

COVID-19: MOLEKÜLER VE KLİNİK YAKLAŞIM

*COVID-19: MOLECULAR AND
CLINICAL APPROACH*

Editörler / Editors

Bedia Çakmakoğlu

Sema Sırma Ekmekçi

Umut Can Küçüksezer

Vuslat Yılmaz

Günnur Deniz



COVID-19: MOLEKÜLER VE KLİNİK YAKLAŞIM

COVID-19: MOLECULAR AND CLINICAL APPROACH

EDİTÖRLER / EDITORS

Prof. Dr. Bedia ÇAKMAKOĞLU

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Sema SIRMA EKMEKÇİ

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Umut Can KÜÇÜKSEZER

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Vuslat YILMAZ

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Günnur DENİZ

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yayıncı / *Published by*

İstanbul Üniversitesi Yayınevi / *Istanbul University Press*

İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul - Türkiye



<https://iupress.istanbul.edu.tr>

COVID-19: Moleküler ve Klinik Yaklaşım / *COVID-19: Molecular and Clinical Approach*

Editörler / *Editors:* Bedia Çakmakçoğlu, Sema Sırma Ekmekçi, Umut Can Küçüksezer, Vuslat Yılmaz, Günnur Deniz

E-ISBN: 978-605-07-0742-7

DOI: 10.26650/BB/CH22.2020.008

Kapakta kullanılan görselin tasarımı Hande Yüceer ve Mehmet Tolgahan Hakan tarafından yapılmıştır.

The design of the image used on the cover was made by Hande Yüceer and Mehmet Tolgahan Hakan.

İstanbul Üniversitesi Yayın No / *Istanbul University Publication No:* 5268

Enstitü Yayın No / *Institute Publication No:* 1

Online Yayın Tarihi Aralık, 2020 / *Published Online in December, 2020*

Bu çalışmaya atıfta bulunurken, referansa DOI numarasının dahil edilmesi önerilir.
It is recommended that a reference to the DOI is included when citing this work.

Bu çalışma Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı altında online olarak yayındadır.

This work is published online under the terms of Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



Kitabın telif hakkı bulunmaktadır. Online olarak yayınlanan Creative Commons versiyonu haricinde, yasal istisnalar ve geçerli lisans sözleşmelerinin koşulları dikkate alınmalıdır.

This work is copyrighted. Except for the Creative Commons version published online, the legal exceptions and the terms of the applicable license agreements shall be taken into account.

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ÖNSÖZ / PREFACE	vii
1. BÖLÜM / CHAPTER 1	
COVID-19: Tarihten Alınacak Dersler var mı? / COVID-19: Are There Lessons to be Learned from History? Gönül Şengöz	1
2. BÖLÜM / CHAPTER 2	
Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Yönetimi / COVID-19 Management in Healthcare Workers İlkay Nur Can, Vildan Avkan-Oğuz	11
3. BÖLÜM / CHAPTER 3	
COVID-19 Pandemisinde Üniversite Sınavına Hazırlanan Gençlerin Sağlık Anksiyetesinin Kariyer Stresi ile İlişkisi / The Relation of COVID-19 Pandemic Related Health Anxiety on Career Stress on Young People Who are Dealing with the University Exam Reyhan Çakmaköğlü	21
4. BÖLÜM / CHAPTER 4	
COVID-19 and Laboratory Medicine: Diagnosis, Monitoring, and Screening / COVID-19 ve Laboratuvar Tıbbı: Tanı, İzlem ve Tarama Doğan Yücel	33
5. BÖLÜM / CHAPTER 5	
Çağımızın Seri Katili Koronavirüs'ün Etki Mekanizmaları ve İlgili Klinik Laboratuvar Analizleri / The Serial Killer of Our Age: Coronavirus. Mechanisms Used by Coronavirus and Relevant Clinical Laboratory Parameters Uzay Görmüş	47
6. BÖLÜM / CHAPTER 6	
COVID-19 Salgınında Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 Reseptörü Gen Varyantlarının Önemi / The Importance of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor Gene Variants in COVID-19 Pandemia Evrin Kömürcü-Bayrak	55
7. BÖLÜM / CHAPTER 7	
Inter-Populations Comparative Analysis of the <i>ACE2</i> , <i>TMPRSS2</i> , <i>CTSB</i> and <i>CTSL</i> Gene Variants Identified in Turkish Individuals / Türk Bireylerde Tanımlanan <i>ACE2</i> , <i>TMPRSS2</i> , <i>CTSB</i> ve <i>CTSL</i> Gen Varyantlarının Populasyonlar Arası Karşılaştırmalı Analizi Evrin Kömürcü-Bayrak, Güven Toksoy, Oya Uyguner, Birsen Karaman, Seher Başaran.....	67
8. BÖLÜM / CHAPTER 8	
COVID-19 Küresel Salgınında Virüs Spesifik Koruyucu Serum İmmünoglobulin G Antikor Taraması: Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deneyimi / Virus Specific Serum Immunoglobulin G Antibody Screening in COVID-19 Pandemia: Experience of Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine Fatma Betül Öktelek, Vuşlat Yılmaz, Şenol Işıldak, Metin Yusuf Gelmez, Nilgün Akdeniz, Günnur Deniz	77

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

9. BÖLÜM / CHAPTER 9

- Women's Health and COVID-19 / Kadın Sağlığı ve COVID-19
Zeynep Ece Utkan Korun, Erkut Attar 85

10. BÖLÜM / CHAPTER 10

- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) During Pregnancy and Breastfeeding / Gebelik ve Emzirme Döneminde Coronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)
Tanju Demirören, Rukset Attar 91

