorluklar anksiyeteyi doğurdu. Özellikle bozulan günlük rutinler nedeniyle uyku-uyanıklık döngüsü etkilendi. Uykusuzluk ve aşırı uykunun, bağışıklık sistemi ve otoimmün sistem ve bulaşıcı hastalıkların seyri üzerine oldukça olumsuz etkisi mevcuttur. Uyku düzensizlikleri pek çok ruhsal bozukluk için tetikleyici olabilmektedir. SARS-COV-2; sistemik ve hücrel inflamasyona neden olur. Sistemik inflamasyon kan-beyin bariyerini(KBB) bozar ve beyni proinflamatuvar faktörlerle doldurur. Virus olfaktor bulbul yoluyla KBB’e geçebilir, reaktif gliozisi tetikler bu da sitokin ve proinflamatuvar faktörlerin artmış üretimine neden olur. Ayrıca SSS’nin kanlanması ve oksijenizasyonunun bozulması nedeniyle psikiyatrik rahatsızlıkların tetiklenmesi de söz konusudur. İnflamatuvar süreçlerle en çok ilişkilendirilen psikiyatrik hastalık deperesyonudur. Direk nöronal hasar, viral etki, çeşitli inflamatuvar süreçler, değişen yaşam stili, uyku düzensizlikleri, yaşanan maddi ve

manevi kayıplar depresif belirtileri artırabilir. Aynı nedenlerden dolayı altta yatan psikotik bozukluklar ortaya çıkabilir ya da şiddeti artabilir.

COVID-19 ve uzun dönem nörolojik etkileri; SARS-CoV-2'nin nörotrop bir virüs olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV-2, KBB'ni geçebilir, transsinaptik transfer ile optik ve olfaktör sinir kanalıyla, vasküler endothelial hücreler yoluyla SSS'ne geçebilir. Hastaların 1/3'ünde SSS, kas ve periferik sinir sistemini içeren nörolojik tablo bildirilmektedir. Hastalarda görülen SSS bulguları; Baş dönmesi, baş ağrısı, ataksi, akut serebrovasküler hastalık, nöbet, ansefalit, meningoansefalit, Akut Dissemine Ensefalomyelit(ADEM), Akut Hemorajik Nekrotizan Ensefalopatidir. Periferik sinir sistemi bulguları; tat ve koku almada bozukluklar, görme bozukluğu, nöropati, nevralsi, Guillain Barre Sendromu'dur. Kas tutulumuna bağlı nörolojik bulgular miyozit ve myastenia gravistir.

Sonuç olarak; Covid- 19 enfeksiyonu birçok sistemi tutabilen ve uzun süreli kalıcı etkileri olduğu düşünülen bir viral enfeksiyondur. Uzamış Covid enfeksiyonu ile ilgili hiçbir şey net değildir (tanım,süre, patofizyoloji, risk faktörleri, tedavi vb..). Bunun nedeni farklı semptomlarla seyretmesi ve patofizyolojik olarak birçok organ ve sistemde uzun dönemli hasara ve çözümlenmemiş inflamasyona neden olmasıdır. Yeni, kafa karıştııcı, geçirilen hastalığın şiddetinden ve hastanın yaşından bağımsız olarak ortaya çıkabilen bir tablodur. Pandemi uzamış covid adı verilen yeni, kronik, hasar bırakan bir tabloyu karşımıza getirmiştir, bu tabloya bilimsel ve medikal olarak ciddi önem verilmelidir. COVID-19 geçiren bireylerin en az %10'unda uzamış covid tablosu geliştiği tahmin edildiğinde dünya genelinde 5 milyon kişi bu tablo ile yüz yüzedir. Gelecekte uzamış covid tablosu ile ilgili olarak alt gruplara ayırarak daha ayrıntılı incelemeler yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Andrade BS, Siqueira S, Soares WRA, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications:An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and TheirPossible Molecular MechanismsLong-COVID and Post-COVID Health Complications:An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and TheirPossible Molecular Mechanisms. *Viruses* 2021, 13, 700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>
2. Huang C, Huang L, Wang Y ,et al.6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study *Lancet* 2021; 397: 220–32
3. Liu C, Ye L, Xia R, et al. Chest CT and clinical follow-

up of discharged patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 1231–37.

4. 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: 611–27.

Tablo 1: Sistem ve organlara göre Uzamış COVID-19 bulguları

SİSTEM/ORGAN	ŞİKAYET/BULGU
Genel	*Halsizlik *Ateş *Kas ağrısı
Sinir Sistemi	*Kognitif bozulma(Brain fog; konsantrasyon bozulması, hafıza kaybı) *Baş ağrısı *Uyku bozukluğu *Periferik nöropati bulguları (batma hissi, his kaybı) *Sersemlik hissi *Deliryum
Solunum Sistemi	*Nefes almakta zorlanma *Öksürük *Pulmoner fonksiyon testi anormallikleri
Kas İskelet Sistemi	*Kas ağrısı *Eklem ağrısı
Kardiyovasküler Sistem	*Göğüs ağrısı *Göğüs kafesinde hassasiyet *Palpitasyon *Myokardiyal enflamasyon *Ventriküler disfonksiyon

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

Gastrointestinal Sistem	*Abdominal hassasiyet *Bulantı *İshal *İştahsızlık ve tat alamama
Üriner Sistem	*Akut renal hasar
Psikolojik/ Psikiyatrik Şikayetler	*Depresyon semptomları *Anksiyete semptomları
Kulak, Burun ,Boğaz Şikayetleri	*Çınlama *Kulak ağrısı *Boğaz ağrısı *Tat ve koku kaybı *Baş dönmesi
Dermatolojik	*Cilt döküntüsü, saç döküntüsü

SÖZEL BİLDİRİ ÖZETLERİ

SS-01

COVID-19 Hasta Yönetiminde Karar Destek Sistemi İçin Model Geliştirilmesi

İrem Akdemir Kalkan¹, Batuhan Bakırarar², Melike Yıldız¹, Deniz Öççetin¹, Shalala Nazarova¹, Güle Çınar¹, Ezgi Gülten¹, Elif Mukime Sarıcaoğlu¹, Atilla Halil Elhan², Müge Günalp Eneyli³, Ayşe Adile Küçükdeveci⁴, Alpay Azap¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Ankara

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Ankara

Giriş-Amaç

COVID-19 kesin tanısı her zaman kolay konulamamaktadır. Bu çalışmada COVID-19 tanısı ve tedavisinde hekimlere yardımcı olacak bir karar destek sisteminin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem

Çalışmada, Nisan-Temmuz 2020 arasında xxx Üniversitesi Hastanelerine COVID-19 ön tanısıyla başvuran hastaların verileriyle, WEKA 3.7 ve R açık kaynak kodlu yazılımından faydalanılmıştır. Veriler veri setine kattıkları değer ve klinik öneme göre sınıflandırılmıştır. Çok Katmanlı Algılayıcı, Lojistik Regresyon, Karar Ağaçları ve Destek Vektör Makinesi kullanılmıştır. Çalışma sonucunda sağlık bakım hizmetinin iki noktasında (tetkik imkanlarının olmadığı ve tetkik imkanlarının geniş olduğu basamaklar) hekimleri yönlendirecek karar destek modelleri geliştirilmiştir. Birinci modelde anosmi, geliş oksijen saturasyonu, temas öyküsü, öksürük, ateş ve cinsiyet değişkenleri belirlenmiştir. İkinci modelde ilk modelde kullanılan değişkenlere ilaveten D-dimer seviyesi, lenfosit sayısı ve çekilen BT'de COVID-19 uyumlu olabilecek bulgular olup olmadığı değişkenleri de modele ilave edilmiştir

Bulgular

Bu modelin çoklu lojistik regresyonla hesaplanan test öncesi olasılığın %53.2 olduğu (166/312) durumdaki Duyarlılığı: %65.1 (%95 GA: %57.5-%71.9), Özgüllüğü: %85.6 (%95 GA: %79.0-%90.4), Pozitif Kestirim Değeri: %83.7 (%95 GA: %76.4-%89.1) ve Negatif Kestirim Değeri: %68.3 (%95 GA: %61.2-%74.6) olarak hesaplanmıştır. Bu modelin Destek Vektör Makinesi

yöntemi ile hesaplanan ve test öncesi olasılığın %53.2 olduğu (166/312) durumdaki Duyarlılığı: %76.5 (%95 GA: %69.5-%82.3), Özgüllüğü: %87 (%95 GA: %80.6-%91.5), Pozitif Kestirim Değeri: %87 (%95 GA: %80.6-%91.5) ve Negatif Kestirim Değeri: %76.5 (%95 GA: %69.5-%82.3) olarak hesaplanmıştır.

Tartışma ve Sonuç

Geliştirilen her iki modelin performansının yüksek olduğu ve bu modeller sayesinde hekimlerin hastalara daha kolay ve doğru tanı koymaları, hastaların uygun tedaviye ulaşmaları yanı sıra sağlık bakım kapasitesinin verimli kullanımı ve salgının toplumda yayılımının azaltılması mümkün olabilecektir.

SS-02

Uzamış COVID-19'da Pulmoner Emboli: 45 Hastanın DeğerlendirilmesiSeniha Başaran

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç

COVID-19 seyirinde venöz tromboemboli gelişimi sıklıkla yatırılarak izlenen hastalarda 2-6 haftalık antikoagulan profilaksiler uygulansa da trombotik sürecin devam edebildiği bilinmektedir. Bu çalışmada uzun dönem takip süresince pulmoner emboli (PE) gelişen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilerek, olası emboli işaretleri, risk faktörleri ve tanısal gerekliliklerin tanımlanması amaçlandı.

Yöntem

Çalışmaya hastanemiz COVID-19 İzlem Merkezi'nde Eylül 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında, akut COVID-19'dan 4 hafta sonra değerlendirilen ve PE tanısı konulan hastalar dahil edildi. Tanı bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi veya perfüzyon sintigrafisiyle konuldu.

Bulgular

Değerlendirilen 1070 hastanın 45 (% 4.5)'i PE tanısı aldı. Hastaların yaş ortalaması 62, %55.6'sı kadın ve %48.9'u obezdi. %57.8'i akut COVID-19 sırasında yatarak tedavi görmüş ve %60'ı tedavi/profilaksi dozunda antikoagulan tedavi almıştı. Tanı %37.8'ine BT anjiyografi, %62.2'sine perfüzyon sintigrafisiyle konuldu. Hastalara ait özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Sonuç

Akut COVID-19 sonrası izlenen hastaların %4.5'inde PE belirlenmiştir. Uzamış COVID-19 sırasında genellikle ileri yaşlı, vücut kitle indeksi yüksek ve komorbiditeleri bulunan hastalarda PE gelişebilmektedir. Hastalığın şiddetiyle PE arasında ilişki kurulsa da akut COVID-19 sırasında BT bulgusu olmayan/hafif tutulumu olan, ayaktan takip edilen, ilk tanıda D-dimer değeri normal olanlarda da takipte PE olabilmektedir. Takipte çabuk yorulma ve nefes darlığı olanlarda, çalışmamızda da görüldüğü gibi parmak ucu oksijen saturasyonunda belirgin düşme olmasa da (ortalama sPO2 %96), özellikle D-dimer değerleri yüksekse, daha önce antikoagulan kullanımından bağımsız, PE akla gelmeli ve incelemeler yapılmalıdır. Subsegmenter embolilerin tanısında perfüzyon sintigrafisinin BT'den daha duyarlı olması nedeniyle, BT'yle tanı konulamayanlarda sintigrafi yapılmalıdır. COVID-19 hastalarının uzamış COVID-19 semptomu olsun/olmasın uzun dönem takiplerinin yapılması, solunum semptomları olan/D-dimer yüksekliği belirlenenlerde PE araştırılması gereklidir.

Tablo 1. Uzamış COVID-19'da pulmoner emboli tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellikler	Toplam hasta sayısı n=45
Yaş, yıl, ortalama±SD	62±17
Cinsiyet, kadın, n (%)	25 (55.6)
Kronik hastalık varlığı, n (%)	33 (73.3)
Diabetes mellitus, n (%)	13 (28.9)
Hipertansiyon, n (%)	10 (22.2)
Vücut kitle indeksi, ortalama±SD	29.9±4.7
Vücut kitle indeksi <25, n (%)	6 (13.3)
Vücut kitle indeksi 25-29.9, n (%)	17 (37.8)
Vücut kitle indeksi >30, n (%)	22 (48.9)
Akut COVID-19 döneminde toraks bilgisayarlı tomografi bulgusu	
Tutulum yok, n (%)	9 (20.0)
Hafif şiddette tutulum, n (%)	8 (17.8)
Orta şiddette tutulum, n (%)	11 (24.4)
Ağır şiddette tutulum, n (%)	12 (26.7)
Görüntüleme yapılmayanlar, n (%)	5 (11.1)
Akut COVID-19 tanı anında kan D-dimer düzeyi, µg/L, ortalama±SD	1999±3214
Akut COVID-19 tanı anında kan D-dimer düzeyi	
Normal olanlar, n (%)	10 (22.2)
Yüksek olanlar, n (%)	22 (48.9)
Bakılmayanlar, n (%)	13 (28.9)
Pulmoner emboli tanısı sırasında kan D-dimer düzeyi, µg/L, ortalama±SD	3534±4295

Pulmoner emboli tanısı sırasında kan D-dimer düzeyi	
Normal olanlar	3 (6.6)
Yüksek olanlar	42 (93.3)
Pulmoner emboli tanısı sırasında şikayetler	
Çabuk yorulma	25 (55.6)
Nefes darlığı	15 (33.3)
Öksürük	6 (13.3)
Şikayeti olmayanlar	12 (26.0)
Pulmoner emboli tanısı sırasında oksijen saturasyonu, %, ortalama±SD	96.1±1.8
Akut COVID-19 tanısı ile pulmoner emboli tanısı arasındaki süre, gün, ortalama±SD	87±68
Akut COVID-19 tanısıyla kullanılan antikoagulan tedavi süresi, gün, ortalama±SD	14±17

SS-03

COVID-19'da High Mobility Group Box 1 (Hmgb1) Neleri Öngörebilir?

Nazlım Aktuğ Demir¹, Sema Yılmaz Kırık¹, Şua Sümer¹, Onur Ural¹, Hatice Esranur Kıratlı¹, Hüsamettin Vatansev², Esra Paydaş Hayatsal², Uğur Arslan³, Hakan Cebeci⁴, Lütfi Saltuk Demir⁵

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, Konya

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Konya

⁴Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, Konya

⁵Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Konya

Amaç

COVID-19 tanısı alan hastalarda HMGB1 düzeyleri ile toraks bilgisayarlı tomografide (BT) akciğer tutulumu varlığı,tutulum düzeyi,yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem

SARS-CoV-2 RT-PCR testleri pozitif çıkan,COVID-19 için tedavi edilen hastalar üzerinde yapıldı. Hastalar,COVID-19 için toraks BT tutulumu olmayan (Grup 1) ve olan (Grup 2) olarak 2 gruba ayrıldı. BT'lerinde COVID-19 için tipik tutulum belirtileri (buzlu cam opasiteleri,konsolidasyon) olan hastalar lezyonlarının boyutuna göre 3 gruba ayrıldı. Grup 2A: %33 veya daha az BT tutulumu olan hastalar

Grup 2B: %34-66 BT tutulumu olan hastalar
Grup 2C: %67 veya daha fazla BT tutulumu olan hastalar
Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları, laboratuvar tetkikleri ve toraks BT sonuçları kaydedildi. Hastalardan başvuru anında rutin testleri için alınan kan örneklerinden kalan serum örnekleri -80 C’de saklandı. Serumdaki HMGB1 konsantrasyonlarının tespiti için Sandwich ELISA yöntemi kullanıldı (Elabscience, Katalog No. PKSH033431, ABD).

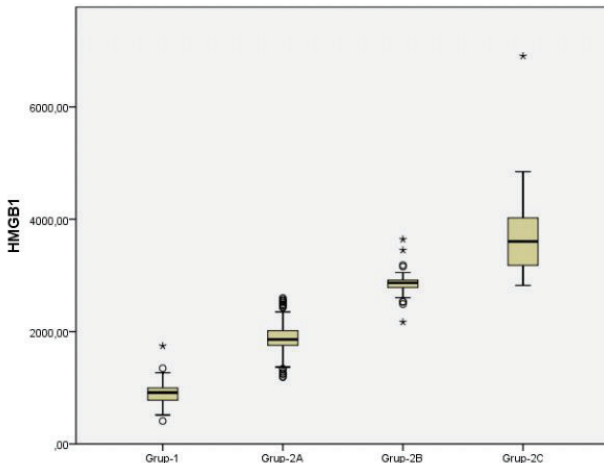
Bulgular

Çalışmaya 251 hasta alındı. Hastaların 121’i kadın, 130’u erkek olup yaş ortalaması 52.2±19.0 idi. Çalışmamızda HMGB1’in akciğer tutulumu olanlarda olmayanlardan, yoğun bakımda yatan hastalarda serviste yatan hastalardan ve ex olan hastalarda ex olmayanlardan daha yüksek olduğu ve akciğer tutulum düzeyi ile korele olduğu saptandı. Akciğer tutulumu HMGB1 düzeyi ile ilişkili bulundu. HMGB1’in lenfosit ile negatif yönde orta düzeyde, LDH, troponin, PCT, ferritin ve D-dimer ile pozitif yönde orta düzeyde, CRP ile pozitif yönde kuvvetli düzeyde korelasyonu tespit edildi. Ayrıca toraks BT’de akciğer tutulumunu öngörmeye bir çok parametre ile yapılan lojistik regresyon analizinde açıklıcılık katsayısı %95,8 olarak tek başına HMGB1 etkin bulunması, ağır akciğer tutulumunu öngörmeye aynı parametrelerle yapılan lojistik regresyon analizinde açıklıcılık katsayısı %82,9 olarak HMGB1 ile CRP’nin bulunması oldukça değerlidir.

Tartışma

Sonuçlar, HMGB1’in hem prognozu öngörmeye kullanılabileceği, hem de akciğer hasarı tedavisi için hedeflenen anahtar nokta olabileceğini düşündürmektedir.

Akciğer tutulumuna göre hastaların HMGB1 değerleri



Hastaların akciğer tutulumu, yatış yeri ve mortalitesine göre HMGB1 düzeyleri

		HMGB-1 (pg/ml)	P DEĞERİ
Hasta	Grup-1	909,2±222,1	0,001
	Grup-2A	1881,2±350,2	
	Grup-2B	2856,8±206,1	
	Grup-2C	3662,9±679,4	
Mortalite	Yaşayan	2207,2±1023,5	0,001
	Ex	3284,3±822,2	
Yatış yeri	Servis	2138,5±997,0	0,001
	Yoğun bakım		

SS-04

SARS-CoV-2’nin Gizli Tehlikesi, Erişkinde Multisistem İnflamatuvar Sendrom: Olgu Serisi

Aysun Benli¹, Yavuz Burak Tor², Serap Şimşek Yavuz¹, Atahan Çağatay¹, Halit Özsüt¹, Ahmet Gül³, Haluk Eraksoy¹

¹*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*

²*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

³*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı*

Giriş-Amaç

Erişkinde Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-A), COVID-19 sonrası erken dönemde görülen ateş, karın ağrısı, mukokütanöz bulgular, kardiyak disfonksiyon, şok, inflamatuvar belirteçlerde yükselme, hematolojik tutulum ve SARS-CoV-2 antikoru pozitifliğiyle seyreden bir tablodur. Bu bildiriyle takip ettiğimiz olguların klinik özelliklerini ve tedavi deneyimimizi paylaşmak istedik.