11. BÖLÜM / CHAPTER 11

- COVID-19 Hastalığı Pandemisi ve Anne Sütü / COVID-19 and Breastmilk
Fatma Narter 99

12. BÖLÜM / CHAPTER 12

- COVID-19 Pandemisinde Üroloji Uygulamaları / Urology Practice in the era of the COVID-19 Pandemic
Fehmi Narter 107

13. BÖLÜM / CHAPTER 13

- Çocuklarda COVID-19 Hastalığı / COVID-19 Disease in Childhood
Özge Kaba, Ayper Somer 121

14. BÖLÜM / CHAPTER 14

- Cardiac Surgery During COVID-19 Pandemic and in New Normal / COVID-19 Küresel Salgını ve Yeni Normal Dönemde Kardiyak Cerrahi
Atike Tekeli Kunt, Yıldırım Gültekin, Hatice Keleş, Zeynep Nur Akçaboy 131

15. BÖLÜM / CHAPTER 15

- COVID-19 (SARS-CoV-2) Pandemisinde Anestezi / Anesthesia in COVID-19 (SARS-CoV-2) Pandemic
Nazan Atalan Özlen 135

16. BÖLÜM / CHAPTER 16

- COVID-19 ve Baş-Boyun Kanseri / COVID-19 and Head and Neck Cancer
Berkey Çaytemel, Cömert Şen, Erdinç Uysal, Murat Ulsan 145

17. BÖLÜM / CHAPTER 17

- COVID-19 Pandemisi ile Diş Hekimliği Pratiğinde Yenilenen Enfeksiyon Kontrol Yöntemleri / Renewed Infection Control Methods in Dentistry Practice with COVID-19 Pandemic
Merve Demir, Kıvanç Bektaş Kayhan 153

18. BÖLÜM / CHAPTER 18

- COVID-19 ve Akciğer Ultrasonografisi / COVID-19 and Lung Ultrasound
Nuri Barış Hasbal, Mustafa Sevinç, Abdülkadir Ünsal 167

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

19. BÖLÜM / CHAPTER 19

- COVID-19 Hastalığının Gastrointestinal Sistem ve Hepatik Manifestasyonları /
Gastrointestinal System and Hepatic Manifestations of COVID-19 Disease
Resul Kahraman 177

20. BÖLÜM / CHAPTER 20

- COVID-19 and Surgery / COVID-19 ve Cerrahi
Beyza Özçınar, Gizem Öner 185

21. BÖLÜM / CHAPTER 21

- COVID-19 Pandemi Seyrinde Nörolojik Semptom ve Bulgular / Neurological Symptoms
and Findings in the Course of COVID-19 Pandemic
Aysel Büşra Şişman, Muhammet Duran Bayar, Birgül Baştan, Ayşe Özlem Çokar 193

22. BÖLÜM / CHAPTER 22

- Otizm Spektrum Bozukluğu ve COVID-19 Pandemisi / Autism Spectrum Disorder and
COVID-19 Pandemic
İlyas Kaya, Melodi Dinçel 207

23. BÖLÜM / CHAPTER 23

- Fırtınanın Ortasında Güzel Rüya: COVID-19 Pandemisi ve Uyku / Sweet Dreams in the
Middle of a Storm: COVID-19 Pandemic and Sleep
Ayşe Deniz Elmalı, Betül Baykan 219

24. BÖLÜM / CHAPTER 24

- Pandemi Günlerinde Egzersiz: COVID-19 Sürecinde Fiziksel Aktivite / Exercise in the
Time of Pandemic Era: Physical Activity During COVID-19
Fatmanur Yegin, Bülent Bayraktar 231

25. BÖLÜM / CHAPTER 25

- Chemosensory Involvement of SARS-CoV-2 / SARS-CoV-2’de Kemosensöryel Etkilenme
Nurcan Orhan, Gökçer Eskikurt, Tuğba Hacıosmanoğlu, İbrahim Sayın 247

26. BÖLÜM / CHAPTER 26

- Yeni Coronavirus (COVID-19) Hastalığında İmmün Yanıt / Immune Response in
(COVID-19) New Coronavirus Disease
Nilgün Akdeniz, Günnur Deniz 253

27. BÖLÜM / CHAPTER 27

- COVID-19 (SARS-CoV-2) Tedavisinde Klinik Çalışmalarda Yer Alan Bitkisel Kökenli
Doğal Bileşikler / Plant-Based Natural Compounds in Clinical Trials of COVID-19
(SARS-Cov-2) Treatment
Emine Akalın, Miraç Ekici, Zinar Alan, Ayşenur Yaman Bucak, Ali Yağız Üresin 263

ÖNSÖZ / PREFACE

Koronavirüs ailesinden olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), 2019 Aralık ayının sonunda Çin'in Wuhan kentinden başlayarak hızla tüm dünyaya yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından “küresel salgın” olarak ilan edilen ve kaynağı henüz netlik kazanmamış olan virüsün en önemli özelliği hızlı bir şekilde damlacık yoluyla yayılmasıdır. Bu özelliği sayesinde kısa süre içerisinde geniş kitleleri etkilemiş ve dünyanın birçok ülkesinde binlerce ölüme neden olmuş, olmaya da devam etmektedir.

Koronavirüsler insanları ve çeşitli hayvan türlerini enfekte edebilen RNA virüsleridir. Koronavirüslerin alfa, beta, gamma ve delta olmak üzere dört farklı cinsi vardır. Alfa ve beta koronavirüs insanları enfekte edebilirken, gamma ve delta koronavirüs sadece hayvanları enfekte edebilmektedir. COVID-19 hastalığına sebep olan “SARS-CoV-2” adlı yeni tip koronavirüs canlıların vücuduna göz, burun veya ağız yoluyla girmekte ve organizmaya giren virüs akciğer gibi solunum yolunda bulunan “ACE2 reseptörü” aracılığıyla hücrelere yapışmaya çalışmaktadır. SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık Koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. COVID-19 ismi “CO” ve “VI” koronovirüsten, “D” ingilizcede hastalık anlamına gelen “disease” kelimesinden, 19 ise vakaların görülemeye başlandığı 2019 yılından gelmektedir.

Bu kitapta COVID-19 hastalığının farklı boyutları çok değerli öğretim üyelerimiz tarafından kaleme alınmıştır. Tüm yazarlarımıza, bu zor ve stresli dönemde verdikleri katkılarından dolayı teşekkür ediyor, kitabımızı COVID-19 ile savaşırken kaybettiğimiz tüm sağlık çalışanlarına adıyoruz...

Prof. Dr. Bedia ÇAKMAKOĞLU
Prof. Dr. Sema SIRMA EKMEKÇİ
Doç. Dr. Umut Can KÜÇÜKSEZER
Doç. Dr. Vuslat YILMAZ
Prof. Dr. Günnur DENİZ

1. BÖLÜM / CHAPTER 1

COVID-19: Tarihten Alınacak Dersler var mı?

COVID-19: Are There Lessons to be Learned from History?

Gönül Şengöz¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-posta: gonulsengoz@gmail.com
ORCID: G.Ş. 0000-0002-1950-7288

ÖZ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2'nin (SARS-CoV-2) etken olduğu Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) küresel salgını Çin'de başlayıp tüm dünyaya yayılan, başlangıçta viral pnömoni gibi algılsa da ilerleyen süreçte sitokin fırtınası, makro-faj aktivasyon sendromu, çoklu organ yetmezliği ile seyrettiği anlaşılan bir hastalıktır. Hastalık daha çok yaşlılarda ve altta yatan hastalığı olanlarda mortal seyretmektedir. Bu hastalıkta henüz spesifik tedavi ve korunma için kullanabileceğimiz bir ilaç ya da aşının var olmayışı olayın korkutucu yanlarını ortaya koymaktadır.

Salgının ne kadar uzun ne kadar yoğun ve ne kadar şiddetli olacağı hala öngörülememektedir. Tüm dünyayı derinden etkileyen bu salgın ilk sağlık krizi olmadığı gibi son da olmayacaktır. Diğer bütün salgınlar gibi geride izler bırakarak hayat tarzımızda değişikliklere neden olacaktır. Bu salgın nedeniyle sosyal, ekonomik ve kültürel alanlarda bazı gelişmeler ve değişimler yaşanacaktır. Bununla birlikte salgın; tıp alanında birçok yeni deneyim, gelişme ve yeniliklerle sonuçlanarak ve çıkarılan dersler ile yeni bir bilinmeyene kadar yol haritamızı oluşturacaktır.

COVID-19 tüm dünya için bir tehdit olarak ortaya çıkmıştır ve küresel salgın sonrası dönemde dünyada değişimler yaşanacaktır. Bu salgının kontrolü için daha alınacak uzun bir yol olduğu düşünülmektedir. Bundan sonra insanlığı bekleyen biyolojik tehditleri öngörecektir mekanizmalara da ihtiyaç duyulacaktır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, küresel salgın

ABSTRACT

The coronavirus infectious disease-19 (COVID-19) pandemic, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), started in China and spread around the world. It was initially perceived as viral pneumonia. But as the process progressed, it was understood that it was progressing with a cytokine storm, macrophage activation syndrome, and multiple organ failure. The disease is fatal in the elderly and those with underlying disease. The frightening aspect of the disease is the lack of drugs and vaccines for specific treatment and prevention.

It is not yet possible to predict how long, how intense and how severe the outbreak will be over time. This pandemic is neither the first nor the last health crisis to deeply affect the world. The pandemic will cause permanent changes in our lifestyle. Due to COVID-19, social, economic and cultural developments, and changes will accelerate or slow down. This pandemic will result in many new experiences, developments and innovations in the medical field. Lessons learned from the outbreak will form our roadmap until a new unknown.

COVID-19 has emerged as a threat to the world. In the post pandemic period, changes will occur in the world. It is estimated that a long time will be needed to control this outbreak. In fact, we need mechanisms to anticipate biological threats that await humanity after this outbreak.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pandemic

EXTENDED ABSTRACT

The coronavirus infectious disease-19 (COVID-19) pandemic, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), started in China and spread around the world. It was initially perceived as viral pneumonia. But as the process progressed, it was understood that it was progressing with a cytokine storm, macrophage activation syndrome, and multiple organ failure. The disease is fatal in the elderly and those with underlying disease. The frightening aspect of the disease is the lack of drugs and vaccines for specific treatment and prevention.

Coronaviruses have the largest genome among all RNA viruses. Due to this feature, there is a unique replication strategy. SARS-CoV-2 is similar to bat coronaviruses, and bats are assumed to be the primary source. SARS-CoV-2 is thought to be transmitted to humans, possibly through pangolins sold illegally in Chinese markets. Coronaviruses have caused three outbreaks in the past two decades, with these being SARS, MERS and COVID-19. SARS-CoV-2 was recorded as the seventh coronavirus known to infect humans. The first 'imported' case was detected in Thailand on 13 January 2020, and an 'International Public Health Emergency' was reported by World Health Organization (WHO) on 30 January 2020. On March 11, 2020, WHO declared the pandemic. While the first case report was made on 10 March 2020 in our country, the first death related to the disease was reported on 17 March 2020.