Yöntem

İstanbul Tıp Fakültesi İHVKM Servisi’nde takip ettiğimiz 6 MIS-A olgusunun demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri kaydedildi. Tanıda CDC’nin MIS-A için belirlediği kriterler kullanıldı. Bulgular: Olgular COVID-19’u 2-8 hafta önce hafif şiddette geçiren orta yaşta hastalardı. Ateş, ciddi halsizlik ve hipotansiyon ortak bulgularıydı. Lenfopeni, CRP, prokalsitonin, pro-BNP, D-dimer ve ferritin yüksekliği izlendi. Hastaların hepsinin SARS-CoV-2 antikoru pozitifti. Olguların tüm özellikleri

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

Tablo 1’de gösterilmiştir. Hastaların 5’inde anakinra, 3’ünde metilprednizolon, 2’sinde deksametazon, 2’sinde IVIG tedavisi uygulandı. Ampirik başlanan antibiyotik tedavileri kültürler negatif sonuçlandıktan sonra kesildi. Anti-inflamatuar tedavi sonrasında hastalardaki hipotansiyon düzeldi, yoğun bakım izlemi ihtiyaçları olmadı, inotrop tedavi verilmedi ve hiçbirinde mortalite izlenmedi.

Tartışma ve Sonuç

MIS-A çeşitli klinik tablolara yol açan, sepsisle karışabilen, ağır ve mortal seyredebilecek bir hastalıktır. Bildirilen olguların %50-60’ında kardiyak tutulum gösterilmiştir. Bu periferik rezistansta

azalmaya sekonder reaktif-hiperdinamik değişiklikler olarak değerlendirilebilir. SARS-CoV-2 endotel hasarı yapıp çeşitli yollarla aktive ederek sitokin artışına ve bağışıklık cevabının bozulmasına yol açmakta. MIS patogenezinde ise spike proteininin tetiklediği hiperinflamasyon ve otoantikör aracılı hücre hasarı ve inflamasyonun tetiklenmesinin yer aldığı düşünülüyor. Rekombinan IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra sitokin kaskadını erken aşamada bloke ettiğinden MIS-A tedavisinde kullanılabilecek bir ajandır. CRP ve prokalsitonin gibi inflammatuar belirteçleri yükselterek sepsisle karışabilen MIS-A’da erken tanı ve anti-inflamatuar tedaviyle yüz güldürücü cevaplar alınacaktır.

MIS-A Olgularının Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6
Yaş	37	48	45	51	23	56
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Kadın
Eşlik eden hastalık	Alerjik rinit	Yok	Nefrolitiazis	Kronik Hepatit B	Yok	Tip 2 diyabet, hipertansiyon
COVID-19 hastalık şiddeti	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif
COVID-19 tanısından MIS-A semptomları başlangıcına kadar geçen süre	29 gün	10 gün	24 gün	29 gün	50 gün	12 gün
Asemptomatik dönem süresi	23 gün	8 gün	20 gün	23 gün	41 gün	9 gün
MIS-A için başvurusunda SARS-CoV-2 PCR	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
SARS-CoV-2 antikoru	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Lenfosit (hücre/ μ L)	300	700	900	800	300	800
Nötrofil (hücre/ μ L)	10000	2350	25600	19100	4100	24700
Trombosit (hücre/ μ L)	75000	170000	179000	127000	179000	622000
CRP (mg/lit)	323	280	311	205	412	111
Ferritin (ng/mL)	426	780	3714	2748	1595	998
Prokalsitonin (ng/mL)	3,43	19	11,41	0,73	5,31	11,62
D-dimer (μ lit)	12760	2800	1400	2090	2900	730
pro-BNP (pg/mL)	6,831	3600	23077	35000	1006	443
Troponin-T (pg/mL)	3,54	14	54,89	540,5	30,16	6,24
Ateş süresi	7 gün	6 gün	5 gün	4 gün	4 gün	4 gün
Halsizlik	Var	Var	Var	Var	Var	var
Lenfadenopati	Tek taraflı servikal	Yok	Yok	Tek taraflı servikal	Yok	Yok

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

Mukokütanöz bulgular	Livedo retikülaris, konjonktivit, papillit, palmar deskuamasyon	Yok	Tonsiller hiperemi	Yok	Yok	Yok
Kan basıncı (mm Hg)	75/45	85/40	90/60	90/60	70/40	85/60
Ödem	Anazarka	Anazarka	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif
Ekokardiyografik değerlendirme	EF: %68 PAB:43mmHg Hafif perikardiyal efüzyon	Uygulanmamış	EF:%50 PAB:32 mm Hg Sağ ventrikül genişlemesi Septal hipokinezi	EF:%50 Anteroseptal hipokinezi	EF:normal PAB:27 mm Hg Hafif perikardiyal efüzyon	EF:%76 PAB:27 mm Hg Sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon
Gastrointestinal tutulum	Kusma	Yok	Yok	Yok	İshal	Kusma/ishal
Tedavi	DMAH, Anakinra 3x100 mg SC, IVIG 2gr/kg	DMAH, Anakinra 3x200 mg IV, Deksametazon 1x6 mg/gün	DMAH, Anakinra 3x200 mg IV, Metilprednizolon 40 mg/gün	DMAH, Anakinra 2x100 mg SC, Metilprednizolon 40 mg/gün	DMAH, Anakinra 3x100 mg, SC, IVIG 2gr/kg, Deksametazon 6 mg/gün	DMAH, Metilprednizolon 40 mg/gün
Hastane yatış süresi	19 gün	18 gün	15 gün	15 gün	13 gün	12 gün

PAB: pulmoner arter basıncı, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin

SS-05

Farklı SARS-CoV-2 Virüs Aşıları ile Elde Edilen Antikor Yanıtlarının Enfeksiyon Geçirilerek Kazanılan Antikor Yanıtı ile Karşılaştırılması

Demet Yalçın¹, Özlem Unay Demirel², Muhammed Mert Sonkaya³, Işıl Uluışık³, Olida Çeçen³, Erkan Ceylan⁴, Yavuz Furuncuoğlu³, Deniz Sema Maktav Çelikmen³, Merih Kalamanoğlu Balcı⁴, Fulya Coşan⁵

¹İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, İstanbul

²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, İstanbul

³Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁴Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁵Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş-Amaç

SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşılardan inaktif aşı Ocak 2021'den, mRNA aşısı Nisan 2021'den beri ülkemizde uygulanmaktadır. Aşıya karşı yanıtı gösteren parametrelerden biri virüse karşı oluşan antikor düzeyleridir. Bu çalışmada, sadece enfeksiyon

geçirmiş(E), sadece aşılanmış(A) ve hem enfeksiyon geçirmiş hem aşılanmış grupta (EA) anti-Spike antikor düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Ocak 2021-Temmuz 2021 arasında anti-Spike antikor seviyelerine bakılmış 447 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Spike antikor analizi Abbott-Architect-ci8200 otoanalizöründe Kemilüminesan-Mikropartikül-Immunoassay yöntemiyle yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan 447 kişinin 123'ü E grubunda, 247'si A grubunda, 45'i EA grubunda yer almaktaydı. 32 hastada (%8,2) bilinen enfeksiyon ve aşılama geçmişi olmamasına rağmen antikor pozitifliği saptandı. E grubunda A grubuna kıyasla (her iki aşı birlikte değerlendirildiğinde) median anti-Spike antikor düzeyinin yüksek olduğu görüldü (p=0,049, median:741,4; 431,3 sırasıyla). mRNA aşılı kişilerde E grubuna kıyasla antikor düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0,000, median:6539,85; 741,4 sırasıyla). E grubunda inaktif aşı grubuna göre antikor düzeylerinin daha yüksek görüldü (p=0,000, median:741,4; 320,3 sırasıyla). mRNA aşılı grubun antikor düzeyleri, inaktif aşı grubun antikor düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,000, median:6539,85; 320,3 sırasıyla). EA grubunda antikor düzeyleri hem E grubuna, hem

A grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.000$; $p=0.000$ (sırasıyla); median EA(tüm aşılardan):2930,8; median E:741,4; median A(tüm aşılardan):431,3). SARS-CoV-2 IgM/IgG düzeyleri E ve A grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,699$, $p=0,06$).

Sonuç

mRNA aşılılarıyla oluşan antikor düzeyleri, inaktif aşı ve enfeksiyonla bağışıklık kazanmış gruba göre yüksek bulunmuştur. En yüksek seviyeler hastalığı geçirmiş-aşı olmuş grupta bulunmuştur. Aşılanma sonrası oluşan antikor düzeylerinin etkinliği daha büyük çalışmalarla desteklenmelidir.

SS-06

İnaktif Vero Hücre COVID-19 Aşısı Olan CoronaVac'ın Yan Etkilerinin Araştırılması

İrem Akdemir Kalkan¹, Elif Nur Özbay Haliloğlu¹, Ahmet Mert Cavnar¹, Deniz Öcçetin¹, Güle Çınar¹, Ezgi Gülten¹, Elif Mukime Sarıcaoğlu¹, Atilla Halil Elhan², Nuray Halliloğlu³, Halil Özdemir⁴, Tanıl Kendirli⁵, Alpay Azap¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Ana Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç

Aşılanma, COVID-19 pandemisini kontrol altına almanın en etkili yöntemlerinden biridir. Ancak bu yeni virüse karşı geliştirilen aşılardan yan etki profillerinin bilinmesi de önemlidir. Bu çalışmada, CoronaVac aşısı (Sinovac Life Sciences, Beijing, China) ile ilişkili yan etkileri ve yan etkilerin sıklığının araştırılması amaçlandı.

Yöntem

Çalışma, kesitsel bir gözlem çalışması olarak tasarlanmıştır. Türkiye'de bir üniversite hastanesinin (Xxxx Üniversitesi) çalışanlarına CoronaVac aşısı yapıldıktan sonra standart bir anket formu kullanılarak yüz yüze görüşmeler yapıldı ve çalışanların yaşadığı yan etkiler belirlenmiştir. Tüm sorular aşı

uygulanmasından sonraki 7 gün içinde sorulmuştur.

Bulgular

Çalışmada ilk ve ikinci doz aşı sonrası toplamda 2449 hastane çalışanına ulaşılmıştır. Bunların %61,2'si (1,510) kadın olup, yaş ortalaması $37,7 \pm 10,1$ 'dir. Ateş (%1.3), miyalji (%8.7) ve baş ağrısı (%14.9) bildirilen yan etkiler arasındaydı. Olguların %1.1'inde hipertansif ataklar ve %1.2'sinde taşikardi vardı. Ciddi yan etkilerden anafilaksi ise üç olguda görüldü.

Tartışma ve Sonuç

CoronaVac yan etki profili açısından diğer inaktif aşılardan gibi güvenli bir profile sahip gibi görünse de hipertansiyon ve görme kaybı gibi ciddi uzun vadeli yan etkiler araştırılmalıdır.

SS-07

Akciğer Nakil Alıcılarında COVID-19 Yönetimi Zor mu? 3 Olgunun Değerlendirilmesi

Yeşim Uygun Kızmaz¹, Ahmet Erdal Taşçı²

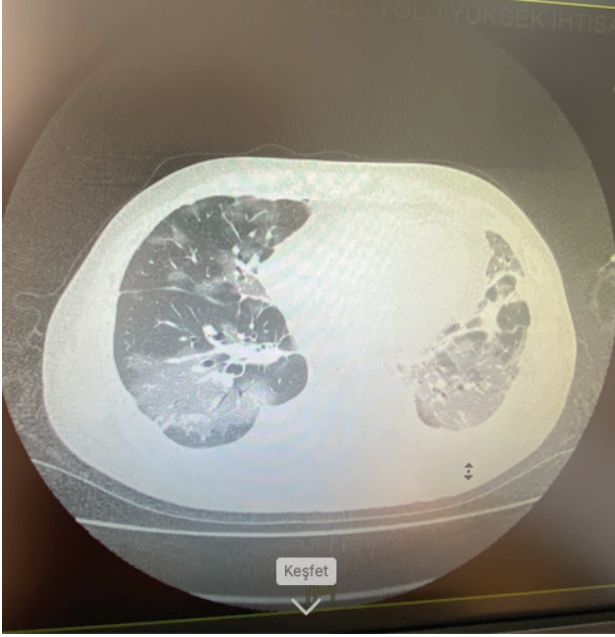
¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Nakli BD, İstanbul

SARS-CoV-2 akciğer nakil alıcılarındaki etkisi tam bilinmemektedir. Bu hastalar kronik immünyüpresyon ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle komplikasyonlardan açısından daha yüksek risk altındadırlar. Burada nakil sonrası COVID-19 tanısı alan 3 olguyu değerlendirmeyi amaçladık. 1) 2018'de akciğer nakli yapılan 59 yaş erkek hasta yaygın vücut ağrısı, öksürük, halsizlik ve ateş şikayetleriyle yaptırdığı COVID testinin (+) saptanması üzerine yatırıldı. Favipiravir ve levofloksasin tedavisi başlandı. 3 lt/dk oksijenle Sat%95 ve 38,4°C ateşi oldu. Kültürlerinde üreme olmadı. CRP:233 mg/L, LYM:0,86 $\times 10^3$, D-dimer:1080 ng/mL, IL-6:157 pg/ml idi. Toraks BT: Sağ akciğer orta ve alt lob perihiler bölgede buzlu cam dansiteleri görüldü. Tedavisinin 5. gününde antiviral ve antibakteriyel ilaçları kesildi. Saturasyonu %98'e yükseldi, laboratuvar parametreleri normale geriledi, 7. gününde taburcu edildi. 2) 43 yaş postnakil 3. ayında erkek hasta baş ağrısı ve halsizlik nedeni ile yaptırdığı COVID testinin (+) olması üzerine tedavisi başlanmış, 2. gününde kliniğimize yatırıldı. Vitalleri

stabil, oda havasında Sat%98 idi. Toraks BT: bilateral hemitoraksta sağda 27 mm, solda 31 mm sıvı, sol üst ve alt segmentte, sağ orta ve alt loba buzlu cam dansitesi (Şekil 1). CRP: 72 mg/L, LYM: $0,52 \times 10^3$, D-dimer: 1120 ng/mL, IL-6: 114 pg/ml idi. 5.gününde Sat %77'ye düştü. Rezervuarlı maskeyle 10 lt/dk O2 altında %96 oldu. MRP ve pulse steroid başlandı. Takibinde Sat%80 olması üzerine ECMO ve entübasyon amaçlı YBÜ'ye alındı. BAL kültüründe panresistan K.pneumoniae üredi, etkene yönelik tedavisi verildi, 2 haftada ECMO dekanüle edildi, klinik stabilizasyon sağlanan hasta yatışının 3. ayında taburcu edildi. 3) 18 ay önce nakil olan 27 yaş kadın hasta, rutin FOB öncesi COVID testi(+) saptandı. Favipravir, DMAH, azitromisin ve prednizolon 1x5 mg tedavisi başlandı. Vitalleri stabil, laboratuvar değerlerinin tümü normal sınırlarda ve BT tutulumu olmayan hasta 10. gününde taburcu edildi.

Resim



SS-08

Pandemik Aşılarından Umdüğümüz Sonucu Alabildik mi? COVID-19 Tanılı Hastaların Aşılı Olma Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Derya Korkmaz, Neşe Demirtürk

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Giriş

Ülkemizde COVID-19'a yönelik aşı uygulamalarının 14 ocak 2021 tarihinde başlamasıyla pandemi ile mücadelede yeni bir süreç başlamıştır. Çalışmamızda 1 şubat-1temmuz 2021 tarihleri arasında hastanemizde pcr pozitifliği saptanıp COVID-19 tanısı alan hastaların aşı durumlarına göre değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem

1 şubat-1temmuz 2021 tarihleri arasında hastanemizde muayene olan pcr pozitifliği saptanıp COVID-19 tanısı alan tüm hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları incelenerek aşılı olma durumlarına göre hastalar değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızda; 502'si kadın, 418'i erkek toplam 920 hasta değerlendirildi. Yaş ortalaması 43.07 ± 15.69 olan hastalardan 720'si aşısız, 200'ü aşılı idi. Aşılı olanlardan 92 kişi tek doz, 108 kişi ise çift doz aşı sonrasında hastalandı. Aşılı olanların tamamı CoronaVac tam hücre aşısı ile aşılanmıştı. Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları gösterilmektedir. Ayaktan hastalarda; BT tutulumu, lenfopeni, trombositopeni, CRP ve ferritin yüksekliği, yatan hastalarda ise BT tutulumu, lenfopeni, trombositopeni aşılı olan grupta daha fazla saptandı. Hastanede yatarak izlenen COVID-19 olgularında, aşılı grupta komorbiditenin aşısız gruptan daha fazla olduğu tespit edildi. Mortalite oranı da aşısız grupta daha yüksekti.

Sonuç

CoronaVac aşısının COVID-19 bulaşını engelleyip engellemediğini değerlendirmek için verilerimiz yeterli olmasa da, çalışma sonucumuz aşılamanın mortaliteyi engellemede etkili olduğunu göstermektedir. Yatırılarak izlem gerektiren hastaların çoğunun komorbid olması, aşılamanın komorbiditesi olmayanlarda hastalığın ayaktan geçirilecek kadar hafif atlatılmasına yardımcı olabileceği sonucunu doğrular. Ayaktan izlenen hastalarda laboratuvar değerlerindeki bozukluklar aşılı grupta daha fazla olsa da bu hastaların klinik bulgularının hafif olması aşının koruyucu etkisine bağlanabilir.

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

Tablo: Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları

	AYAKTAN			YATAN			YOĞUN BAKIM		
	AŞILI	AŞSIZ	p	AŞILI	AŞSIZ	p	AŞILI	AŞSIZ	p
CİNSİYET n(%)									
Kadın	86(56.6)	358(54.5)	0.641	15(45.5)	32(58.2)	0.247	8(53.3)	3(37.5)	0.469
Erkek	66(43.4)	299(45.5)		18(54.4)	23(41.8)		7(46.7)	5(62.5)	
YAŞ n(%)									
18-30 yaş	17(11.2)	204(31.1)	0.000	1(3)	6(10.9)	0.000	0(0)	0(0)	0.199
31-40 yaş	25(16.4)	175(26.6)		1(3)	9(16.4)		0(0)	0(0)	
41-50 yaş	23(15.1)	151(23)		2(6.1)	13(23.6)		0(0)	1(12.5)	
51-60 yaş	30(19.7)	94(14.3)		7(21.2)	18(32.7)		1(6.7)	3(37.5)	
61-70 yaş	42(27.6)	25(3.8)		10(30.3)	2(3.6)		3(20)	1(12.5)	
71-80 yaş	12(7.9)	7(1.1)		8(24.2)	7(12.7)		7(46.7)	2(25)	
80< yaş	3(2)	1(0.2)		4(12.1)	0(0)		4(26.7)	1(12.5)	
Toplam	152(100)	657(100)		33(100)	55(100)		15(100)	8(100)	
KOMORBİDİTE n(%)									
Hipertansiyon	8(5.3)	10(1.5)	0.005	15(45.5)	6(10.9)	0.000	10(66.7)	4(50)	0.435
Diyabetes Mellitus	136(8.6)	17(2.6)	0.000	9(27.3)	13(23.6)	0.703	8(53.3)	4(50)	0.789
Kalp yetmezliği	3(2)	1(0.2)	0.004	6(18.2)	1(1.8)	0.006	5(33.3)	3(37.5)	0.842
Kronik Akciğer Hastalığı	5(3.3)	5(0.8)	0.011	4(12.1)	6(10.9)	0.862	4(26.7)	3(37.5)	0.591
Renal yetmezlik	1(0.7)	0(0)	0.037	3(9.1)	2(3.6)	0.285	4(26.7)	1(12.5)	0.433
Malignite	3(2)	0(0)	0.000	3(9.1)	5(9.1)	1.000	1(6.7)	0(0)	0.455
Laboratuvar n(%)									
Lenfopeni	39(25.7)	10(15.4)	0.003	23(69.7)	18(32.7)	0.001	10(66.7)	5(62.5)	0.842
Trombositopeni	4(2.6)	5(0.8)	0.048	8(24.2)	3(5.5)	0.010	7(46.7)	4(50)	0.879
CRP yüksekliği	40(26.3)	89(13.5)	0.000	26(78.8)	35(63.6)	0.136	14(93.3)	8(100)	0.455
Ferritin yüksekliği	12(7.9)	10(1.5)	0.000	14(42.4)	26(47.3)	0.658	13(86.7)	8(100)	0.280
Radyoloji n(%)									
BT tutulumu	30(19.7)	55(8.4)	0.000	27(81.8)	34(61.8)	0.049	14(93.3)	8(100)	0.455
Prognoz n(%)									
Mortalite	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)		6(40)	6(75)	0.017

SS-09

COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalarda Sitomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr Virus (EBV) Reaktivasyonu

Aysun Benli

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş

CMV ve EBV infeksiyonu bağışıklığın baskılandığı çeşitli stres hallerinde hücrel immünitenin

disfonksiyonuyla reaktifte olmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış, invazif işlemler, sepsis, travma, yanık, immünsüpresif tedavi, malignite gibi durumlarda özellikle CMV'nin reaktifte olarak mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir. EBV ile ilgili bildirimler kısıtlıdır. COVID-19 YBÜ'de takip edilen hastalarda CMV ve EBV 'nin reaktifte olduğu, bu hastaların ventilatörden ayrılmaları ve hastane yatışlarının uzun sürdüğü gözlemlendi. CMV ve EBV reaktivasyonun sıklığı ve mortaliteye etkisini belirlemek amaçlandı. Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi'nde pandeminin ilk yılında COVID-19 tanısıyla YBÜ'de izlenen > 18 yaş hastalar geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, YBÜ yatış süresi,

ölüm, CMV ve EBV viremeleri kaydedildi. CMV ve EBV için saptanan en yüksek değerler kaydedildi. Bulgular: 332 hastanın 78 (%23.4)'inde CMV ve/veya EBV reaktivasyonu saptandı. Virus reaktivasyonunun görüldüğü hastalarda yaş ve cinsiyet görülmeyenlerle benzer iken, YBÜ'de yatış süresi ve mortalite daha fazlaydı (Tablo 1). CMV ve EBV düzeyi 1000 kopya/ml üzerinde saptanan hasta sayısı sırasıyla 21 (%6.3) ve 23 (%6.9)'tü. 13 hastada CMV ve EBV reaktivasyonu birlikte görüldü. Viremiye kadar geçen süre ise 11.5 gün bulundu. Viremelerinin %60'ı pandeminin ikinci 6 aylık periyodunda görüldü. Sonuç: CMV ve EBV seroprevalansının yüksek olduğu ileri yaş hastaların izlendiği COVID-19 YBÜ'de hastaların yaklaşık ¼'ünde reaktivasyon izlenmiş, bu hastalarda YBÜ yatış süresi ve mortalite daha fazla bulunmuştur. Daha önce YBÜ'deki kritik hastalarda CMV reaktivasyonu %0-35 arasında bildirilmiş, viremi 4-12. günlerde saptanmıştır. CMV ve EBV reaktivasyonu diğer patojenlere karşı direnci azaltabilir. Bu çalışmayla sekonder viral infeksiyonların COVID-19 seyrine ve mortaliteye etkisinin olup olmadığını araştırarak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu saptanmıştır.

Tablo- CMV/EBV Reaktivasyonu Olan ve Olmayan Hastaların Özellikleri

	CMV/EBV Reaktivasyonu Olan Hasta (n=78)	CMV/EBV Reaktivasyonu Olmayan Hasta (n=254)
Yaş (ortalama)	65.6	65.3
Erkek Cinsiyet (%)	61.5	67.3
Mortalite (%)	73	51.5
YBü Yatış Süresi (gün) (ortalama, ortanca değer)	21.7, 16	8.2, 7
CMV/EBV Reaktif olan Hasta (n,%)	78 (%23.4)	
CMV Reaktivasyonu (n,%)	54 (%16.2)	
CMV>1000 kopya/ml (n,%)	21 (%6.3)	
CMV DNA (ortalama, ortanca değer)	21678 kopya/ml, 444 kopya/ml	
EBV Reaktivasyonu (n,%)	37 (%11.1)	
EBV>1000 kopya/ml (n,%)	23 (%6.9)	

EBV DNA (ortalama, ortanca değer)	2963025 kopya/ml, 2437 kopya/ml	
CMV+EBV Reaktivasyonu	13 (%3.9)	
YBü yatışından viremiye kadar geçen süre (gün) (ortalama, ortanca değer)	11.5, 9	

SS-10

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan COVID-19 Hastalarında Bakteriyemilerin İrdelenmesi

Döndü Çelik¹, Yakup Gezer¹, Mehmet Özden¹, Ayşe Belin Özer², Yasemin Ersoy¹

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Malatya

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Malatya

Giriş-Amaç

COVID-19 olgularında gelişen süperenfeksiyona neden olan bakteriyemiler, tedavide zorluklara neden olarak prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu çalışmada yoğun bakım ünitesi(YBÜ)'nde yatan COVID-19 olgularında bakteriyemi sıklığının belirlenmesi, immünsüpresif kullanımının ve yatış süresinin bakteriyemi gelişiminde rolü, bakteriyemiye yol açan mikroorganizmalar, direnç profilleri ve bakteriyeminin mortalite üzerine etkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi COVID-19 YBÜ'nde 1 Ocak-30 Haziran 2021 yılları arasında yatan hastalara ait veriler, hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı. Bakteriyemi tanısı alan ve kontaminasyon ekarte edilen hastalar incelendi. İstatistik analizleri SPSS 25.0 kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 153 hasta dahil edildi. Hastalara ait demografik ve klinik veriler Tablo 1'de verilmiştir. Yirmi altı hastada (%16,9) bakteriyemi tanısı konuldu. Pulse steroid kullanımı, standart doz steroid süresi ve tocilizumab kullanımı ile bakteriyemi ve mortalite gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı(p>0.05). YBÜ'nde yatış süresi ile bakteriyemi arasında

anlamli ilişki saptanırken ($p < 0.05$), mortalite arasında anlamli ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Bakteriyemili olgularda mortalite oranları anlamli düzeyde yüksek izlendi ($p < 0.05$). Kan kültüründe izole edilen bakteriler değerlendirildiğinde en sık %31,11 *Acinetobacter baumannii*, ikinci sırada ise %26,67 koagülaz negatif stafilokok yer almaktaydı. Direnç profili *A. baumannii* izolatlarında, tüm izolatlar karbapenem, sefolosporin, kinolon ve aminoglikozidlere dirençli olup, sadece kolistin ve tigesikline duyarlıydı.

Tartışma ve Sonuç

COVID-19 tanısıyla YBÜ'lerindeki hastalarda, gerek hastalığın kendi dinamikleri gerekse sitokin fırtınasının tedavisinde kullanılan ilaçların hastaları çeşitli sekonder enfeksiyonlara açık hale getirebileceği, mortalite ve morbiditede artışlara yol açabileceği öngörülmektedir. Çalışmamızda ise YBÜ'nde yatış süresinin bakteriyemi gelişimi arasında anlamli etkisinin olduğu ve gelişen bakteriyemilerin mortaliteyi artırdığı dikkate alındığında enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemi bir kat daha artmaktadır.

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

		n(%)
Cinsiyet	Erkek	103 (67,3)
	Kadın	50 (32,7)
Yaş (yıl)	Ort ± SS Min-Maks	63,35±14,55 20-102
YBÜ kalış süresi (gün)	Ort ± SS Min-Maks	9,69±8,36 1-47
Standart doz steroid kullanım süresi (gün)	Ort ± SS Min-Maks	11,97±7,64 1-31
Gebelik, Eşlik eden komorbid durumlar	Gebe	2 (1,3)
	Yok	26 (17)
	Tek	69 (45,1)
	İki	29 (19,0)
	Üç ve daha fazla	27 (17,7)
COVID-19 PZR Pozitifliği		120 (78,4)
Akciğer BT tutulumu		148 (96,7)
Pulse steroid (3 gün 1x250mg) kullanımı		66 (43,1)
Tocilizumab kullanımı		19 (12,4)
Mortalite		87 (56,9)

SS-11

COVID-19'a Bağlı Makrofaj Aktivasyonu Sendromu Gelişiminde İmmün Cevapta Rol Alan ve Konakçı Cinsiyetine Bağlı Genetik Faktörlerin Etkisinin Araştırılması: Ön Sonuçlar

Dilara Fatma Akın Balı¹, Tuğba Arslan Gülen², Esmâ Özmen³, Zeynep Türe Yüce⁴, Orhan Yıldız⁴, Tuba Turunç⁵, Üner Kayabaş²

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Niğde

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıklar ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Niğde

³Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Niğde

⁴Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıklar ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kayseri

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıklar ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Adana

Giriş ve Amaç

COVID-19'a karşı gelişen bağışıklık tepkisinin altında yatan cinsiyete dayalı genetik-biyolojik faktörler (X kromozomunda lokalize genler) enfeksiyonlara yatkınlığın, hastalık sonuçlarının ve ölüm oranının önemli belirleyicileri olabilmektedirler. Çalışmamızda, SARS-CoV2'ye bağlı gelişen makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) patojeninde; cinsiyete bağlı genetik faktörlerin yaş ve komorbiditeden bağımsız hastalık prognozundaki önemini araştırılması için, cinsiyete bağlı genetik ve biyolojik faktörlerin genom boyutunda incelenmesiyle olası farklılıkların ortaya çıkartılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Ek hastalığı olmayan, 18-50 yaş, COVID-19'a bağlı MAS tanılı 21 (3K/18E) almayan 39 (24K/15E) toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Kan örnekleri alınmış ve DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. X kromozomunda COVID-19 yatkınlığına neden olabilecek genlerin (ACE 2, TLR7, TLR8, TASL, CXCR3, CD40L) ekzonları primerlerle PCR ile çoğaltıldıktan sonra, DNA dizi analizi yapılmış, sonuçlar analiz edilmiştir. Tespit edilen varyantların patojenik özelliğini belirlemek amacıyla PolyPhen-2 ve SNAP kullanılmıştır. Evrimsel korunmuşluk analizleri PolyPhen-2 "Multiple sequence alignment" sekmesi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

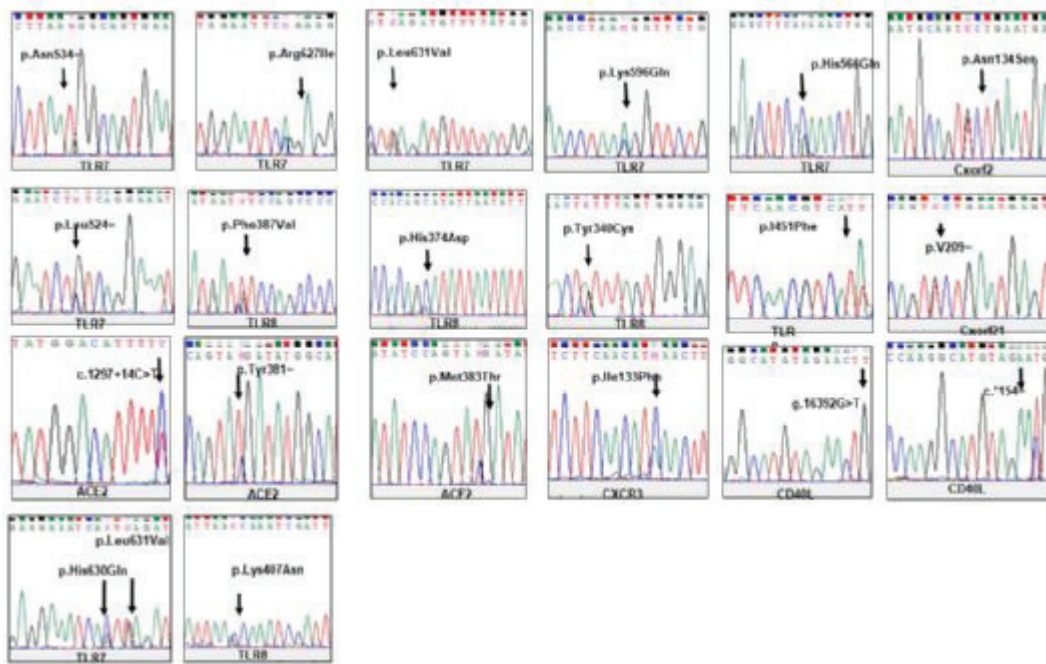
6 gende, 23 [15 "missense", 5 "sinonim", 1 "SNP" ve 2 "kodlanmayan bölge"] varyant tespit edilmiş, 11'i

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

HGMD'de kayıtlı,12'si ilk defa çalışmamızda tanımlanmıştır.En çok değişim tespit edilen TLR7(8değişim),en az CXCR3 (1 değişim)'tür.60 hastanın 28'inde (%46.6) değişim tespit edilmiştir. Her iki programı ile yaptığımız patojenite analizinde "missense"varyantlardan 8'inin iki programda da patojenik olabileceği belirlenmiştir.Türler arasında, varyantların etkilediği a.a karşılaştırılması sonucunda 15 "missense" varyantın, evrimsel süreçte korunmuş a.a değiştirdiği belirlenmiştir.MAS gelişen 1erkek hastada TASL'da p.Val209=ve p.Asn134Ser varyant birlikteliği tespit edilmiş ve p.Asn134Ser varyantının patojenik olduğu belirlendi.Yine TLR7'de LRR domaini kodlayan bölgede p.Leu631Val,p.His630Gln

ve p.Arg627Ile varyantları ve ACE2'de belirlenen p.Tyr381=varyantı MAS gelişen 2erkek hastada belirlendi.TLR8 Topological domainde tespit ettiğimiz p.Lys407Asn ve p.Tyr340Cys varyantlarıMAS'ı olan erkek hastada belirlenmiştir.TartışmaveSonuç: Çalışmamızla X kromozomunda lokalize 6 gende23 farklı varyant belirlenmiş, 12'si sadeceMAS gelişen hastalarda belirlenmiştir.Sonuçlarımızın SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı MAS'a yatkınlığın genetik belirteçlerle aydınlatılması, hastalığın cinsiyete bağlı olumsuz yöndeki yatkınlığının genomik boyutunun aydınlatılmasına yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tespit edilen varyantların DNA Dizi Analizi Elektroforam görüntüsü



Tablo 1. Tespit edilen varyantların karakteristik özellikleri

Değişim No	Gen	Nükleotid Değişimi	Erişim numarası	Değişim Tipi	Lokalizasyon	Amino asit pozisyonu	Poly-Phen2 (skor)	SNAP (skor)	MAS (+) bireyde tespit edilme durumu
1	ACE2	c.1297+14C>T	rs776241279	SNP	Kodlanmayan bölge	-	-	-	MAS(-)
2	ACE2	c.1655A>G	rs1124935570	Missense Değişim	Exon 12/ Peptidase domain	p.Gln552Arg	Nötral Skor 0.023	Nötral Skor-79	MAS (-)
3	ACE2	c.1143T>C	Tanımlanmamış	Sinonim Değişim	Peptidaz domain/ Ekzon 9	p.Tyr381=	-	-	MAS (+)
4	ACE2	c.1148T>C	rs1396769231	Missense Değişim	Peptidaz domain/ Ekzon 9	p.Met383Thr	Muhtemelen Zararlı Skor 1.00	Etkili 17	MAS (+)

KLİMİK COVID-19 SİMPOZYUMU

5	CXCR3	c.397A>T	rs1166679147	Missense Değişim	Ekzon-2/ Trans-membran reseptör	p.Ile133Phe	Muhtemelen Zararlı Skor 0.99	Etkili Skor 61	MAS (-)
6	TASL	c.401A>G	rs1467341267	Missense Değişim	Ekzon -3	p.Asn134Ser	Muhtemelen Zararlı Skor 0.99	Etkili Skor 75	MAS (-/+)
7	TASL	c.627T>G	rs887369	Sinonim Değişim	Ekzon -3	p.Val209=	Nötral	-	MAS (+)
8	TLR8	c.1404A>T	Tanımlanmamış	Missense Değişim	Ekzon -2	p.Ile451Phe	Muhtemelen Zararlı Skor 0.78	Nötral Skor -61	MAS (-)
9	TLR8	c.1275C>G	Tanımlanmamış	Missense Değişim	Ekzon -2	p.Lys407Asn	Nötral Skor 0.01	Nötral Skor -14	MAS (+)
10	TLR8	c.1212A>C	Tanımlanmamış	Missense Değişim	Ekzon -2	p.Phe387Val	Muhtemelen Zararlı Skor 0.84	Nötral Skor -30	MAS (-)
11	TLR8	c.1119C>G	Tanımlanmamış	Missense Değişim	Ekzon -2	p.Leu374 Asp	Muhtemelen Zararlı Skor 1.00	Etkili Skor 81	MAS (-)
12	TLR7	c.1786A>C	rs779750615	Missense Değişim	LRR domain/ Ekzon -3	p.Lys596Gln	Nötral Skor 0.001	Etkili Skor 34	MAS (+)
13	TLR7	c.1570C>T	rs774525175	Sinonim Değişim	LRR domain/ Ekzon -3	p.Leu524=	Nötral	-	MAS (+)
14	TLR7	c.1697G>C	Tanımlanmamış	Missense Değişim	LRR domain/ Ekzon -3	p.His566Gln	Nötral Skor 0.001	Nötral Skor-16	MAS (+)
15	TLR7	c.1892 A >C	Tanımlanmamış	Missense Değişim	LRR domain/ Ekzon -3	p.Leu631Val	Muhtemelen Zararlı Skor 1.00	Etkili 45	MAS (+)
16	TLR7	c.1890 G>C	Tanımlanmamış	Missense Değişim	LRR domain/ Ekzon -3	p.His630Gln	Nötral Skor 0.014	Etkili 78	MAS (+)
17	TLR7	c.1576G>A	Tanımlanmamış	Sinonim Değişim	LRR domain/ Ekzon -3	p.Glu526=	Nötral	-	MAS (+)
18	TLR7	c.1602T>C	rs1259652414	Sinonim Değişim	LRR domain/ Ekzon -3	p.Asn534=	Nötral	-	MAS (-)
19	TLR7	c.1880G>T	rs34014664	Missense Değişim	LRR domain/ Ekzon -3	p.Arg627Ile	Muhtemelen Zararlı Skor 0.98	Etkili 61	MAS (+)
20	TLR8	c.1019T>C	Tanımlanmamış	Missense Değişim	Ekzon 2	p.Tyr340Cys	Muhtemelen Zararlı Skor 0.99	Etkili 49	MAS (+)
21	CD40L	c.*154=	Tanımlanmamış	3' Kodlanmayan Bölge Değişimi	Kodlanmayan Bölge	-	-	-	MAS (-)
22	CD40L	c.773T>C	rs1569377884	Missense Değişim	-	p.Leu258Ser	Muhtemelen Zararlı Skor 1.00	Etkili 19	MAS (-)
23	CD40L	g.16392G>T	Tanımlanmamış	3' Kodlanmayan Bölge Değişimi	3'UTR	-	-	-	MAS (-)

SS-12

SARS-CoV-2 İnfeksiyonu Sitokrom İnhibitörleri Kobisistat ve Ritonavirle Önleniyor Olabilir mi?