For a disease to acquire a pandemic character, the way it is transmitted, and its transmission power are important. The way to prevent the spread of the disease is by applying a quarantine or developing community immunity. These two concepts are opposite to each other. A quarantine reduces the transmission of the disease, but the continuity of the quarantine administration causes much collateral damage. For this reason, normalization studies have been initiated in countries where the severity of the epidemic decreased. But this situation caused us to encounter the concept called the "second wave". Community immunity; it is a decrease in the disease with the increase in the number of people who have had the disease. Community immunity is usually achieved through vaccination. Studies to detect community immunity for COVID-19 show that there is not yet immunity at a level to stop the virus circulation.

When we review the latest situation of the outbreak, 16,049,832 confirmed cases, 216 affected countries and 644,556 deaths have been reported in the world. Our country ranks 17th in the world population, 16th in the number of cases and 21st in the number of deaths. The number of confirmed cases in our country is 225,173, and the number of patients who died is 5,596 (mortality rate is 2.5%). 52% of the cases are male (62% of cases with mortality are male) and 7.2% are children under the age of 15 (11-child mortality reported by the MOH). While only 2.6% of the cases were at the age of 80 and over, the mortality rate in this group was found to be 26.54%. The mortality rate in the 25-49 age group, which constitutes half of the cases, is 0.32%. According to the numbers of the disease corrected for age groups, the people over 80 years old were affected. While only 11% of cases are over the age of 65, 70% of deaths are in this group. When the regional spread is evaluated, half of the cases are in Istanbul. The case rate in Istanbul is 737/100,000, and the death rate is 17.8/100,000.

It is not yet possible to predict how long, how intense and how severe the outbreak will be over time. This pandemic is neither the first nor the last health crisis to deeply affect the world. The pandemic will cause permanent changes in our lifestyle. Due to COVID-19, social, economic and cultural developments, and changes will accelerate or slow down. This pandemic will result in many new experiences, developments and innovations in the medical field. Lessons learned from the outbreak will form our roadmap until a new unknown.

GİRİŞ

Toplum halinde yaşamın başlaması, ticaretin topluluklar arasında gelişmesi ve uzak keşifler dünya tarihinde gelişmenin yapı taşları olmuştur. Ama aynı zamanda bunların hepsi salgın hastalıkların dünyada yayılmasında da en etkili araçlardır. Binyıllar boyunca salgınlarla ilgili bilgiler insanlık tarafından tecrübelerle biriktirilmiş ve geliştirilmiştir. Bugün sahip olunan tüm gelişmeler başlangıçta gözleme dayalıdır. Salgın biliminin gelişmesinde kilometre taşlarını oluşturan, aslında antik çağın sanat yapan hekimleri ya da günümüzün bilim adamları kadar, salgınların kendisi ve halk üzerinde bıraktığı izlerdir. Kanıta dayalı tıp uygulamalarının insanlık tarihi içindeki yeri gözleme dayalı binlerce yıllık tıba göre henüz emekleme dönemindeydir. Kanıta dayalı tıp, bilimsel metod ve küresel bilgi birikimini kullanarak belirli bir konu hakkındaki tüm belgelerden standart protokollerin geliştirilmesini sağlamaktadır. Bu bağlamda meta-analiz ve rastgele kontrollü çalışmalar önem taşımaktadır. Ama özellikle kullandığı metotların çeşitli sınırlamaları ve olası kavramsal hataları olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yeni ortaya çıkan bir hastalıkta ancak matematiksel modellemeler kullanılabilen ve dünyanın salgın hastalıklara verebildiği cevap hala karantinadan öteye gidememektedir. Ortaçağdaki veba salgınında, doktorların kendini korumak için taktıkları uzun burunlu maskelerin bugün var olmadığını iddia edebilir miyiz?

Koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırılan salgın hastalık, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde pnömoni vakalarının saptanmasıyla, aslında geliyorum dercesine ortaya çıkmış ve geriye yönelik analizler bu konuda ne kadar hazırlıksız olduğumuzu göstermiştir. Son 30 yılda Çin'den Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) yapılan salgın bildirimlerine baktığımızda koronavirüslerin baskısını görmemek mümkün değildir. Oysa aynı dönemde bizim ülkemizde Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Afrika kıtasında Ebola virüs hastalığı ve Avrupa ve Amerika'da HIV/AIDS, Güney Amerika'da Zika virüsten bahsetmek olasıdır. Bu hastalıkların hiçbiri bizi bugün içinde bulunduğumuz duruma hazırlayamamış ve gerekli önlemleri almamızı sağlayamamıştır.

Tüm RNA virüsleri arasında koronavirüsler en büyük genoma sahip olduklarından eşsiz bir replikasyon stratejisine de sahiptirler (1). Evcil hayvanlar, doğal konakçılardan insanlara virüs bulaşmasını sağlayan ara konakçı olabilir. 2000'li yıllarda daha önce salgınlara neden olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) yarasalardan önce misk kedileri ve tek hörgüçlü develere, onlardan da insanlara bulaşmıştır (2). COVID-19 hastalığının etkeni olan SARS-CoV-2 ise yarasalardan koronavirüslerine benzerlik gösterir ve bundan dolayı yarasaların birincil kaynak olduğu varsayılmıştır. SARS-CoV-2'nin muhtemelen Çin pazarlarında yasadışı olarak satılan pangolinler yoluyla insanlara bulaştığı düşünülmektedir (2,3). Koronavirüsler son yirmi yılda SARS, MERS ve COVID-19 gibi üç salgına neden olurken, SARS-CoV-2, insanları enfekte ettiği bilinen yedinci koronavirüs olarak literatüre geçmiştir (4). Diğerlerine göre daha az ölümcül ama daha bulaşıcı olan bu yeni virüs, Çin Halk Cumhuriyeti'nden tüm dünyaya hızla yayılmıştır (5). İlk 'importe' vaka Tayland'da 13 Ocak 2020'de saptanmış, DSÖ tarafından 30 Ocak 2020'de 'Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu' bildirilmiştir. Şubat ayı sonlarında diğer ülkelerde yerli bulaş yaşanmaya başlamış ve 11 Mart 2020'de DSÖ küresel salgın ilan etmiştir. Ülkemizde ilk olgu bildirimini 10 Mart 2020 tarihinde gerçekleştiren, hastalığa bağlı ilk ölüm ise 17 Mart 2020'de bildirilmiştir.

COVID-19 seyrinde en çok karşılaşılan belirtiler ateş, öksürük ve nefes darlığıdır. Süreç ilerledikçe bu semptomlara baş ağrısı, halsizlik, miyalji, koku ve tat kaybı eklenmiştir. Şiddetli olgularda pnömoni, ağır solunum yetmezliği ve çoklu organ yetmezliği gelişebilmektedir. İleri yaş ve kronik sağlık sorunları mortalite ile ilişkilidir. Solunum sekresyonlarında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle virüsün saptanması ile kesin tanı konulmaktadır. Hastaların çoğunda akciğer tutulumu ve toraks BT'de

lezyonlar (buzlu cam, konsolidasyon ve diğer bulgular) vardır (6). SARS-CoV-2'nin patojenik özellikleri ve yayılma mekanizması hakkında bilgilerimiz, benzer koronavirüslerin özelliklerine dayanmaktadır. COVID-19'un patogenezi, virüsün birçok dokuda eksprese edilen anjiyotensin-dönüştürücü enzim2 (ACE2) reseptörlerine bağlanması ile başlar ve tetiklenen aşırı bağışıklık tepkisi, hastalık seyrinde kritik bir rol oynar (7). Makrofaj aktivasyon sendromu ve sitokin fırtınasının erken tanınması ve uygun tedavisi, morbidite ve mortaliteyi azaltabilir (8,9).

Hastalığın tanınal testlerinde hala sorunlar olsa da vaka tanımları salgının her fazında güncellenerek (başlangıçta seyahat ilişkili, yaygın görüldüğü ülkelerde sadece semptomlara yönelik) özellikle süper bulaştırıcı olarak tanımlanan hastaların erken tanı ve izolasyonu ile kontrol edilmeye çalışılmaktadır (10). Bulaş yolu damlacık ve temas olarak tanımlanan bu virüs için diğerlerine benzer şekilde gastrointestinal iletim yolu varlığının araştırılması önerilmektedir (10,11). COVID-19'da ölüm oranı, SARS (%9,5) ve MERS'den (%34,4) daha düşüktür.

Güncel Durum

Salgında son durumu gözden geçirdiğimizde dünyada 16.049.832 doğrulanmış vaka, 216 etkilenmiş ülke ve 644.556 ölüm bildirilmiştir. Hastalık gelişmiş ülkelerde de yaygın olmasına rağmen tüm sosyal sınıflarlarda görülmüş ve daha çok yaşlıları ve altta yatan hastalığı olanları etkilemiştir (12).

Ülkemiz vaka sayısında 16. ölüm sayısında 21. sıradadır. Nüfus sıralamasına bakıldığında ise dünyada 17. sırada yer aldığımız bilinmektedir. Ülkemize ait rakamlara baktığımızda doğrulanmış vaka sayısı 225.173, ölen hasta sayısı 5.596'dır (ölüm oranı %2,5). Vakaların %52'si erkek (mortal seyreden vakaların %62'si erkektir) ve %7,2'si 15 yaş altı çocuktur (11 çocuk olguda Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış mortalite bildirilmiştir). Vakaların sadece %2,6'sı 80 yaş ve üzerindeyken bu grupta ölüm oranı %26,54 olarak saptanmıştır. Vakaların yarısının görüldüğü 25-49 yaş grubunda ise ölüm oranı %0,32'dir. Yaş gruplarına göre düzeltilmiş hastalık rakamlarına baktığımızda en fazla 80 yaş üzerinin etkilendiği anlaşılmaktadır. Vakaların sadece %11'i 65 yaş üzerinde iken ölümlerin %70'i bu gruptadır. Bölgesel tutulumla baktığımızda vakaların yarısının İstanbul'da olduğu görülmektedir. İstanbul'da vaka oranı 737/100.000 ve ölüm oranı da 17,8/100.000 olarak saptanmıştır (13).

Salgın

Küresel salgın, mikro ve makro ölçekte tüm yaşamı ve alışkanlıkları değiştirmiştir. Hastalar; bütün süreci tek başlarına geçirirken, hasta olmayanlar evlerine çekilip günlük iletişimlerinin hepsini uzaktan gerçekleştirmeye başlamışlardır. COVID-19 salgınının tarihte bıraktığı izler, yaşanan değişimler kalıcı mı olacak yoksa kaldığımız yerden tekrar devam mı edeceğiz?