İsmail Çelik¹, Ezgi Gülten², Arzu Onay Beşikçi³, Güle Çınar², İrem Akdemir Kalkan², Gülgün Ayhan Kılıçgil⁴, Kemal Osman Memikoğlu², Mehmet Serhat Birengel², Alpay Azap²

¹Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Kayseri

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç

COVID-19'un yıkıcı etkilerini önlemek için tedavi ajanının hızla bulunma ihtiyacı bilim insanlarını diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yerleştirme (docking) analizlerine yönlendirmiştir. Pandeminin başından itibaren HIV ile yaşayan bireylerin (HİYB) ciddi hastalık ve ölüm riski altında olduğu bildirilmiş olmakla birlikte Avrupa AIDS Birliği COVID-19'un HİYB üzerindeki etkisi hakkında yeterli veri olmadığını belirtmiştir. Ayrıca, HIV enfeksiyonun sık görüldüğü çeşitli ülkelerde HİYB'de COVID-19 sıklığının beklenenden az olduğu bildirilmiştir. Bu bildiride antiretroviral tedavide (ART) kullanılan moleküllerin SARS-CoV-2 ve anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ADE-2) ile etkileşimlerinin araştırıldığı moleküler yerleştirme sonuçları sunulmaktadır.

Yöntem

Moleküler yerleştirme çalışmaları Schrödinger Maestro 11.5 yazılımıyla gerçekleştirilmiştir. SARS-CoV-2 reseptör bağlayan birimi ve ADE-2 yapıları RCSB (<http://www.rcsb.org/pdb/>) adresi aracılığıyla hazırlanmıştır. Kobisistat, lopinavir, ritonavir, emtrisitabin, lamivudin, abakavir, dolutegravir, elvitegravir, raltegravir ve tenofovir moleküllerinin üç boyutlu yapıları PubChem'den (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) elde edilmiştir. Olası tüm aktif bölgeler belirlenmiş, moleküllerin birbirleriyle bağlanma skoru hesaplanmış ve değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular

Gerçekleştirilen analizler sonucunda yalnız kobisistat ve ritonavirin ana proteaz aktif bölgesi, RNA

polimeraz ve ADE-2 aktif bölgesiyle etkileşime girdiği belirlenmiştir. Etkileşim skorları değerlendirildiğinde en güçlü etkileşimin kobisistatla olduğu belirlenmiştir (Ana proteaz için; -7.763 glide score, -124.242 glide emodel score ve -105.13 MM-GBSA değeri, RNA polimeraz için; -6.012 XP docking skoru, -7.639 glide score, -91.419 glide emodel score: -91.419, -108.03 MM-GBSA değeri). Diğer bileşikler in silico analizlerde hedef proteinlerle etkileşim göstermemiştir.

Tartışma ve Sonuç

Bulgularımız ART güçlendirici molekülleri olan kobisistat ve ritonavirin SARS-CoV-2'nin hücre içine girişini ve hücredeki aktivitelerini önleyebileceğini düşündürmektedir. Bu moleküllerin SARS-CoV-2 enfeksiyonu profilaksisi ve tedavisinde etkinliğinin kanıtlanabilmesi için randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SS-13

SARS-CoV-2 ile İnfekte Bir Hastada Tüberküloz Dışı Mikobakteri İnfeksiyonu

Tazegül Gül, Özgür Demir, Ezgi Gülten, Güle Çınar, İrem Akdemir Kalkan, Elif Mukime Sarıcaoğlu, Mehmet Serhat Birengel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Amaç

Tüberküloz dışı mikobakterilerle ilişkili akciğer enfeksiyonları (TDMİAİ) sıklıkla KOAH, bronşektazi, kistik fibrozis, geçirilmiş tüberküloz vb. akciğer hastalığı olanlarda görülmektedir. Bu bildiride, SARS-CoV-2 ile infekte bir hastada gelişen TDMİAİ olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Bilinen ek hastalığı olmayan 44 yaşındaki erkek hasta, bir haftadır olan öksürük ve ateş şikayetiyle başvurdu. SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi pozitif sonuçlanan hastanın akciğer bilgisayarlı tomografisinde her iki akciğerde yaygın tutulum saptandı. Hasta yatırılarak favipiravir, enoksaparin, asetilsalisilik asit ve oksijen ihtiyacı olması nedeniyle metil prednizolon başlandı. Takibinde ateşin tekrar yükselmesi, öksürükte artış, balgam ve hemoptizi gelişmesi nedeniyle balgam kültürü, kan kültürü, sitomegalovirus PZR, aspergillus PZR, serum galaktomannan düzeyi, balgamda ARB ve tüberküloz

kültürü gönderildi. Yedi günlük inkübasyon sonunda balgamda bir TDM türü olan Mycobacterium fortitum üredi. Tigesiklin tedavisinden fayda gören hastanın tedavisi antibiyotik duyarlılık testleri sonucuna göre moksifloksasin, etambutol ve rifampisin şeklinde düzenlenerek altı aya tamamlandı.

Sonuç

TDM fırsatçı infeksiyonlarla ilişkilidir. TDM tanısı için klinik, radyolojik ve bakteriyolojik kriterlerin tamamının karşılanması gerekmektedir. Olgumuzda klinik belirtiler mevcut olup, radyolojik bulgularla eşlik eden SARS-CoV-2 infeksiyonu ve TDMİAİ ayrımını yapmak mümkün olamamıştır. ARB negatifliği durumunda, TDMİAİ'nin kolonizasyon ve kontaminasyon ile ayrımını yapmak için ardışık iki kültürde üreme saptanması gerekmektedir. Olgumuzdaysa tek bir balgam örneğinde TDM üremiştir. SARS-CoV-2 tedavisine dirençli ateş ve TDMİAİ'ye ait klinik belirti ve bulguların olması nedeniyle TDM üremesini anlamlı kabul edip tedavi başladık. TDMİAİ solunum yolu yüzey savunma defektleriyle yakından ilişkilidir. Olgumuzda, SARS-CoV-2 infeksiyonunun kendisinin ve tedavi amaçlı verilen kortikosteroidlerin immünsüpresif etkisi ve virusun solunum yolu epitel dokusunda oluşturduğu defektlerin TDMİAİ için kolaylaştırıcı faktörler olduğunu düşünmekteyiz.

SS-14

Uzamış COVID-19 Semptomları Olan Hastaların Genel Özellikleri

Serkan Aydemir, Meryem Balcı, Mine Sönmez, Songül Borahan, Mehtap Oktar, Funda Şimşek

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi

Giriş-Amaç

Uzamış covid, şikayetleri beklenenden uzun süren hastalar için kullanılan klinik bir tanımdır. COVID-19 tanılı hastalarda semptomların bir aydan daha uzun süre devam etmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada uzamış semptomlarla polikliniğimize başvuran COVID-19 hastalarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmaya Ağustos 2020 – Ocak 2021 tarihleri arasında COVID-19 Takip Polikliniğine başvuran ve semptomları dört hafta ve üzerinde süren 18 yaş

üzeri hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, radyolojik görüntülemeleri ve devam eden şikayetleri kayıt altına alınmıştır.

Bulgular

Kriterlere uyan 150 hastanın 84'ü (%56) kadın 66'sı (%44) erkek ve ortalama yaşları 48.8 ± 14.8 idi. 4 hafta ve üzerinde devam eden şikayetler dikkate alındığında en sık görülen uzamış şikayetler solunum sistemi semptomları (%34.4) iken bunu kas-iskelet sistemi semptomları (%17.8), halsizlik (%14.8), nöro-psikiyatrik semptomlar (%12.1) ve kardiyovasküler sistem semptomları (%4.7) izledi. En az bir komorbiditesi olan hasta sayısı 80 (%53) idi. En sık gözlenen komorbiditeler sırası ile Hipertansiyon, DM, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve kronik AC hastalıkları idi. Başvuru anında BT çekilen 106 hastanın 83'ünde (%78.3) COVID-19 ile uyumlu görüntüleme bulgusu mevcut idi. 150 hastadan 82'si (%54.6) ayaktan tedavi edilirken kalan 68 (%45.4) hastada hastaneye yatış ihtiyacı oldu.

Tartışma ve Sonuç

Uzamış COVID tanımı gün geçtikçe daha sık yer gündeme gelmeye başlamış ve bu semptomların yönetimi klinik pratikte önemli bir yer edinmiştir. Çalışmamızda uzamış semptomu olan hastaların özellikle başvuru anında akciğer tutulumu olan hastalar olduğu ve yine komorbidite ve kadın cinsiyet oranının yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Bu faktörler ile uzamış COVID arasında net bir ilişki kurabilmek için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1. Uzamış semptomu olan hastaların genel özellikleri

Özellik	n
Yaş (mean±SD)	48.8 ± 14.8
Cinsiyet	
Kadın	84
Erkek	66
Komorbidite	
Hipertansiyon	41
Diyabet	30
İskemik Kalp Hastalığı	13
Kronik Akciğer Hastalığı	12
Tiroid disfonksiyonu	12
Hiperlipidemi	9
Kronik Böbrek Hastalığı	3
Malignite	3
Depresyon	3
Diğer	5
Tedavi Şekli	
Yatarak	82
Ayaktan	68
Medikal Tedavi	
Favipiravir	104
Hidroksiklorokin	24
Favipiravir ve hidroksiklorokin	17
Lopinavir/ritonavir	1
Tedavisiz	6
PCR	
(+)	126
(-)	15
Bilinmiyor	9
BT Bulgusu	
(+)	83
(-)	23
Çekilmedi	44

Tablo 2. Uzamış şikayeti olan hastaların en sık başvuru nedenleri

Şikayet	n
Solunum Sistemi Semptomlari	
Öksürük	61
Nefes Darlığı	47
Balgam	8
Kas-Eklem Ağrısı	60
Halsizlik	50
Nöropsikiyatrik	41
Tat-Koku Alamama	15
Baş Ağrısı	10
Baş Dönmesi	4
Kas Gücü Kaybı	2
Denge Kaybı	1
Gözlerde Kararma	1
Hiperestezi	1
Titreme	2
Uykusuzluk	2
Unutkanlık	1
Ruh Hali Değişikliği	7
Kardiyovasküler Sistem Semptomlari	16
Göğüs Ağrısı	10
Çarpinti	4
Göğüste Yanma	2
Boğaz Ağrısı	16
Gastrointestinal Sistem Semptomlari	13
Bulantı	7
İshal	1
Mide Ağrısı	5
Dermatolojik	8
Döküntü	1
Kaşıntı	3
Kuruluk	2
Saç Dökülmesi	2
İştahsızlık	6
Ateş	3
Terleme	3
Geniz Akıntısı	2

POSTER BİLDİRİ ÖZETLERİ

P-01

Hastanede Yatırılarak İzlenen COVID-19 Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri ve Hastalık Ciddiyetini Belirleyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Duru Mıstanoğlu Özatağ¹, Pınar Korkmaz¹, Halil Aslan², Duygu Perçin Renders³

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

³Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş

SARS-COV-2 enfeksiyonunda yüksek riskli hastaların tanımlanması ve ivedilikle tedaviye başlanması mortalite hızını azaltmak için gereklidir. Biz de çalışmamızda hastanemizde yatırılarak izlenen COVID-19 tanılı hastaların klinik ve laboratuvar karakteristiklerini ve hastalık ciddiyetini belirleyen faktörlerin değerlendirilmesini amaçladık.

Metod

15 Mart-1 Kasım 2020 tarihleri arasında hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından izlenen 18 yaş üzeri kesin/olası COVID-19 hastalarına ait dosyalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bulgular: Çalışmaya toplam 302 hasta dahil edilmiştir, hastaların %50,3'ü erkektir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 62,11±17,15'dir. Hastaların %51,3'ü 65 yaş ve üzerindedir. Hastalarımız da en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon ve diyabetes mellitustur. Hastaların %22.5'inde lenfosit sayısının 800'ün altında idi. Hastaların %88,7'inde toraks BT'sinde tutulum saptandı, %95,8'inde buzlu cam izlendi. Hastalarda en sık kullanılan antiviral tedavi %59.6'sında favipravirdi. Tüm hastaların %25.8'inde ciddi hastalık mevcuttu. Yaşlı ve komorbiditesi fazla olan hastalarda COVID-19'un daha ciddi seyrettiği, bu hastalarda lenfopeni, hipofibrinojenemi ve hipoproteineminin daha fazla görüldüğü, AST, D-dimer, ferritin, LDH, CRP, prokalsitonin, troponin, PTZ ve INR değerlerinde hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olarak anlamlı bir yükseklik olduğu tespit edilmiştir. Toraks BT'de konsolidasyon, infiltrasyon ve atelektazi ciddi hastalığı olanlarda anlamlı olarak daha fazladır. Hastaların hastanede yatış süreleri ortalama 10,06±6,07 gündür, yoğun bakım ünitesinde izlenme oranı %12.6 olup, hastaların %5'inde ölüm gerçekleşmiştir.

Sonuç

Ciddi COVID-19 için demografik, klinik ve laboratuvar prognostik faktörlerin iyi tanımlanması, hastalığın takip ve tedavi sürecinde hekimlere katkı sağlayabilecektir.

P-02

Yaşlı Hastalarda COVID-19 Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Pınar Korkmaz¹, Duru Mıstanoğlu Özatağ¹, Halil Aslan², Aynur Gülcan³

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları AD

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi EAH, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

³Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Giriş

Yaş ilişkili hassasiyet ve komplikasyonların fazlalığı gözönüne alındığında SARS-COV-2 enfeksiyonu ilişkili klinik karakteristiklerin belirlenmesi yaşlı hastalarda mortaliteyi azaltmaya katkı sağlayabilir. Biz de bu nedenle çalışmamızda hastanemizde yatarak izlenen yaşlı hastalarda COVID-19 klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Materyal-Metod

15 Mart-1 Ekim 2020 tarihleri arasında hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından izlenen 65 yaş üzeri kesin/olası COVID-19 hastalarına ait dosyalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 134 hasta dahil edildi, hastaların yaş ortalaması 75,11±7,15 olup, %52,2'si erkekti. Hastalarda en sık altta yatan hastalık hipertansiyon (%53.7) ve diyabetes mellitus (%36.6) idi. Hastaların %42.5'inde komorbidite sayısı 2 ve üzerindedi. Hastaların %39.6'sında ciddi COVID-19 enfeksiyonu mevcuttu. PCR pozitifliği hastaların %92.5'inde mevcuttu. En sık görülen şikayetler halsizlik, öksürük, nefes darlığı ve iştahsızlıktı. Hastaların %31.3'ünde ateş 38C ve üzerindedi. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre değeri ort 7279,17±3144,82, lenfosit ort 1172,38±662,24, CRP ort 85,69±76,59, fibrinojen ort 503,3±143,6, D-dimer ort 1629,62±1366,85, ferritin ort 324,08 ±340,42, prokalsitonin ort 5,59±20,11 idi. Toraks BT'de bilateral tutulum oranı %93.3'dü, en sık

tüm akciğer lobları (%41) ve alt lob (%27.6) tutulumu izlendi. Hastaların %94.8'inde buzlu cam görünümü, %42.5'inde infiltrasyon, %32.8'inde konsolidasyon mevcuttu. En sık kullanılan tedavi favipiravir (%73.1) olup, hastaların %40.3'ünde tedaviye steroid eklendi. Hastanede yatış süresi ortalaması 11,69±6,36 gündü. Hastaların %20.1'i takipte yoğun bakım ünitesine devir olurken %9.7'sinde ölüm gelişti.

Tartışma

Yaşlı hastalarda COVID-19 daha ciddi seyretmektedir, bu nedenle COVID-19'u olan yaşlı hastalarda takip ve tedavide daha dikkatli olunmalıdır.