Yeni ortaya çıkan virüsler toplumda bağışıklık olmaması nedeniyle hızla yayılabilmektedir. Oluşan toplum bağışıklığı aslında hastalığın kaderini belirler. Salgın potansiyeli olan solunum yolu enfeksiyonları, insanlık tarihinin başlangıcından beri insanları etkilemiştir (14). Son yüz yılda dört grip salgını yaşanmış, 1918 İspanyol gribinde tahmini vaka ölüm oranı %2-3, 2009 İnfluenza A (H1N1) pandemisinde ise %0,02 olarak belirlenmiştir. İnfluenzada en çok etkilenen yaş grubu çocuklar ve genç yetişkinler olmuştur (14).

Bir hastalığın küresel salgın karakteri kazanması iki parametre ile ilgilidir, bulaşma yolu ve mikrobun bulaşma gücü (15,16). Solunum yolu ile bulaşan hastalıklar kadar etkili bir diğer yol insanlarla yakın teması olan vektörler yolu ile bulaşmadır. Bugüne kadar 21. yüzyılda yaşanan salgınlar bu iki parametreye aynı anda sahip olmayan ya da bu konuda yeterince güçlü olmayan etkenlere bağlanmış ve bu nedenle de hayatımızı böylesine etkilememiştir. Çünkü bu iki etken olmadığında salgın sınırlı

landırılabilmekte ve kısa sürede sönmesi sağlanabilmektedir. Oysa karşı karşıya olunan bu durum, tüm dünyayı etkilemekte, sağlık sistemlerinde yığılmalara ve ölüme neden olmaktadır. Ancak henüz küresel salgın önlenemediği gibi, bu virüse karşı spesifik etkili bir ilaç ya da aşı da geliştirilememiştir. Hastalığın yayılmasını engellemenin tek yolu olarak görülen karantina ya da toplum bağışıklığının gelişmesi iki zıt kavram olarak karşımızda durmaktadır. Karantina uygulanması hastalığın bulaşmasını engellemekle birlikte karantina uygulamasının devamlılığı birçok kollateral hasarı içinde barındırmaktadır. Bu nedenle salgının şiddetinin azaldığı ülkelerde normalleşme çalışmaları başlatılmıştır. Ama bu durum "ikinci dalga" denilen kavramla karşılaşmamıza neden olmuştur. Toplum bağışıklığı ise; bulaşıcı bir hastalığa karşı toplumda bağışıklık geliştirmiş insanların sayısının artması ile toplumda virüsün dolaşmasının zorlaşması ve daha sonra da hassas nüfus yeniden birikene kadar ortadan kaybolması durumudur. Bu durum genellikle aşı ile elde edilmeye çalışılmaktadır. Bilinmektedir ki dünyada aşı ile eradikasyonu sağlanan ilk viral hastalık çiçek hastalığıdır. Bunu çocuk felci ve kızamığın eradikasyonu çalışmaları izlemiştir ve hala eradikasyona yönelik aşılama devam etmektedir. Toplum bağışıklığını saptamak için yapılan antikör tespitine yönelik tarama çalışmalarının sonuçları, COVID-19 için henüz virüs dolaşımını durduracak düzeyde toplum bağışıklığının oluşmadığını göstermektedir.

İletim katsayısı R_0 (temel üreme sayısı), duyarlı bir toplumda, enfekte bir hastadan gelişen sekonder olguların ortalama sayısını gösterir. Hesaplama epidemiyolojik değişkenler (etken, konak ve çevre) önemlidir. R_0 oranı birden büyükse, hastalığın toplumda giderek yayılacağı öngörülür. R_0 değerleri ortalama olarak; kızamıkta 12-18, SARS'ta 2-5, influenzada (1918 küresel salgını) 2-3, Ebolada 1,5-2, MERS'te 0,3-0,8 olarak bildirilmiştir (17,18).

Toplumda bağışık bireylerin sayısı artınca hastalığın bulaşma/yayılma hızı azalır. Bu durum toplumsal bağışıklık eşik değeri (herd immunity threshold) olarak adlandırılır. Genel olarak COVID-19 hastalığına yol açan SARS-CoV-2'nin R_0 değerinin ortalama 2,6 olduğu bildirilmektedir. Bu rakam diğer ciddi koronavirüs enfeksiyonlarından olan SARS ve MERS'ten daha yüksektir, bu nedenle COVID-19 hastalığının çok daha hızlı bir yayılma potansiyelinin olduğu söylenebilir (17,18). Matematiksel modelleme ile özellikle yanıt aranan sorular, R_0 sayısı, müdahalelerin R_0 'a etkileri, küresel yayılma potansiyelinin değerlendirilmesi ve COVID-19'un beklenen hastalık şiddeti ve yüküdür. Belirsizliğin yarattığı zorluklar, halkı bilgilendirme ve karar verme süreçlerinde COVID-19'u öngörebilmek için matematiksel modelleme tabanlı yaklaşımların sürekli kullanımı vurgulanmaktadır (19).

Salgınlar bilimi, küresel salgın ilanı konuları dünyanın genelini ilgilendiren siyaset üstü tanımlamaları içermektedir. Seyahat ve ticaret kısıtlamaları, tahliye ve karantina uygulamaları yapılsa da bu süreçlerde bazı tıbbi riskler ve sosyal sorunlar da yaşanmaktadır. SARS-CoV-2 ile mücadelede önce Çin'de daha sonra diğer ülkelerde tecrit etme stratejisi en başından beri uygulanmış, ancak farklı ülkeler üzerinde farklı etkileri olduğu görülmüştür (20-22). DSÖ üst düzey bir organ olarak salgınları izler, gerekli uyarıları yapar ve alarm düzeylerini ilan ederek yayılmayı durdurmaya çalışır (23). Bu salgın sürecinde tüm sistemlerde kendine dönük sorgulamalara gerek olduğu görülmüştür.

COVID-19 vakalarının yayılmasının yavaşlatılması, hastane bakımına ihtiyaç duyan hasta sayısını sınırlandırarak ülkelerin sağlık sistemi üzerindeki baskıyı önemli ölçüde azaltmaktadır (24). Ülkeler; salgın süresince farklı uygulamalar yapsalar da bu salgında sağlık sistemlerinin taşıdığı aşırı yük inkâr edilemez. Hastaneye başka hastalık ile başvuran hastalar da bu dönemde sorunlar yaşamışlardır. Bulaşıcı ajanın bu hastalara bulaşma riskinin yanı sıra, yeterli hizmet almalarının sağlanması için farklı düzenlemeler uygulanmıştır. Çocuklarda bulaşma karakteristiği açısından SARS ve COVID-19 karşılaştırıldığında sırasıyla sporadik, sağlık ilişkili bulaş, aile kümelenmeli ve toplum kökenli bulaş farklılığı saptanmıştır (25).

KONTROL

Küresel salgın; uluslararası sınırları aşan ve çok sayıda insanı etkileyen, sıklıkla daha önce karşılaşılmamış bulaşıcı bir hastalığın ortaya çıkması ve yayılarak hastalığa neden olması olarak tanımlanmaktadır. COVID-19 salgını ile salgın hastalıkların kontrolü, gündemin birinci maddesi haline gelmiştir. İletişim çağının tüm olanakları bu konuda halkın bilinçlendirilmesi ve farkındalık oluşturulması için kullanılmış ama yeterli olmayınca karantina uygulamaları başlamıştır. Karantinanın ilk olarak 14. yüzyılda kara ölüm olarak da adlandırılan veba salgını sırasında uygulandığı bilinmektedir (26,27). Veba; Çin ve Orta Asya'da başlamış ve tüm dünyaya yayılmıştır. Karantina terimi, kırk anlamına gelen İtalyanca "quaranta" kelimesinden türetilmiştir. Karantina, "bulaşıcı bir hastalığa maruz kalan insanların ayrılması ve hareketinin kısıtlanması" anlamına gelir. Bir bireye veya topluluğa uygulanabilir ve patojenin en uzun kuluçka dönemine kadar devam ettirilmelidir. İzolasyon ise "bulaşıcı hastalığı olan hasta insanların, hasta olmayan insanlardan ayrılması" anlamına gelir. Eğer kişi karantina sırasında semptomatik hale gelirse izolasyon başlatılmalıdır. Bir salgının kontrolünün aşamaları, kaynağın kontrol altına alınması, insandan insana geçişinin önlenmesi, aşılama ve tedavi ajanlarının belirlenmesidir. Bir salgında küresel salgın evresi küresel yayılma dönemidir. DSÖ, 2017 yılında "Pandemik Grip Riski Yönetimi Kılavuzunu" güncellemiş ve ülkelerin de planlarını oluşturmalarını istemiştir. Her salgında olduğu gibi COVID-19 ortaya çıktığında epidemiyolojik olarak izlenirken küresel salgın ihtimali de değerlendirilmiş, bulaştırıcılık oranı; salgının büyümesi ve süresini öngörmede, hastane yatış ve ölüm oranları ise salgının şiddetinin göstergesi olarak kullanılmıştır (13,15,28).

SARS-CoV-2'den kaynaklanan ölüm oranı, 1918 ve 2009 influenza küresel salgınlarından farklı olarak 70 yaşından büyük insanlarda belirgin olarak daha yüksektir. COVID-19'da hastane yatış oranı ve yoğun bakım ihtiyacı 2009 influenza küresel salgınına göre daha fazladır. Ölüm oranları birçok parametreye (demografik farklılıklar, test stratejileri, sağlık sisteminde yığılma) bağlı olarak salgının periyoduna ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. Nüfusa göre değerlendirildiğinde İtalya'da bazı bölgelerde 154/100.000 olduğu görülmektedir (11).

SARS-CoV-2'den sonra başka bir küresel salgın olması durumunda, kişisel koruyucu ekipman yeterliliği, yoğun bakım kapasitesi açısından daha iyi hazırlık, daha başarılı tanı kitleri ve erken uyarı sistemlerinin önemi bu deneyim sayesinde daha açık bir şekilde anlaşılmıştır (29).

Bu salgında hastalar tanı ve tedavi olanaklarından yararlanmak için sağlık tesislerine başvurdukları için hastaneler birinci önceliğe sahiptir, sahada yapılan çalışmalar, toplum taramaları çok daha büyük nüfusları ilgilendirse de hastaların sağlık hizmetine ulaşması açısından ve kritik hastalarda yoğun bakım kullanımı açısından hastaneler beklenmedik yoğunluklar yaşamışlardır. Hastanelerde hizmet sunumunda görev alan sağlık personelinin hastalığa ait taşıdığı riskler nedeniyle de sağlık hizmeti sunumunda sorunlar ortaya çıkmıştır. Hastaların yaşlı ve altta yatan hastalıkları olması ve yoğun bakım ihtiyacı sağlık sistemini daha büyük bir yük ile karşı karşıya getirmiştir. Sağlık otoriteleri, tanı alan, hastanede yatan, yoğun bakım ünitesinde izlenen hasta sayılarını, hastalık görülen yaş gruplarını, sık görüldüğü bölgeleri ve altta yatan komorbiditeleri belirleyerek toplumla paylaşmışlardır. Bu salgında ulusal ve global yayın araçları en fazla mesaiyi yaparak güncel verileri toplumla paylaşmışlardır. Her yıl yayımlanan ölüm istatistikleri ve ilk sıradaki hastalıklar toplum tarafından öğrenilmiş ve özellikle sosyal medya bu konuda büyük bir platform olarak iş görmüştür.