P-03

19 Mart - 30 Eylül 2020 Tarihleri Arasında Kesin COVID-19 Tanısı ile Yatarak İzlenen Hastaların Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma

Petek Konya, Derya Korkmaz, Havva Tünay, Elif Betül Koşar, Neşe Demirtürk

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Çalışmamızda 19 Mart-30 Eylül 2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Pandemi Servisinde, SARS-CoV-2 PCR testi(+) olup COVID-19 kesin tanısıyla izlenen 500 hasta retrospektif olarak incelendi.Hastaların 231'i (%46,2) kadın, 269'u (%53,8) erkek; yaş ortalaması 57,6 saptandı.En sık hipertansiyon(%35,2), daha sonra diabetes mellitus(%22) eşlik etmekteydi.Başvuruda 293(%58,6) hastada görülen öksürük, en sık görülen semptomdu.Başvuruda nefes darlığı ve ateşi olan hastaların mortalite oranının, diğerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Hastaların laboratuvar parametreleri irdelendiğinde 68(%13.6)'inde lökopeni, 103(%20.5)'ünde lenfopeni, 120 (%24)'sinde trombositopeni, D-dimer 81 (%16,2) hastada 1000µg/Lt üzerinde, LDH 253 (%50,6) hastada yüksek CRP 132 (%26,5) hastada 100 mg/L üzerinde, Ferritin 99 hastada (%19.7) 500mcg/L üzerinde saptandı.Başvuru sırasında lenfopeni, CRP, D dimer ve ferritin yüksekliği olan hastaların mortalite oranı diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.Hastaların tedavileri incelendiğinde; 173(%34,6) hastaya hidroksiklorokin, 355(%71) hastaya favipiravir, 41 hastaya hidroksiklorokin+ favipiravir, 13(%2,6) hastaya lopinovir/ritonavir

verildi.Hastaların 97'sine(%19,4) plasma tedavisi, 65'ine(%13) deksametazon tedavisi, 91'ine(%18.2) c vitamini desteği verilirken, 274(%54,8) hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi verildi.Tek Başına hidroksiklorokin alan hastaların %10 unda, hidroksiklorokin+ favipiravir alanların %7,8'inde, tek başına favipiravir alanların %10,5'inde mortalite gelişti.Başvuru anında 159(%31.8) hastanın oksijen ihtiyacı varken, tedavi sırasında 309(%61,8) hastanın oksijen ihtiyacı gelişti. Bu hastaların 44'ü (%8,8), 5lt/dak ve üzerinde oksijen almıştır.Hastaların prognozları değerlendirildiğinde, 415 hastanın şifa ile taburcu olduğu, 23 hastada yoğun bakıma devri yapıldıktan sonra mortalite geliştiği, 22 hastada servis takipleri sırasında mortalite geliştiği saptandı. Toplam 45 hastada (%9)mortalite gelişti. Hastaların 40'ı tedavi sonrası devam eden saturasyon düşüklüğü sebebi ile göğüs hastalıklarına devredildi.Taburcu olan hastaların 43'ünün(%10,3) oksijen ihtiyacı olup konsantratör ile taburcu edildi

Tablo 1. Hastaların Başvuru Anındaki Semptomları

Semptom	Toplam- (%)	Mortal seyreden (n=45)	Mortal seyretmeyen (n=455)
Öksürük	293 (%58.6)	35 (%77)	258 (%56,7)
Miyalji	166 (%33,2)	10 (%22,2)	156 (%34,2)
Nefes darlığı	148 (%29,5)	32 (%71,1)	116 (%25,4)
Ateş	120 (%24)	20 (%44,4)	100 (%21,9)
Baş ağrısı	81 (%16.1)	4 (%8,8)	77 (%16,9)
Boğaz ağrısı	76 (%15,2)	2 (%4,4)	74 (%16,2)
Bulantı kusma	71 (%14,1)	7 (%15,5)	64 (%14)
İshal	50 (%10)	5 (%11,1)	45 (%9,8)
Anosmi	10 (%2)	-	10 (%2,1)

P-04

Parafarengal Flegmon Kliniği İle Gelen Erişkin Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-A) VakasıDilruba Garashova¹, Ufuk Düzenli², Bahri Teker³¹Özel Nisa Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul²Özel Nisa Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, İstanbul³Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili her geçen gün yeni kavramlarla karşılaşa bilmekteyiz. Haziran 2020'de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından tanımlanan MIS-A sendromu da bunlardan biridir. Amacımız takip ettiğimiz vakanın ayrıntılarını meslektaşlarımızla paylaşmak, hastaların farklı klinik bulgularla gelebileceğine, SARS-CoV-2 virüsünün etkilerinin diğer viral solunum yolu etkenlerinden farklı olarak viral klirens sağlandıktan sonra da görülebileceğine, bu nedenle hastalık anamnezinde sorgulanması gerektiğine dikkat çekmektir. Kronik hastalık öyküsü olmayan 29 yaşında erkek

hasta Mart 2021'de hastanemize ateş, ishal, şiddetli boğaz ağrısı, yutma güçlüğü şikayetleriyle başvurması üzerine, parafarengal apse öntanısıyla Kulak Burun Boğaz (KBB) hekimi tarafından yatırılmış. Görüntülemelerde paraferangel apse düşünülen fakat operasyon sırasında cerrah tarafından apse lokasyonu olmadığı, hastanın klinik durumunun bu enfeksiyon odağı ile açıklanamayacağı belirtilmiş, tarafımıza konsulte edilmiştir. Hastanın anamnezinde bir ay önce COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olması MIS-A'yı akla getirmiştir. Hastanın takibinde giderek artan nefes darlığı, hipotansiyon, geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen ateşin devam etmesi ve enflamatuvar belirteçlerdeki yükseklik (Tablo 1.) nedeniyle tedaviye kortikosteroid ve düşük molekül ağırlıklı heparin eklenmiştir. Yoğun bakım ve servis yatışlarının ardından hasta şifayla taburcu edilmiştir. Pandemiyle birlikte artık hastalarımızdan anamnez alırken COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olma, aşılama durumunu sorgulamanın bir rutin haline gelmesi gerekmektedir. Her ne kadar nadir görülse de ateşle gelen, özellikle odak bulamadığımız hastalarda mutlaka MIS-A akla gelmeli ve geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonu bilgisi sorgulanmalıdır. MIS-A'da erken tanı ve tedavi hayati önem arz etmektedir.

Labaratuvar tahlillerinin hasta yatış gününe göre değişimi.

YG	Lökosit (103/uL)	Lenfosit (103/uL)	Trombosit (103/uL)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	Ferritin (ng/mL)	D-dimer (mg/L)	ESR (mm/saat)	ALT (U/L)	AST (U/L)	LDH (U/L)	Kreatinin (mg/dL)	Tropinin I (ng/mL)	Albümin (g/)
1	11,90	0,62	181	138				79						
2	17,10	0,84	154	279	2,70	690	4,13		28	21	391	1,09	0,735	1,5
3	22,97	1,02	197	279	2,73	>2000	3,2	104	148	143	391	1,22		
4														
5	22,09	1,27	317	74,3	0,72	925	2,8	74	134	44	268	0,65		2,95
6	25,50	1,57	472	80	0,34	526	4,2		113	28		0,69		2,88
7	26,82	2,32	487	108		443	6,7		93	24		0,62	0,230	
8	15,89	1,78	327	82	0,32				89	35		0,60		
9														
10	11,02	2,36	598	25,4	<0,1		1,5		61	17		0,52		2,95
11														
12	10,00	2,51	9,77	9,77		347	1,1		93	27		0,52	<0,1	

YD-yatış günü, CRP-C-reaktif protein (referans:<5), PCT-prokalsitonin (referans: <0,5), ferritin (referans: 30-300), d-dimer (referans: <0,5), ESR-eritrosit sedimantasyon hızı (referans: 5-20)

P-05

COVID-19 İlişkili Pulmoner Fungus Topu: İki OlguGülten Ünlü, Alper Akın Gözübüyük*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kocaeli*

Koronavirüs enfeksiyonu, immüdüşkün hastalarda, kişiyi ikincil bakteri ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlaştırabilir. Biz bu çalışmada COVID-19 ilişkili iki pulmoner fungus topu olgusunu inceledik.

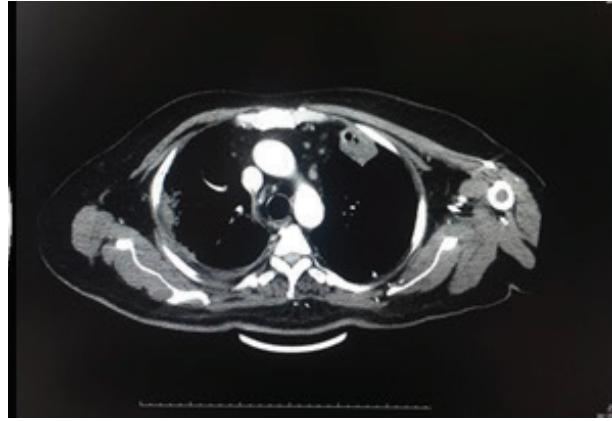
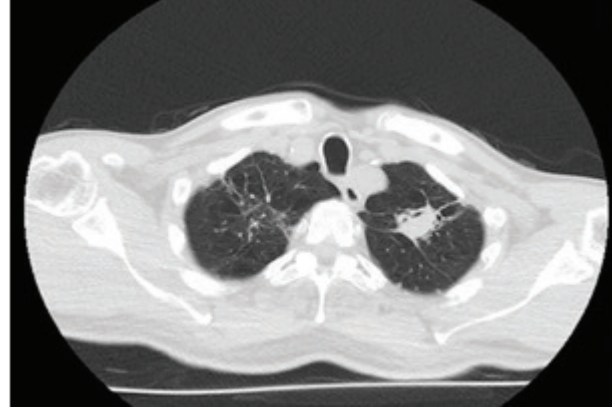
Olgu 1

71 yaşında erkek. COVID-19 enfeksiyonu tanısı almış tüberküloz sekeli, hipertansiyon, diyabet, hipotiroidisi mevcut. Nefes darlığıyla acile başvurdu. Başvurusunda % 83 O₂ satürasyonu, solunum sayısı 32 takipneikti. CRP: 58,3 mg / dL, Ferritin: 338 ng / ml ve LDH: 476, WBC: 4600, lenfosit: 600, Hemoglobin: 12,7 gr / dl, PLT: 248000, Sedimantasyon: 96 mm / saat, D-Dimer: 1650 ng / ml, Fibrinojen: 236 ng/ml, Troponin: <0,01, HbA1C: 7.4. COVID-19 PCR pozitif. Kan ve balgam kültürleri üremedi. Galaktomannan test pozitif. Taburculuktan iki hafta sonra, hastanın yüksek ateş, hemoptizi, öksürüğü devam etti. Tomografisi aspergilloma uyumlu değerlendirildi. Göğüs cerrahisi konsültasyonunda ameliyat kontrendikasyonu ile vorikonazol tedavisi başlandı.

Olgu 2

56 yaşında erkek, diyabet, hipertansiyonu mevcut. Ateş, nefes darlığı, öksürük, halsizlik yakınmaları ile hastane başvurusunda COVID-19 PCR test pozitif saptanmış. taburculuktan 2 hafta sonrası hemoptizi ile hastaneye başvurdu. CRP: 7,2 mg / dL, Ferritin: 367 (13-150)ng/ml ve LDH: 185, WBC: 8700, lenfosit: 3500, Hemoglobin: 13,2 gr/dl PLT: 354000, Sedimantasyon: 107 mm / saat, D-Dimer: 0,80 ng/ml, Fibrinojen: 463 ng / ml, Troponin: <0,08, HbA1C: 9,5. Tomografide sol akciğer 4 cm lezyon, tbc sekeli lezyonları, sağda 4 cm efüzyon değerlendirildi. Balgam kültüründe *Aspergillus fumigatus* üredi. Galaktomannan test pozitif. Hasta pulmoner aspergilloma olarak değerlendirildi. Preoperatif değerlendirme için göğüs cerrahisi kliniğine yönlendirildi. COVID-19, hastalığın prognozu etkilemekle birlikte konakçıda fungal ve bakteriyel süperenfeksiyonlar gelişimine zemin hazırlayabileceği akılda tutulmalıdır.

Resim 1. Toraks bilgisayarlı tomografi sol akciğer apeksindeki 3x2 cm, hava değerleri, mantar topu benzeri aspergilloma. Resim 2. Toraks bilgisayarlı tomografide sol apekte fungus topu düşündürülen 4 cm nodüler lezyon



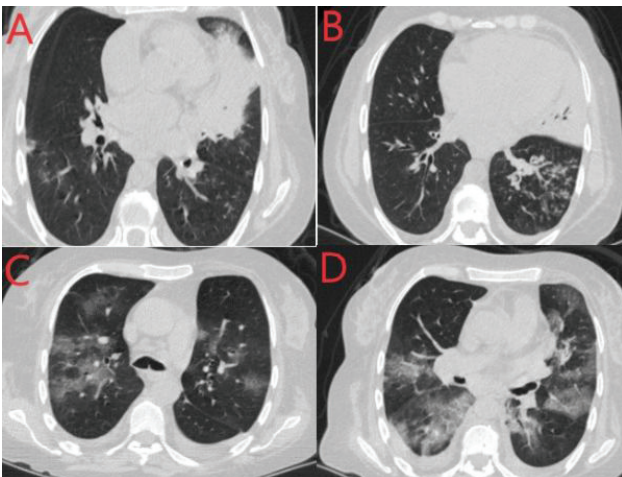
P-06

CMV-PCR Pozitifliğinin Uzamış COVID-19 PCR Pozitifliğinde Rolü Var mıdır?Merve Sancar Yetikcan, Feyza İzci Çetinkaya, Zeynep Türe Yüce, Gamze Kalın Ünüvar, Orhan Yıldız, Bilgehan Aygen*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri*

Sitomegalovirus (CMV) toplumda yaygın olarak görülen, immünsüpresif kişilerde semptomatik olabilen viral bir enfeksiyon etkenidir. Renal transplantasyon yapılan hastalarda sık enfeksiyonlardan biridir ve mortal seyirlidir. Solid organ transplantasyonlarında başarısızlığın en önemli nedenlerinden biridir. Transplantasyonun ilk 3 ayı içinde latent virüsün reaktivasyonu ile meydana gelmektedir. CMV pnömonisi bu virüse bağlı gelişirken, ateş, öksürük, nefes darlığı, en sık görülen

semptomlarıdır.Olguların çoğunluğu tedaviye yanıt verirken, hastalığın progresyonu altta yatan immünsüpresyon ile ilişkilidir. İmmünsüpresiflerde uzamış COVID-19 PCR pozitifliği görülebilir.Bu olguda, CMV ve COVID-19 pnömonilerinin birlikteliği ve COVID-19 PCR pozitifliğinin 45 güne kadar uzadığı bir renal transplantasyon hastası sunuldu. 12 yıl önce renal transplantasyon yapılan 45 yaşında kadın hasta nefes darlığı, öksürük şikayeti ile acil servise başvurdu. Prednol ve takrolimus tedavisi almaktaydı. Hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde (CT) sol akciğerde konsolidasyon, tomurcuklanmış ağaç görünümü ve periferik buzlu cam alanları mevcuttu (Şekil 1).Hasta CMV ve COVID-19 pnömonileri tanısıyla yatırıldı.Hastaya favipiravir, gansiklovir ve antibiyotik tedavileri başlandı. İmmünsüpresif dozları azaltıldı. Takiplerde hipoksi ve ateşlerinin devam etmesi üzerine kontrol CT çekildi ve progresyon saptandı. Kreatinin değerleri yükselmesi üzerine böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi. Metilprednizolon 250 mg/gün 3 gün alacak şekilde başlandı. Tedaviye rağmen CMV-PCR değerlerinin yükselmesi nedeniyle yanıtız olarak değerlendirildi ve foskarnet başlandı.Böbrek yetmezliği tablosu düzelmeyen hasta hemodiyaliz programına alındı. Yaklaşık 45. gün alınan COVID-19 PCR sonucu pozitif gelen hastanın kontrol CMV-PCR değerinin gerilediği görüldü.Uzamış COVID-19 PCR pozitifliği olarak değerlendirildi. Kliniği düzelen hastanın foskarnet tedavisi tamamlanarak taburcu edildi. CMV ve COVID-19 pnömonisi immünsüpresif hastalarda görülebilecek iki viral pnömoni tablosudur. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme olarak birbirine karışabilmektedir.Renal transplant hastalarında rutin CMV-PCR takibi yapılmalı ve pnömoni durumlarında mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

Şekil 1. Hastanın toraks CT'sinde görülen periferik buzlu camlar, konsolide alan ve tomurcuklanmış ağaç görünümleri



A ve B işaretli resimler hastanın başvuru tomografisine ait olup, C ve D işaretli resimler ise progresyon sonrası tomografisine aittir.

P-07

İnsidental Romatolojik Kapak Hastalığı Saptanan COVID-19 Tanılı Hastada Renal Enfarktüs

Yeliz Çiçek¹, Duygu İmre Yetkin², Barış Doğukan Işıkoğlu³

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

²Midyat Devlet Hastanesi, Radyoloji Birimi Mardin

³Midyat Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Birimi, Mardin

Giriş

COVID-19 yüksek Ro oranı nedeniyle oldukça yaygın sağlık sorunları ile birlikte sosyal ve ekonomik problemlerine yol açmaktadır. Hastalık ön planda akut solunum yetmezliği ile prezente olmakla birlikte akut böbrek hasarı için artan risk faktörleri de oldukça çarpıcı bir şekilde göze çarpmaktadır. Hastanemize yan ağrısı ile başvuran ve renal enfarkt saptanan olgumuzu COVID-19 nedeniyle takipli hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak tromboembolik komplikasyonlar açısından dikkatle izlenmesi sonucu erken tanı ve tedavi ile olası komplikasyonların önüne geçilmesinin önemine vurgu yapmak amacıyla sunduk.

Olgu

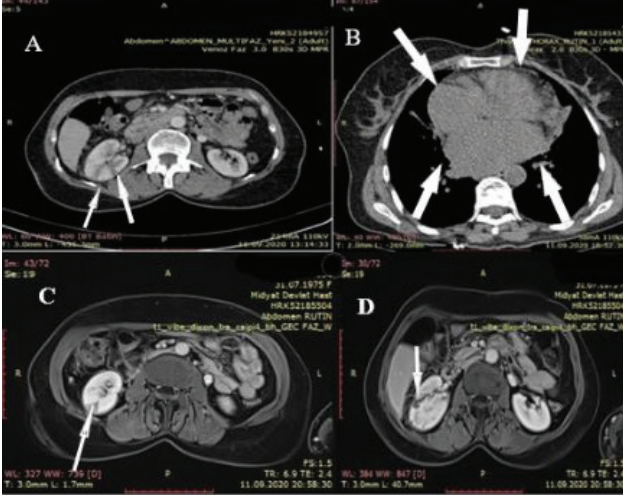
45 yaşında öyküsünde nefrolitiazis, esansiyel hipertansiyon ve kronik AF olan kadın hasta polikliniğine halsizlik, yorgunluk ve kemik eklem ağrısı şikayeti ile başvuruyor. Yapılan değerlendirmede hastanın vitallerinin stabil olduğu, akciğer grafisinde infiltrasyon olmadığı; laboratuvarında ılımlı CRP, LDH, D-dimer yükseklikleri dışında bulgu olmadığı izleniyor. SARS-COV-2 PCR için kombine boğaz ve burun sürüntüsü alındıktan sonra hasta önerilerle taburcu ediliyor. Hasta 12 gün sonra son 2 gündür devam eden şiddetli sağ yan ağrısı, bulantı, kusma şikayeti ile hastaneye başvuruyor. Yapılan değerlendirmede hasta hemodinamik olarak stabil olup, sağda CVAH pozitifliği ve kontrastlı batın tomografisinde üçgen şeklinde enfarkt alanları izlenmesi üzerine hasta akut renal enfarkt nedeniyle interne ediliyor. EKG'sinde atrial flutter saptanan ve kardiyoloji tarafından yapılan değerlendirme sonucu romatizmal kapak hastalığı tanısı konulan hastaya kumadin (5 mg) ve

ASA (81mg) başlanıyor. Takiplerinde oksijen ihtiyacı olmayan, ağrıları azalan hasta öneriler, DMAH ve kumadin ile taburcu edildi.

Tartışma

COVID-19 nedenli renal fonksiyonlardaki bozukluk virüs kaynaklı sitokinlerin tübüler hücrelerde yarattığı dolaylı hasarla birlikte hiperkoagülopati sonucu perfüzyondaki bozuklukla ilişkilendirilebilir bu gerekçeler nedeniyle hastaların tromboembolizm açısından dikkatle izlenmesi önerilir.

Hastanın Radyolojik Görüntüleri



A. Axial kesit kontrast sonrası yaklaşık 40. Saniye abdomen BT kesitinde sağ böbrek orta kesim posteriorda üçgen şekilli hipodens enfarkt alanları görülmektedir(oklar) B. Axial kesit kontrastsız toraks BT mediasten penceresinde kardiyomegali görülmektedir(oklar) C. Axial kesit kontrast sonrası 100. Saniye T1 ağırlıklı yağ baskılı serilerde sağ böbrek orta kesim posteriorda üçgen şekilli hipointens enfarkt alanı izlenmektedir (ok). D. Axial kesit kontrast sonrası 40. Saniye T1 ağırlıklı yağ baskılı serilerde sağ böbrekte tübüler tromboze interlober arter görülmektedir(ok)

P-08

Bir Üniversite Hastanesinde COVID-19 Salgını Sırasında Enfeksiyon Kontrolü İçin Yapılan Çalışmalar

Güliden Ersöz¹, Gülçen Türkmen¹, Arzu Özel², Aylin Erenkuş¹, Sevilay Rende¹, Hülya Dalak¹, Nurcan Doruk³, Meltem Nass Duce⁴

¹Mersin Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi

²Mersin Üniversitesi Hastanesi Eğitim Birimi

³Mersin Üniversitesi Hastanesi Ameliyathane Sorumlusu

⁴Mersin Üniversitesi Hastanesi Başhekimi

Dünyada yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak tanımlanan ilk vakanın 31.12.2019 tarihinde görülmesinin ardından, ülkemizde ilk vakanın 11.03.2020 tarihinde saptanmış, COVID-19 salgını yaşantımızı önemli ölçüde etkilemiştir. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı tarafından 23.03.2020 tarihinde "COVID-19 Rehberi" yayınlanmış, rehberde genel bilgilerin yanı sıra, enfeksiyon kontrolü yer almıştır. 01.06.2020 tarihinde rehberin "Enfeksiyon Kontrolü ve İzolasyon" bölümü güncellenmiştir. Hastanemizde hastalığın tanımlanmasından sonra pek çok çalışma, düzenlemeler yapılmıştır. Burada yapılan çalışmalar sunulmuştur.

Yöntem-Gereçler

Mersin Üniversitesi Hastanesi 860 yataklı üçüncü basamak sağlık hizmeti vermektedir. Hastanemizde COVID-19 salgınıyla dünyadaki gelişmeler, hastane koşulları göz önüne alınarak COVID-19 rehberi oluşturulmuş, her bölümle ilgili ayrı çalışma ve tespitler yapılarak uygulanabilirliği değerlendirilmiştir. Oluşturulan programa enfeksiyon kontrol ekibi, eğitim hemşiresi ve ilgili birimlerin sorumluları katkıda bulunmuştur. Rehberin çalışma alanında eksiksiz uygulanabilmesi için yüz yüze eğitimler düzenlenmiş, tüm basamaklar teorik ve uygulamalı olarak anlatılmıştır.

Bulgular

Güncel literatür takip edilerek 27.03.2020 tarihinde COVID-19 çalışma talimatı oluşturulmuş, uygulanabilirliği konusunda gözlemsel çalışmalar yapılarak 07.04.2020'de hastanemize özel "COVID-19 Ünitelerinde Enfeksiyon Kontrolü ve Önleme Programı" oluşturulmuştur. Süreçte oluşan problemler günlük kaydedilmiş, hasta triajı, personel eğitimleri güncellenerek fiziksel düzenlemeler yapılmıştır. Eğitim sürecinde sosyal mesafe kuralına uyularak 147 eğitim yapılmış; 1575 idari, 467 akademik personel, 364 intörn katılım sağlamıştır. Eğitimler sonrası enfeksiyon kontrol ekibi günlük ziyaretlerle eğitime uyum gözlem çalışmaları yapmış, hatırlatmalarda bulunulmuştur.

Sonuç

Güncel bilgiler ile salgın hastalıklara müdahale edilmesi gerekmektedir. Bu açıdan hızlı karar almak, eylem planı oluşturmak önemlidir. Her merkezin kendine göre planları revize etmesi uygulanabilirliği artırıcı etkiye sahip olacaktır. Yaptığımız çalışmayla ulusal ve uluslararası rehberleri kendi şartlarımıza adapte edilmesi çalışanların rehberlere uygun davranmasını motive etmiştir.

“COVID-19 Ünitelerinde Enfeksiyon Kontrolü ve Önleme Programı” içeriğinde yer alan başlıklar

Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı
COVID-19 Ünitelerine Giriş-Çıkış Talimatı
COVID-19 Olası veya Kesin Tanılı Hastalarda Ameliyathane İşleyiş Prosedürü
COVID-19 Olası veya Kesin Tanılı Hastalarda Doğumhane İşleyiş Prosedürü
COVID-19 Olası veya Kesin Tanılı Hastalarda Radyolojiye Hasta Transfer Talimatı
COVID-19 Ünitelerinde Temizlik Talimatı
COVID-19 Numune Alma Kabini Kullanma Talimatı
COVID-19 Olası veya Kesin Tanılı Hastaların Cerrahi Set ve Malzemelerin Temizliği, Dekontaminasyon ve Sterilizasyon Uygulamaları
Morg Hizmetleri ve Defin İşlemleri Prosedürü
Refakatçiler İçin Alınacak Önlemler Talimatı

P-09

COVID-19 Pnömonisi Sonrası Gelişen Pulmoner Tromboemboli Olgusu

Yasemin Çakır¹, Nevin İnce¹, Işıl Tanışman¹, Pınar Yıldız²

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Düzce

Amaç

COVID-19,tüm dünyada milyonlarca insanın enfekte etmiştir. Hastalığın en sık görülen klinik tablosu ateş,öksürük,nefes darlığı ve akciğer görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize pnömonidir.COVID-19 enfeksiyonu ile koagülopatinin ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber, endotel hücrelerinde gelişen işlev bozukluğu, çeşitli sitokinlerin salınımı ve aşırı trombin üretimi sonucu tromboza eğilim oluşturduğu düşünülmektedir.Biz de yazımızda COVID-19 enfeksiyonu sonrası gelişen pulmoner tromboemboli olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu

Bilinen HT tanılı, 77 yaşında erkek hasta, acil servise öksürük,nefes darlığı,şikayetiyle başvurdu.COVID-19 PCR pozitif, toraks bt'si orta COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olan ve desaturasyonu olan hastanın yatışı yapıldı.Hasta 15 lt/dk O2 rezervuarlı maske

ile takip edildi. Mevcut tedavilerle desaturasyonu devam etmesi üzerine hastaya noninvaziv mekanik ventilasyon uygulandı. Takiplerinde oksijen ihtiyacı azalan, akut faz reaktanları gerileyen hasta e enoksaparin 1x4000 IU tedavisi ile taburcu edildi. Taburculuktan iki hafta sonra hasta acil servise ani başlayan nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Acil serviste hipotansiyonu, takipnesi olan hastanın BT anjiyografisinde her iki akciğer alt lob bazal segmentlere giden subsegmenter dallarda yer yer pulmoner emboli ile uyumlu dolum defektleri izlenmesi üzerine hasta pulmoner tromboemboli tanısı ile göğüs hastalıkları tarafından yatırıldı. Hastaya enoksaparin 6000 IU 2x1 ve warfarin 5 mg 1x1 tedavileri başlandı. Oksijen ihtiyacı azalan, oda havasında sat: 86-87 olan hasta oksijen konsantörü ile taburcu edildi. Poliklinik kontrollerinde hasta takiplerine devam edildi.

Sonuç

Olgumuz COVID-19 pnömonisi sonrası enoksaparin profilaksisi almasına rağmen pulmoner tromboemboli olması nedeniyle ilgi çekicidir.COVID-19 enfeksiyonu sonrası gelişen tromboembolik olaylar mortalite nedeni olabilmektedir.Bu sebepten COVID-19 enfeksiyonu sonrası gelişebilecek tromboembolik komplikasyonlar unutulmamalı ve antikoagülan tedavi yönetimi iyi yapılmalıdır.

BT anjiyografi görüntü



Her iki akciğer alt lob bazal segmentlere giden subsegmenter dallarda yer yer pulmoner emboli ile uyumlu dolum defektleri izlenmektedir.

P-10

COVID-19 Enfekte Hastalarda Pankreatik Enzim Yüksekliği Olanların Değerlendirilmesi

Sevil Alkan¹, Anıl Akça¹, Taylan Önder¹, Safiye Bilge Güçlü Kayta¹, Servan Vurucu¹, Cihan Yüksel¹, Ebru Doğan², Alper Şener³

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

²Bayburt Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

COVID-19 enfeksiyonunda primer tutulum yeri akciğer olmakla beraber, hastalıkla ilgili bilgi birikiminin artmasıyla farklı organ tutulumları saptanmaya başlamıştır. Akut pankreatit tanısı revize Atlanta kriterlerine göre konulmaktadır. Bazen ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar, alkol, metabolik bozukluklar, otoimmün hastalıklar veya safra taşları AP etiolojisinde rol alır. Tanısı; 3 kriterden en az 2'sinin bulunması ile konur.

1. AP ile uyumlu karın ağrı,
2. Serum amilaz ve/veya lipaz değerlerinin, normal değer üst sınırına göre >3 kat olması,
3. Radyolojik görüntülemelerde pankreatiti destekleyen bulgular. Bu olgu serisinde pankreatik enzim yüksekliği olan COVID-19 enfekte hastaları sunmayı amaçladık. Olgu serisine yaş ortalaması 62,12± 9,01 olan 14 olgu dahil edildi. Olguların demografik, klinik ve radyoloji özelliklerinin özeti Tablo 1'de verildi. 622 hastada 14 pankreas enzim yüksekliği olan hastaya rastlandı (insidans %2,25). Bu olguların %64,28'i entübe edildi, mortalite %35,7 idi. Bu konuda literatür bilgisi sınırlıdır. COVID-19 ve AP vakalarının çoğu ciddi hastalık tablosu ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Ocak 2021'de yapılan bir Pubmed tabanlı derleme çalışmasında COVID-19'da pankreatik tutulumun %17 ve eşlik eden akut pankreatitin %1.8-2 civarında olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ise insidans %2,25 idi. AP/pankreas hasar mekanizması tam aydınlatılmamış olup, portal ven trombozu, ağır hastalık seyri sırasındaki çoklu organ yetmezliğine bağlı hasara veya doğrudan SARS COV -2 nin tutulumuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Ancak kesin bilimsel kanıtlar henüz oluşmamıştır. Çalışmamızda da olguların %57,1 2'ci ciddi hastalık tablosundaki hastalar arasında olup,

ciddi hastalığı olanların %13,1'inde AP/pankreas hasar saptandı. Görüntüleme olan batın bilgisayarlı tomografi sadece 5 hastaya uygulanmış tümünün batın BT'lerinde patolojik bulguya rastlanmamıştır. Sonuç olarak AP/pankreas hasar mekanizması konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1

Tablo 1. Olguların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin özeti.

	n	%
Yaş ortalaması		62,12± 9,01
Cinsiyet (erkek)	9	64,28
Eşlik eden DM	6	42,85
Eşlik eden HT	5	35,71
Toraks BT de tutulum	14	100
Toraks BT de % 50'den fazla tutulum	12	85,71
Entübasyon	9	64,28
Mortalite gelişme	5	35,71
Amilaz (IU/L)	224,9±88,5	
Lipaz (IU/L)	282,2±53,4	
INR (s)	1,08±0,2	
D-dimer (µg/mL)	1286,9±3858,3	
ALT (IU/ml)	81,8±62,4	
AST (IU/ml)	58,6±53,4	
CRP (mg/l)	12,5±5,58	
Platelet (×10 ⁹ /L)	240000,0±112539,4	

P-11

COVID-19 Pnömonisinde Az Rastlanan Bir Bulgu: Ters Halo İşareti- Bir Olgu Sunumu

Anıl Akça¹, Taylan Önder¹, Safiye Bilge Güçlü Kayta¹, Cihan Yüksel¹, Servan Vurucu¹, Ebru Doğan², Sevil Alkan¹, Alper Şener³

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Çanakkale

²Bayburt Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Bayburt

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Amaç

Bilateral, periferik buzlu cam opasiteleri COVID-19 pnömonisinde bildirilen en yaygın tipik bilgisayarlı tomografi (BT) bulgusudur. Bunun yanında yuvarlak multifokal buzlu cam opasiteleri, bunlara eşlik edebilen konsolidasyon alanları ve kaldırım taşı manzarası da COVID-19'la ilişkilendirilen diğer yaygın bulgulardandır. "Ters halo işareti-Atoll işareti"ne ise daha az rastlanmaktadır. Biz de COVID-19 enfeksiyonuyla takip edilen, Toraks BT'sinde ters halo işareti görülen olgumuzu bu nedenle sunmayı amaçladık.

Olgu

35 yaş erkek hasta, hastanemizde asistan hekim olarak görev yapmakta olup bir hafta önce ateş, halsizlik nedeniyle başvurusunda bakılan SARS-CoV-2 RT-PCR(+) sonuçlanmış, 5 gün ayaktan Favipiravir ve semptomatik tedavi almış, ek olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) profilaktik dozdan kullanmış. 38-38,5 derece ateş yüksekliği ve nefes darlığı hissi olması üzerine tekrar acil servise başvuran hasta tarafımıza danışıldı. Tek tük nonproduktif öksürüğü mevcuttu, dispne-takipne yoktu. Bilinen ek hastalığı bulunmayan hastanın acil serviste bakılan vitalleri stabil olup oda havasında parmak ucu saturasyonu: %96 olarak görüldü. Genel durumu iyiydi, oral alım bozukluğu yoktu. Ek başka yakınma tariflemedi. Muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Kan tetkiklerinde WBC: 5820/uL, LYM: 1310/uL, CRP: 1,02 mg/dl, Ferritin: 237 ng/ml, LDH: 159 U/L, D-Dimer: 145 ng/ml, ALT: 40,6 U/L, Kreatinin: 1,04 mg/dl görüldü. Çekilen Toraks BT'sinde multifokal kısmen nodüler buzlu cam dansiteleri ve ters halo işareti izlenen buzlu cam dansitesinde lezyonlar mevcuttu. Güncel rehberler ışığında yatış endikasyonu olmayan hastanın evde izole takibine devam edilmesi planlandı. Favipiravir 10 güne tamamlanacak şekilde teslim edildi; DMAH ve semptomatik tedavisi sürdürüldü. Takibinde yakınmaları geriledi.

Sonuç

"Ters halo işareti" fokal bir buzlu cam alanını çevreleyen ring tarzında konsolidasyon görünümüdür. Buzlu cam dansitesinin konsolidasyona ilerlemesi veya konsolidasyonun rezorpsiyonu sırasında görülebilir. İlk olarak organize pnömonide tanımlanmış olup birçok hastalıkta görülebilmektedir. Diğer tipik COVID-19 BT bulgularına kıyasla daha az sıklıkta görülen "Atoll işareti" içinde bulunduğumuz dönemde gözden kaçmamalı ve ayırıcı tanıda COVID-19 mutlaka düşünülmelidir.

• Toraks BT'de "Ters halo işareti" ile uyumlu alanlar**P-12**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çalışan Sağlık Çalışanlarının COVID-19 Hakkında Bilgi Düzeyi, Tutumu ve Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımının Değerlendirilmesi

Tuba Duman Karakuş, [Esra Tanyel](#), Aydın Deveci

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç

COVID-19 hastalarına bakım veren sağlık çalışanları, bu enfeksiyon açısından yüksek riskli kabul edilmekte ve sağlık çalışanlarının korunması en önemli önceliklerden biri olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada sağlık çalışanlarının COVID-19 ve KKE kullanımı hakkındaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmamızda anonim olarak hazırlanan anket,

gönüllü olan 502 sağlık çalışanına yüz yüze veya elektronik ortamda doldurtuldu. Verilerin analizinde Chi square testi kullanıldı ve $p < 0,005$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 502 sağlık çalışanı katıldı ve yaş ortalaması $30,23 \pm 6,02$ yıl idi. Katılımcıların 206'sı erkek, 296'sı kadın olup 265'si doktor, 168'i hemşire, 30'u hasta bakıcı / temizlik personeli, 24'ü acil tıp teknisyeni, 5'i diyaliz teknikeri idi. Çalıştığı kurumda COVID-19 ve kişisel koruyucu ekipman kullanımı ile ilgili eğitim (eğitim toplantısı, bilgilendirme, seminer, online eğitim) alanların oranı %75.7 idi. Katılımcıların %79,5'i hastalığın etkeni, %91,0'i inkübasyon süresini, %97,6'sı semptomlarını doğru biliyordu ve %90'dan fazlası COVID-19 bulaş yollarına ilişkin sorulara doğru yanıt verdi. Doktorların endikasyonu olan yerlerde el yıkama alışkanlıkları hemşire ve temizlik personeline göre daha düşüktü. KKE'leri doğru sıra ile giyenlerin oranı %48,7, doğru sıra ile çıkarılanların oranı %38,9'du. Çalışmayı yürüttüğümüz zaman diliminde genel olarak uygulamaya konulmuş bir aşı bulunmamaktaydı. Çalışmaya katılanların %39'u aşı yaptırmayı düşünmediği belirtti. Aşı yaptıracağını belirtenlerin oranı %73 ile en yüksek doktorlar arasında idi.

Tartışma ve Sonuç

Sağlık çalışanlarının enfeksiyondan korunması, yeterli bilgi ve koruyucu ekipmanların varlığı ile sağlanabilir. Sağlık çalışanların aşılınması topluma örnek olmaları ve toplumun en riskli grubunu oluşturmaları açısından önemlidir. Etkinlik ve güvenlik düzeyi yüksek aşılarla toplumun aşılınması COVID-19 salgınının önlenmesinde en önemli kilit noktadır.

P-13

Hastanemizde Pandemi Servisi Dışında Saptanan COVID-19 Tanısı Alan Hastalarla Temaslı Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi

Derya Korkmaz, Petek Konya, Havva Tünay, Neşe Demirtürk

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Giriş

“Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus2” (SARS-CoV-2) etkenli “Coronavirus Disease 19” (COVID-19) salgını pandemi olarak etkisini hala sürdürmektedir. Dünya genelinde, pandeminin başlangıcından Eylül ayı başına kadar geçen sürede en az yedi bin sağlık çalışanının COVID-19 nedeni ile yaşamını kaybettiği bildirilmektedir. Bu çalışmada hastanemizde; pandemi klinikleri dışında çalışan sağlık çalışanlarından temaslı ve hasta olanların değerlendirilmesi, olası bulaş yolları ve hastalık prognozlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

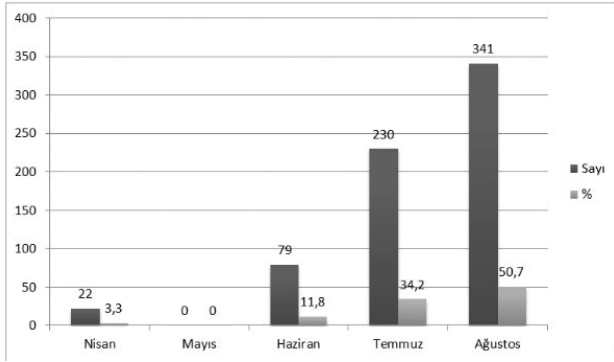
Hastanemizde 11 Mart 2020- 1 Eylül 2020 tarihleri arasında, pandemi servisi dışında çalışan sağlık çalışanlarından temaslı ve hasta olanlar değerlendirilerek “Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi”nde tanımlanan risk skorlamasına göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Temaslı olarak değerlendirilen sağlık çalışanları, temas anında kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımı, özellikle maske uygunluğu, temas süresi ve şekli açısından detaylı sorgulanarak bilgiler kayıt altına alındı.

Bulgular

Hastanemizde; çalışma periyodu süresince COVID-19 tanısı alan 40'ı sağlık çalışanı ve 13'ü yatan hasta olmak üzere toplam 53 indeks olgu tespit edildi. Bu indeks olgularla temaslı sağlık çalışanı sayısı ise 672 bulundu. Çalışmamızda bu 40 indeks vaka ve 672 temaslı olan 712 sağlık çalışanının verileri incelendi. Temaslı olarak değerlendirildikten sonra, takip periyodu sırasında COVID-19 gelişen sağlık çalışanları değerlendirildiğinde; olası bulaş kaynağının %13.1'inde hasta bakımı, %86.9'unda ise hastane içi sosyal ortamlarda (çay içme, sigara içme, yemek yeme, aynı odada kişisel önlem olmaksızın sohbet etme) temastan sonraki günlerde COVID-19 tanısı alan sağlık personeli ile temas şeklinde olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç

Enfeksiyon kontrol önlemleri ve KKE'lerin doğru kullanımı açısından tekrarlanan eğitimler ve hastanede her alanda bu kuralların etkin bir şekilde uygulanması için farkındalık yaratılması, gerektiğinde denetlenmesisağlık çalışanlarının COVID-19 enfeksiyonundan korunması açısından son derece önemlidir.

Şekil 1: Temaslı sağlık çalışanı sayısının aylara göre dağılımı**Tablo 1: Temaslı sağlık çalışanlarının özellikleri ve riskli temas sırasındaki maske, mesafe, temas süresine göre risk dağılımları**

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	264	39,3
	Kadın	408	60,7
Görevi	Hekim	127	18,9
	Hemşire	233	34,7
	Sekreter	43	6,4
	Öğrenci	50	7,4
	Diğer	219	32,6
Temaslı olduğu bulaş kaynağı	Hasta	88	13,1
	Hastane içi sosyal ortam	584	86,9
RT-PCR	Pozitif	39	5,8
	Negatif	633	94,2
Risk Durumu	Yüksek	205	30,5
	Orta	261	38,8
	Düşük	206	30,7
Maske	Maskeli	369	54,9
	Maskesiz	271	40,3
	Emin değil	32	4,8
Mesafe	1m'den yakın	332	49,4
	1 m'den uzak	340	50,6
Süre	15 dk'dan fazla	226	33,6
	15 dk'dan az	446	66,4

P-14

SARS-CoV-2/HBV Koenfeksiyonu Tanısıyla Yatan Hastaların Klinik ÖzellikleriMuhammed Bekçibaşı, Eyüp Arslan*Bismil Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır***Giriş ve Amaç**

SARS-CoV-2/HBV koenfeksiyonlarının COVID-19 vakalarının karaciğer fonksiyonunu ve hastalık seyrini kötüleştirdiğine yönelik veriler olmakla birlikte, kronik HBV dinamikleri üzerinde belirgin etkisinin olmadığı ve reaktivasyona neden olmadığına dair sınırlı bilgiler mevcuttur. Bu çalışmada SARS-CoV-2/ HBV koenfeksiyonunun karaciğer fonksiyonunu ve hastalığın sonucunu etkileyip etkilemediğini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Bu retrospektif, tek merkezli bir çalışmadır. 01 Temmuz-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Bismil Devlet Hastanesinde yatarak takip edilen ve laboratuvar olarak doğrulanmış SARS-CoV-2-pozitif sonuçları olan 156 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Klinik tanı, tedavi ve taburculuk kriterleri, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi referans alınarak belirlendi. Kronik HBV enfeksiyonu, 6 aydan uzun süredir HBsAg pozitif olduğu bilinen ve laboratuvar olarak doğrulanmış hasta grubu olarak tanımlandı.

Bulgular

Yaşları 40 ile 78 arasında değişen 156 hastanın 73 (46.8%)'ü erkek idi. SARS-CoV-2/HBV koenfeksiyonu olan 20 hasta (% 12.8) ve HBV enfeksiyonu olmayan 136 hasta (% 87.2) arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($P>.05$). Karaciğer fonksiyon testleri SARS-CoV-2/HBV koenfekte hasta grubunda daha yüksek izlendi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. HBV enfeksiyonu olmayan COVID-19 hastalarında creatine kinase (CK) düzeyleri SARS-CoV-2/HBV koenfekte hasta grubuna göre anlamlı seviyede yüksek idi ($p=.0047$). SARS-CoV-2/HBV koenfekte hasta grubunda şiddetli/kritik hastalık daha az gözlemlendi ve ölüm görülmedi. (Tablo 1

Tartışma ve Sonuç

SARS-CoV-2/HBV koenfeksiyonu COVID-19'un şiddetini ve sonucunu değiştirmemektedir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2/HBV koenfeksiyonu olan hastaların karaciğer fonksiyonlarını yakından takip edilmelidir.

SARS-CoV-2/HBV koenfeksiyonu olan hastaların klinik özellikleri

	SARS-CoV-2+ HBV (n=20)	SARS-CoV-2 (n=136)	P value
Yaş, Median (IQR), Yıl	65.5 (52.2-70.5)	64.0 (57.0-71.0)	.868
Cinsiyet, Erkek (%)	9 (45.0%)	64 (47.1%)	.863
WBC	6.53 (4.69-8.53)	6.30 (5.25-8.31)	.725
Nötrofil	4.15 (3.18-6.32)	4.60 (3.40-5.90)	.802
Lenfosit	1.41 (0.75-1.80)	1.29 (0.90-1.76)	.784
Nötrofil/lenfosit	3.98 (1.91-5.73)	3.46 (2.44-5.66)	.364
Trombosit	160.0 (119.0-265.5)	191.0 (149.2-229.5)	.805
CRP	66.0 (29.0-147.1)	83.4 (39.0-122.0)	.907
Kreatinin	0.91 (0.76-1.13)	0.96 (0.80-1.21)	.387
ALT	35.0 (21.2-58.2)	26.5 (19.0-36.0)	.154
Pik ALT	53.5 (35.5-75.5)	46.0 (28.0-76.0)	.662
AST	47.5 (32.2-69.0)	36.0 (28.0-54.0)	.709
Pik AST	56.0 (36.2-71.0)	52.0 (34.0-76.0)	.587
Total bilirubin	0.44 (0.34-0.75)	0.44 (0.31-0.61)	.570
Pik Total bilirubin	0.64 (0.48-0.96)	0.59 (0.45-0.84)	.661
ALP	58.0 (36.0-66.0)	59.0 (46.0-72.2)	.099
GGT	22.0 (15.2-58.2)	35.0 (23.0-68.0)	.885
LDH	329.0 (255.2-364.7)	291.0 (224.0-363.0)	.956
Albumin	36.1 (33.9-41.1)	35.9 (33.2-37.6)	.234
CK	112.9 (57.4-177.2)	123.3 (74.7-248.0)	.005
D-dimer	741 (587-1400)	842 (578-1292)	.625
Ferritin	335.7 (177.8-496.6)	295.6 (166.1-514.1)	.855
Yatış süresi, median (IQR), gün	6.5 (5.0-8.5)	7.0 (5.0-12.0)	.894
Ciddi-kritik hastalık, n (%)	1 (5%)	33 (24.3%)	.078
Ölüm, n (%)	0	13 (9.6%)	.221

P-15**COVID-19 Tanısı ile Yatan Hastaların Klinik Özellikleri:
Özel Hastane Deneyimi**Serpil Mızrakçı

Özel Lara Anadolu Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Antalya

Amaç

Wuhan'da yatan hastalardaki COVID-19 enfeksiyonunun klinik bulgularının asemptomatik hastalık ve hafif üst solunum yolu enfeksiyonu gibi hafif tablolardan başlayıp solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlerle sonuçlanabilen ağır viral pnömonilere varan geniş spektrumda olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada Özel Lara Anadolu Hastanesi'nde yatırılarak izlenen COVID-19 tanılı

hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

3 Nisan 2020-10 Ağustos 2021 tarihleri arasında Özel Lara Anadolu Hastanesi'nde COVID-19 tanısı ile yatırılarak izlenen 122 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri yetişkin hasta dahil edildi.

Bulgular

Toplam 122 hastanın ortanca yaşı 47.3 (minimum-maksimum 18-89)'tü ve %53.2'si erkek hastalardan oluşmaktaydı. Yatışta hastaların 56 (%45.9)'sına çeşitli komorbiditeler eşlik etmekteydi. En sık hipertansiyon (%19.7), astım/KOAH (%18) ve diyabetes mellitus (%17.2) idi. En sık rastlanan şikayet öksürük (%85.2), kas eklem ağrısı (%68.8), ateş (%60.6) ve nefes darlığı

(%51.6) idi. Hastaların %22.9'unda lökopeni, %20.5'inde lökositoz, %45.9'unda lenfopeni, %8.2'sinde trombositopeni, %72.1'inde laktat dehidrogenaz yüksekliği, D-dimer yüksekliği (≥ 1000 ng/ml) %14.7, ferritin yüksekliği (≥ 500 ng/ml) %35.2, hipokalsemi %45.8, ALT yüksekliği %23.7 saptandı. Hastaların %85.2'sinde yatışta toraks tomografisinde bilateral akciğer tutulumu vardı.

Sonuçlar

COVID-19 tanısıyla izlenen hastaların şikayetleri çoğunlukla ateş, öksürük ve nefes darlığıdır. Hastalarda klinik seyir hafif veya eşlik eden komorbiditelere bağlı olarak daha ağır seyredebilmekte ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Potansiyel risk faktörleri olarak tanımlanan ileri yaş, yüksek SOFA skoru, ferritin ve D-dimer'in 1000 ng/mL üzerinde olması, kötü prognoza sahip olacak hastaları erken dönemde tanımlamada değerlendirilebilecek parametrelerdir. Uzun bulaştırıcılık süresi, enfekte hastaların izolasyonu ve antiviral tedavi rejimleri için stratejilerin oluşturulmasında önemli bir etken olacaktır.

Tablo 1. Belirti ve bulgular

Öksürük	104	85.2
Kas eklem ağrısı	84	68.8
Ateş	74	60.6
Nefes darlığı	63	51.6
Boğaz ağrısı	17	13.9
Baş ağrısı	20	16.4
Bulantı-kusma	16	13.1
Tat-koku kaybı	12	9.8
İshal	5	4
Göz küresinde ağrı	1	0.8
Çarpıntı	1	0.8
Göğüste baskı hissi	5	4
Belirtiler		Yüzde

P-16

Aşılı Sağlık Çalışanlarında COVID-19: Aşılarda Etkili mi?

Derya Korkmaz, Neşe Demirtürk

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Giriş

COVID-19 pandemisi toplum sağlığını ciddi şekilde

tehdit ederken sağlık çalışanları üzerindeki etkisi çok büyük olmuştur. Ülkemizde pandemi aşısı uygulamaları 14 Ocak 2021 tarihinde sağlık çalışanlarının aşılama ile başlamıştır. Çalışmamızda; bu tarihten itibaren hastanemizde PCR pozitif COVID-19 saptanan sağlık çalışanlarının aşı durumlarına göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

14 Ocak- 1 Temmuz 2021 tarihleri arasında hastanemizdeki sağlık çalışanlarından kesin tanı alan hastaların aşılama durumları, klinik seyri, radyolojik ve laboratuvar bulguları incelendi.

Bulgular

Hastanemizde bu süre içerisinde 26'sı kadın, 33'ü erkek olmak üzere 59 hasta tespit edildi. Bunlardan 2 kişi tek doz, 42 kişi ise çift doz aşı sonrasında pozitif olurken, 8'i kadın, 7'si erkek 15 kişi ise aşısızdı. Aşılı olan çalışanların tümü CoronaVac tam hücre aşısı ile aşılanmıştı. Hasta olan hekimlerin tamamı aşılandı. Sadece 3 hastada eşlik eden hastalık öyküsü vardı (2 kişide astım ve 1 kişide hipertansiyon). Hastaların hepsi de ayaktan izlenerek favipravir tedavisi aldı. Lenfopeni ve trombositopeni görülme sıklığı açısından aşılı olan ve olmayan grup arasında bir fark görülmedi. Aşılı olan 7 hastada CRP yüksek saptanırken hastaların hiçbirinde ferritin yüksekliği saptanmadı. Aşılı olanların üçünde BT tutulumu izlendi. Hastalar görülen semptomlar ve bunların süreleri açısından değerlendirildiğinde; aşılı ve aşısız olan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo I).

Sonuç

Hastanemizde belirtilen zaman dilimindeki COVID-19 hastası sağlık çalışanları değerlendirildiğinde aşılı olan ve olmayan grup arasında klinik ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hastaların hepsinin ayaktan tedavi edilmiş olması ve mortalite olmaması sevindiricidir. Bu konuda net bir fikir sahibi olabilmek için daha geniş hasta gruplarının ve komorbiditesi olan kişilerin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta sağlık alışanlarında görülen semptomlar ve sürelerinin incelenmesi

	Semptom n(%)	Semptom n(%)		Semptom süresi median(min-max)	Semptom süresi median(min-max)	
	Aşılı	Aşısız	p	Aşılı	Aşısız	p
Ateş yüksekliği	7(15.9)	3(20)	0.715	1(1-3)	2(1-2)	0.902
Öksürük	9(20.5)	3(20.0)	0.970	5(2-10)	4(2-10)	0.785
Boğaz ağrısı	15(34.1)	4(26.7)	0.595	3(1-10)	3(1-7)	0.858
Baş ağrısı	10(22.7)	5(33.3)	0.415	3(1-5)	3(2-7)	0.362
İshal	4(9.1)	1(6.7)	0.711	2.5(2-7)	2(2-2)	0.429
Miyalji	13(29.5)	6(40)	0.454	5(2-10)	4(2-10)	0.785
Anosmi	6(13.6)	2(13.3)	0.976	6.5(3-15)	10(10-10)	0.502

P-17**Pandemi Döneminde Tıbbi Atık Yönetimi ve Hastanemizin Durumu**

Derya Korkmaz, Betül Altunbaş, Nese Demirturk

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Giriş

COVID-19 pandemisi ile mücadele ettiğimiz bu sıkıntılı süreçte tıbbi atıklar, evsel atıklar ve diğer tehlikeli atıkların yönetimi hem salgın kontrolü, hem de evre sağlığı açısından oldukça önemlidir. Salgın sırasında hastanelerde kullanılan maskeler, eldivenler, diğer koruyucu ekipmanlar gibi kontamine olmuş atık miktarları önceki yıllara göre oldukça artmıştır. Örneğin Çin’de salgının merkezi olan Wuhan’da her zamankinin altı katından daha fazla tıbbi atık üretildiği bilinmektedir. Bu çalışmada hastanemizdeki tıbbi atık miktarlarının pandemi öncesi süreçle karşılaştırıp atık miktarında ne gibi değişiklikler olduğunu değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Mart 2019- mart 2020 ve 2020-mart 2021 tarihleri arasında hastanemizdeki tıbbi atık miktarlarını aylara göre inceleyerek tıbbi atıkların kilosuna göre ayları karşılaştırdık.

Bulgular

Salgının ilk aylarında elektif hasta bakımının olmadığı ve yatan COVID-19 hastalarının nispeten daha az olduğu mart nisan ve mayıs aylarındaki tıbbi atık miktarı salgın öncesi döneme göre daha düşük saptandı. Diğer aylarda ise hem COVID-19

vaka sayılarının artması, hem de normal poliklinik hizmetleri ve elektif cerrahilerin artışıyla birlikte tıbbi atık miktarı artmıştı. şubat aylarında ise her iki dönemde yaklaşık olarak aynı miktarda tıbbi atık vardı.

Sonuç

Hastanelerde elektif hastaların muayene ve ameliyatlarının yapılmaya başlanması ile salgın öncesi çalışma düzenine geçmeye çalıştığımız bu günlerde tıbbi atık miktarlarının artması kaçınılmazdır. Hem bulaş kontrolü hem de evre sağlığı açısından bunların toplanması, taşınması ve imha işlemleri sırasında gerekli koruyucu önlemler alınmalı, bu atıkların halk sağlığı için ilave risk oluşturması önlenmelidir.

Tablo-I: Pandemi dönemindeki tıbbi atık miktarlarının bir önceki yıl ile karşılaştırılması

	Pandemi ncesi tıbbi atık (kg)	Pandemi dönemi tıbbi atık (kg)
Mart	Mart 2019 16.509	Mart 2020 13.296
Nisan	Nisan 2019 15.812	Nisan 2020 11.113
Mayıs	Mayıs 2019 16.005	Mayıs 2020 11.932
Haziran	Haziran 2019 11.719	Haziran 2020 16.098
Temmuz	Temmuz 2019 12.125	Temmuz 2020 18.481
Ağustos	Ağustos 2019 13.965	Ağustos 2020 20.258
Eylül	Eylül 2019 14.157	Eylül 2020 25.603
Ekim	Ekim 2019 14.716	Ekim 2020 28.395
Kasım	Kasım 2019 14.260	Kasım 2020 30.836

Aralık	Aralık 2019 14.363	Aralık 2020 18.993
Ocak	Ocak 2020 16.050	Ocak 2021 17.386
Şubat	Şubat 2020 14.805	Şubat 2021 14.706

P-18**Psöriazis Hastasında Mortal Seyreden COVID-19 Olgusu**

Banu Karaca¹, Bahar Örmen¹, Nurbanu Sezak¹, Gökçe Kızılkaya², Nesrin Türker¹, Atilla Şencan², Figen Kaptan¹, Nagihan Altıncı Karahan², Alper Şener¹

¹İKÇÜ Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

²İKÇÜ Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir

Amaç

COVID-19 hastalarında komorbidite oluşturan otoimmün hastalıklar mortalite riskini artırır. Burada altı yıldır psöriazis tanılı hastada hızla ağırlaşan COVID-19 olgusu paylaşılmak istenmiştir. Her iki hastalık da T hücre aracılıdır ve sitokinlerin fazla sentezlenmesi nedeniyle ağır seyredebilmektedir.

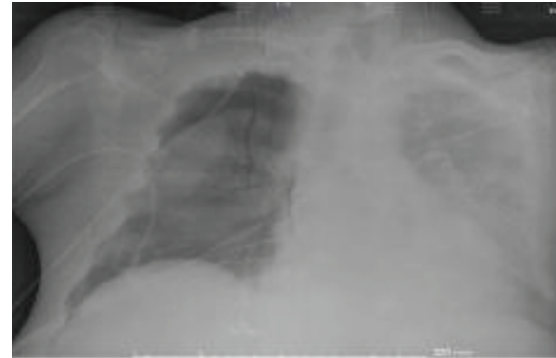
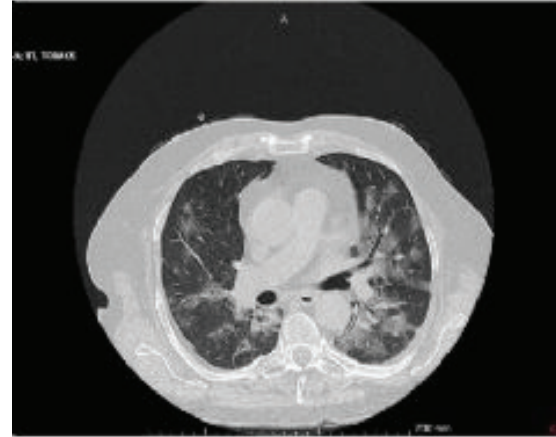
Olgu

COVID-19 PCR pozitif 49 yaşındaki erkek Psöriazis hastası, dispne ve ateş yakınmalarıyla başvuruyor. Thoraks tomografisinde periferik bilateral yaygın COVID-19 tutulumu görülüyor. WBC:12440g/L, Lenfosit:%12.2, D dimer:2344ug/L, PTZ:14 sn, INR:1.21, CRP:278 mg/L, Proc:0.79 ug/L, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri olağan, LDH:549 u/L olarak saptandı. Kan gazı pH:7.543, pO2:59.7 mmHg, PCO2:31.6 mmHg, sO2:%88.5, HCO3:29 mmol/L, Laktat:6.3 mmol/L idi. Hastaya kolşisin, prednol 80 mg, favipravir ve moksifloksasin başlandı. Kültürlerinde üreme olmadı. Solunum sıkıntısı, genel durumda kötüleşme nedeniyle COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesine alınıyor, tüm vücudunda yaygın eritem, skuam, papüler plaklardan oluşan eritrodermik psöriazis lezyonları gelişti. COVID-19 tedavisi pulse prednol 250 mg, favipravir ve piperasilin tazobaktam olarak düzenlendi. 5. günde PCR negatifliği görüldü. NIMV yanıt alınamaması, hipoksi ve batın solunumu nedeniyle mekanik ventilasyona geçildi. 7. günde meropenem, teikoplanin, anidulafungin (ampirik)

başlandı. 8.günde oligüri, multiorgan yetmezliği sendromu gelişti 10.günde yüksek ventriküler yanıtla atriyal fibrilasyon saptandı, diltizeme yanıt alınamadı. Akciğer grafisinde progresyon, anüri ile HD'e alındı. 17.günde trakeal aspirat ve 2 kan kültüründe de ESBL pozitif, karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae üremesi nedeniyle fosfomisin başlandı. 20.günde kardiyak arrest nedeniyle eks oldu.

Sonuç

COVID-19 gibi T hücre aracılı immünite ile sitokin aktivasyonu yoluyla hasar yapan psöriazis olgularında prognozun daha ağır seyretmesi beklenmektedir. COVID-19 pandemisinin sonlanması için etkin antiviral tedavi ve aşılama çalışmalarının yanısıra anti sitokin tedaviler ile ilgili ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Şekil-1: Geliş akciğer tomografi ve izlemdeki PA grafi bulguları

P-19

CoronaVac Aşısı Olan Sağlık Çalışanlarında Nükleokapsit Antikorlarının Araştırılması

Yunus Gürbüz¹, Gönül Çiçek Şentürk¹, Ümmü Gül Erdem², Esengül Şendağ³, Fadime Callak Oku³, Ganime Sevinç³, Asiye Tekin³

¹SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara

²SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarı, Ankara

³SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi, Ankara

Giriş ve Amaç

Ülkemizde ilk kullanıma giren inaktif bir aşı olan CoronaVac aşısıdır. Türkiye’de sağlık çalışanlarına birinci aşı uygulaması 14 Ocak 2021 tarihinde başlamıştır. Sağlık çalışanlarına dört hafta sonra ikinci aşıları yapılmıştır. Bizde hastanemizde sağlık çalışanlarının beklentileri doğrultusunda o günkü şartlarda temin ettiğimiz kitlerle aşılanan sağlık çalışanlarında nükleokapsit antikorlarının varlığını araştırdık.

Yöntem

Bu çalışma 3.basamak Eğitim araştırma hastanesinde çalışan ve CoronaVac ile aşılanan ve antikor testi uygulanan kişilerin retrospektif olarak taranması ile yapılmıştır. Çalışmaya 1697 sağlık çalışanı katılmıştır. Daha önce hastalık geçirdiği bilinmeyen ve iki doz CoronaVac ile aşılanan 1216 kişide ve daha önce semptomatik veya asemptomatik hastalık geçirip bir veya iki doz aşılananlar ve hastalık geçirip aşılanmayanlarda Nükleokapsit antikorlarına bakılmıştır.

Bulgular

Daha önce semptomatik veya asemptomatik kovid-19 geçirdiği bilinmeyen ve dört hafta arayla iki doz CoronaVac aşısı ile aşılanan sağlık çalışanının %77,4’ünde (941/1216) antikor testi pozitif çıkmıştır. Bu oran kadınlarda %82,5 (622/754), erkeklerde %69,0 olup, kadınlarda daha yüksektir. Yaş gruplarına göre ayrıldığında ise 18-44 yaş arası antikor pozitiflik oranı %84,8, 45-65 yaş arası %61,7 olup genç yaş grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma dört hafta arayla iki doz CoronaVac aşısı ile aşılananlarda Elecsys® Anti-SARS-Cov-2 testi

ile saptanan nükleokapsit antikorlarının varlığını göstermek için yapılmıştır. Kadınlarda ve genç yaşta antikor oluşumu daha yüksektir. Hastalık geçirip tek doz aşı olanlar ile aşı olmayanlar arasında antikor pozitifliği açısından fark görülmemiştir. Bu antikorların hastalıktan korunma ile ne derece paralellik gösterdiğini belirlemek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

P-20

Viral kültür ile sitopatik etkinin gösterildiği uzamış bir COVID-19 olgusu

Eda Alp Göker¹, Sevim Meşe², Gülay Korukluoğlu³, Atahan Çağatay¹, Serap Şimşek Yavuz¹, Haluk Eraksoy¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji ve Temel İmmunoloji Ana Bilim Dalı

³Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarı

Amaç

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2019 sonunda Çin’de ortaya çıkan,tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 hastalığı 11 Mart 2020’de pandemi olarak ilan edilmiştir.Bu bildiride ilk infeksiyondan yaklaşık 7 ay sonra nazofarengeal sürüntü (NFS) örneğinde SARS-CoV-2 RNA pozitifliği devam eden bir hastada viral kültürle virüs canlılığının doğrulandığı bir olgu sunuldu.

Olgu

2019’da akut promyelositik lösemi tanısı alan hastaya 2019 yılında allogenetik kök hücre nakli yapılmış. Bir yıl sonra ateş,öksürük yakınmalarıyla başvuran hastanın,19 kasım 2020’deki NFS örneğinde SARS-CoV-2 RNA pozitifliği saptandı.Fizik muayenede vücut sıcaklığı 38.3°C,nabız 92 atım/dakika,TA 100/66 mmHg,oda havasında SpO2 %98 olarak saptandı.Tetiklerinde lökosit 4.60×10^9 / Lt, lenfosit 1.10×10^9 / Lt,C-reaktif protein 12 mg/L idi.Yaklaşık 3 ay takip edildikten sonra taburcu edilen hastadan aralıklı olarak alınan NFS örneğinde SARS-CoV-2 RNA pozitifliği saptandı.7 haziran 2021’de ateş,öksürük şikayetleriyle başvuran hastadan tekrar NFS örneği alındı.Viral nükleik asit ekstraksiyon ve taşıma sıvısı (vNAT) içerisinde laboratuvara ulaştırılan örneklerinden viral RNA ekstraksiyonu,Bio-Speedy® Viral Nükleik Asit İzolasyon Kiti ile manuel yapıldı.RT-

qPCR işlemi, Bio-Speedy® COVID-19 RT-qPCR Tespit Kiti kullanılarak Rotor-Gene Q-5-Plex Real Time PCR (Qiagen, Almanya) cihazında yapıldı. Testin geçerliliğini doğrulayan RNase P'nin pozitifliğinde, ORF1ab ve N gen bölgesini gösteren sigmoidal eğriler pozitif olarak değerlendirildi. Yedi ay SARS-CoV-2 RNA pozitifliği devam eden hastanın örneğinde canlı virüs varlığı araştırılmak üzere viral kültür yapıldı. Alınan NFS örneği viral transport medium (VTM, Copan diagnostik) içerisinde soğuk zincir kurallarına uygun olarak Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarına gönderildi. Viral kültür işlemleri biyogüvenlik seviye-3 (BSL-3) güvenlik kabininde Vero E6 hücrelerinde yapıldı. Viral kültürün 2. pasajında sitopatik etki saptandı.

Sonuç

Uzamış COVID-19 olgularında hastaların klinik özellikleri ve eşlik eden hastalıkları titizlikle değerlendirilmelidir.

P-21

Sağlık Çalışanlarında COVID-19'un Bulaş Yolu ve Risk Durumları Açısından Değerlendirilmesi

Zerrin Yuluğkural¹, Tülin Mert¹, Ertuğrul Topçu¹, Alp Temiz²

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Edirne

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD. Edirne

Amaç

Araştırmamızda, hastanemiz bünyesinde çalışan ve farklı alanlarda hizmet veren sağlık personelinin, pandemi başından itibaren 18 aylık süreçte herhangi bir dönemde COVID-19 açısından pozitifleşmiş olanlarının bir değerlendirmesi yapılmıştır. İnfekte olmuş sağlık çalışanlarının temas risk durumları, toplum ya da hastane kaynaklı bulaşları, aşılama süreci sonrasında pozitiflik görülenlerde aşılama durumu değerlendirilen konulardır.

Yöntemler

COVID-19 açısından pozitif tespit edilen sağlık çalışanları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulaş kaynağı ile olan temasları, Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberine göre temas sırasında yaptıkları işlemlere ve aldıkları önlemlere göre kategorize edilerek belirlenmiştir.

Bulgular

Araştırma süresinde 216(%53.6) kadın, 187(%46.4) erkek toplam 403 sağlık çalışanı COVID-19 ile infekte olmuştur. Bunların 25(%6.2)'i hastane kaynaklı bulaş yoluna sahipken 378(%93.8) sağlık çalışanı toplumdaki bu virüsü almıştır. Temas durumu sorgulandığında toplum kaynaklı bulaşların hepsi yüksek riskli, hastane kaynaklı bulaşların ise 11' yüksek ve 14'ü orta riskli olarak saptanmıştır. Orta riskli bulaşların tümü N95 gereken durumlarda cerrahi maske kullanılması şeklinde olup gerekçeler ekipmana ulaşamama, işlemin N95 gerekliliğini bilmeme veya dikkatsizliktir. Aşılama süreci başlangıcından sonra toplam içinden 72(%51,8)'si kadın 67(%48,2)'si erkek 139 sağlık çalışanı COVID-19 ile infekte olmuştur. İçlerinden aşılama durumu değerlendirilen 107 sağlık çalışanının 25(%23,4)'i aşısız, 6(%5,6)'sı 1 doz Sinovac, 69(%64,5)'i 2 doz Sinovac, 3(%2,8)'ü 2 doz Sinovac+1 doz Biontech, 3(%2,8)'ü 1 doz Biontech aşıdır.

Sonuç

Sağlık çalışanlarında COVID-19 bulaş riskinin topluma oranla daha yüksek olduğu aşıkardır. Özellikle hastane kaynaklı bulaşların önünün kesilmesinde kişisel koruyucu ekipmana erişim ve doğru kullanımının ve aşılamanın önemi gözlem ve araştırmalarla teyit edilmektedir. Pandemi sürecinde bu konularda doğru davranış kalıbı oluşturmak ve sürdürülebilirliğini sağlamak güvenli alanın korunmasında yardımcı olacaktır.

P-22

COVID-19 ve KKKA: Göğüs Radyolojisinde Benzerlik Var mı?

Derya Yapar¹, Özlem Akdoğan¹, Hilal Boyacı¹, Yasemin Arı Yılmaz¹, Hülya Topçu¹, Sertaç Arslan¹, Gamze Kodalak¹, Kazım Çebi², Hüseyin Kayadibi³, Aysel Kocagül Çelikbaş¹, Meral Gülhan¹, Nurcan Baykam¹

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

²Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim Araştırma Hastanesi

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç

Koronavirus Hastalığı-2019 (KOVİD-19) tüm dünyayı etkilerken diğer enfeksiyon hastalıkları da eş zamanlı olarak görülmeye devam etmektedir. Bu enfeksiyonlardan biri de ülkemizde endemik olarak

görülen bir zoonoz olan Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)'dir. Pandeminin seyrinde acil serviste KOVID-19 ön tanısı ile tomografi çekilen ve ardından KKKA tanısı alan olgular olmuştur. Bu KKKA olgularının bazılarında KOVID-19 düşündürülen tutulumların olması, solunum semptomları ön planda olmasa da KKKA'da da KOVID-19 un başlangıç döneminde görülebilen hafif akciğer tutulumunun olup olmadığı sorusunu aklımıza getirmiştir.

Yöntem

Bu çalışmada 2020 yılı ilkbahar ve yaz döneminde acil serviste KOVID-19 şüphesi ile toraks tomografisi çekilen ve değerlendirme sonucunda KKKA tanısı konarak kliniğimizde takip edilen olguların toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları, demografik verileri ve klinik semptomları, aynı dönemde yatırılarak tedavi edilen KOVID-19 olgularının bulguları ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 77 KOVID-19, 25 KKKA olgusu dahil edildi. Her iki grupta yaş, cinsiyet, altta yatan akciğer hastalığı [astım/kronik obstrüktif hastalık(KOAH)] açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P > 0.05$). KKKA hastalarında myalji, baş ağrısı, ishal, bulantı, kusma istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($P < 0.05$). KOVID-19 hastalarında ise KKKA hastalarına göre öksürük anlamlı olarak daha sık gözlemlendi ($P = 0.034$). KKKA'da BBO en sık saptanan tomografi bulgusu olup, akciğer tutulumu olmayan olgular istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($P = 0.001$). KOVID-19 hastalarında buzlu cam opasitesi (BBO), konsolidasyon, damarlanma artışı, atelektazi-atelektatik bant, ters halo, air buble, nodül istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda tespit edildi.

Sonuçlar

Salgın döneminde akciğer tomografisi çekilmiş KKKA olgularının çoğunda patolojik bir bulguya rastlanmamış olup, klinik ve laboratuvar bulguları benzer olan olgularda AC tomografisinde tutulum olması öncelikli olarak KOVID-19 tanısını düşündürmelidir.

KOVID-19 ve KKKA hastalarının radyolojik bulgularının karşılaştırılması

Akciğer lezyonları	KOVID-19 n (%)	KKKA n (%)	P
PA akciğer grafisi			
Radyolojik bulgu yok	22 (28.6)	21 (84)	<0.001*
Akciğer tomografi bulguları			
Buzlucam opasitesi	55 (71.4)	7(28)	< 0.001*
Konsolidasyon	14 (18.2)	2(8)	0.745*
Septal kalınlaşma	6 (7.8)	1 (4)	> 0.999*
Ters halo	14 (18.2)	0 (0)	0.019*
Airbuble	24 (31.2)	0 (0)	0.001
Nodül	15 (19.5)	0 (0)	0.019*
Mediastinal LAP	3 (3.9)	1 (4)	> 0.999*
Amfizem	6 (7.8)	0 (0)	0.332*
Bronşial dilatasyon	9 (11.7)	0 (0)	0.108*
Nodül	55(70.4)	0 (0)	< 0.001*

Ki-kare test *Fisher exact test KOVID-19:Koronavirus Hastalığı 2019, KKKA: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, BBO: Buzlu cam opasitesi, LAP: Lenfadenopati

P-23

Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Aşılmasının Hastanemiz Bazında Değerlendirilmesi

Zerrin Yuluğkural¹, Ertuğrul Topçu¹, Tülin Mert¹, Alp Temiz², Figen Kuloğlu¹

¹Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Edirne

²Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD. Edirne

Amaç

COVID-19 pandemisiyle birlikte aşılamanın önemi ve beraberindeki tartışmalar bir kez daha karşımıza geldi. Araştırmamızda, sağlık çalışanlarına bakanlık tarafından sağlanan inaktif aşı uygulamasının hastanemizdeki değerlendirmesi yapılmıştır.

Yöntemler

Sağlık çalışanlarına aşılama uygulaması sırasında yöneltilen anket şeklindeki sorular değerlendirilmiştir.

Bulgular

Değerlendirilmeye alınan toplam 866 sağlık çalışanının 294(%33.9)'u doktor, 197(%22.7)'si hemşire, 375(%43.3)'ü diğer sağlık çalışanı; 446(%51.5)'i kadın, 420(%48.5)'i erkek; yaş ortalaması 34.8 idi. 68(%7.9)'u mevsimsel grip aşısı yaptırmıştı. Altta

yatan hastalıklar sorgulamasında 15(%1.7) diabet, 19(%2.2) kronik akciğer hastalıkları, 29(%3.3) kronik kalp hastalıkları saptandı. Son altı ayda 115 (%13.3) kişi grip semptomları yaşadığını ifade ederken, 212(%24.5) kişi COVID-19 geçirdiğinden şüphe ettiğini, 99(%11.4) kişi ise kesin tanı COVID-19 infeksiyonu geçirdiğini belirtti. Aşı olma nedeni sorusuna 390(%45) kişi hastalığın tedavisi olmaması, 264(%30.5) kişi başka aşılama şansı olmaması, 182(%21) kişi aşıya güvenmesi, 30(%3.5) kişi ek hastalığının bulunması yanıtını verdi. Pearson ki-kare testi sonucunda hastaların aşı olma nedenlerinin cinsiyet yönünden dağılımında anlamlı bir fark olduğu ($\chi^2 = 19,264$ ve $p < 0,001$); ek hastalıkları olduğu gerekçesiyle aşı olduğunu söyleyenlerin oranının kadınlarda (%5,6), erkeklere (%1,2) göre daha yüksek, aşıya güvendiği için aşılınmayı tercih edenlerin ise erkeklerde (%24,8), kadınlara (%17,5) göre daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç

Sağlık çalışanlarında COVID-19 infeksiyonundan korunmanın yolu tüm toplumda olduğu gibi aşılınmadır ve bulaş riskinin mesleki şartlar da değerlendirildiğinde çok yüksek olması bu konunun önemini daha da arttırmaktadır. Aşılamada endikasyonlar, etki mekanizmaları, yan etkiler gibi konularda aşılacak popülasyonun tutumunu da dikkate alan bir yaklaşım oluşturabilmek ve uygulamayla birlikte doğru bilgiye dayalı bu yaklaşımın sürdürülebilirliğini sağlamak aşılınmada amaçlanan hedefi sağlamak için yardımcı olacaktır.