Korunma

SARS-CoV-2, aerosollerde uzun süre yaşayabildiğinden hastaneler ve bazı özellikli birimler bu açıdan önem taşımaktadır. Özellikle aerosol oluşturacak işlemler sırasında sağlık çalışanlarının taşıdığı risk

en aza indirilmelidir (21). Salgının merkezi olan Çin'de 3019 sağlık çalışanı 12 Şubat 2020'ye kadar enfekte olmuş toplam hastaların %3,83'ünü oluşturarak özellikle Wuhan'daki sağlık sisteminde aşırı yüklenmeye neden olmuştur (30).

Hastanelerde yer alan Enfeksiyon Kontrol Komitelerinin (EKK) bu salgın sırasındaki çalışmalarını değerlendirdiğimizde; ülkemizde yapılan anket çalışmalarının tümünün hastalara yönelik ve hastane enfeksiyonu takibine dayalı olduğu görülmektedir. Sağlık çalışanları ise gerekli aşılardan takibi ve kesici delici alet yaralanmaları sonucu oluşabilecek kan ve diğer yollarla bulaşan hastalıklar açısından takip edilmektedir. Hastalara uygulanan izolasyonlara ve gerekli durumlarda kullanılması gereken kişisel koruyucu ekipmanlara uyum açısından izlenmektedir. Bu salgın döneminde EKK tarafından tüm çalışmalar sağlık çalışanının konu hakkında eğitilmesi, farkındalığın artırılması, ekipman kullanımında ihlallerin yaşanmaması, sosyal mesafenin korunması için hastane içi alanların denetlenmesi ve esas olarak sağlık çalışanının korunması üzerine odaklanmıştır. Bu dönemde EKK çalışmaları sağlık çalışanlarına sosyal çevresinden, hastalardan ya da laboratuvarlardan ve diğer sağlık çalışanlarından bulaş olmaması üzerine yoğunlaşmıştır. Anket çalışmaları özellikle bu konu üzerine odaklanmıştır.

DSÖ COVID-19 Durum Raporu-82'ye göre, 8 Nisan itibarıyla küresel olarak 52 ülkeden 22.073 sağlık çalışanı vakası rapor edilmiştir (23). COVID-19 salgınının sağlık çalışanları ve öğrenciler üzerindeki etkileri de değerlendirilmeli, bunun psikolojik bir yüke neden olup olmadığı incelenmelidir. Mevcut küresel salgın ve gelecekte meydana gelebilecek salgınlar karşısında, tıp, hemşirelik ve diğer sağlık meslek öğrencilerinin sağlık sektörüne bakışları ve gelecek endişeleri incelenmeli ve desteklenmelidir (31,32).

Tedavi

En fazla tartışmanın yaşandığı, süreç ilerlerken doğru bildiklerimizin aslında yanlış olduğunu gördüğümüz bir süreç hepimizi şaşırtmaya devam etmektedir. Elimizdeki ilaçlar, denenen ve yazılan sonuçlar, sonuçların güvenilirliği, sayı arttıkça sonuçlarda ortaya çıkan değişiklikler, tedavi algoritmalarında bazen gününbirlik revizyonlar ve diğer pek çok soruyu gündeme getirmektedir. Anti-viral tedaviler, immünomodülatörler, konvalesan plazma tedavisi ve kök hücre tedavisi için halen tartışmalar vardır (33,34,35). Günümüzde birçok genetik polimorfizmin mikrobiyolojik ajanın konakçı hücreye bağlanmasında, konakçının hastalığa direncinde, hastalığa yakınlığında ve hastalıkların ciddiyetinde önemli rol oynayan yollarda etkili olduğu bilinmektedir. Bu durum toplum temelli genetik epidemiyolojik analizlerle de desteklenmektedir (4,9).

SONUÇ

Mitolojide Asklepios sağlık tanrısı (Pergamon, Bergama, İzmir) ve kızlarından biri Hygieia, sanitasyon tanrıçasıdır. Özellikle koruyucu hekimlik ile ilişkilendirilir ve bugün de Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) binasının önünde heykeli yer almaktadır. Bu salgında da en çok vurgulanan korunma konusu olmuş ve tedaviden önce koruyalım yaklaşımı gelmiştir. Korunmada el yıkama, maske ve DSÖ tarafından önerilen sosyal mesafe, gerektiğinde karantina ve diğer kısıtlamalar hayatımızda yerini almıştır.

Tarih boyunca bilgiye ulaşma ve iletişimin hiç bu kadar kolay olmadığını aklımızda tutarak bu küresel salgını değerlendirdiğimizde; insanlık açısından şeffaflık ve salgının takip edilip öngörülebilir olması, ülkeler açısından ise halkı korumak için gerekli tüm önlemlerin alınıp, gerekli açıklamaların yapıp sonuçların paylaşılması, sağlık otoriteleri açısından ise sağlık sisteminin sürekliliğinin sağlanabilir olması ön planda görülmektedir. Ne zaman sonlanacağını, nasıl bir seyir izleyebileceğini henüz öngöremediğimiz ama, geçen süre içinde öğrendiklerimizle hastalara daha iyi tıbbi bakım verebildiğimiz,

kurallara uyduğumuz sürece bulaşın azaltılabildiği bu hastalıkta henüz spesifik tedavi ve korunma için kullanabileceğimiz bir ilaç ya da aşının var olmayışı olayın korkutucu yanlarını ortaya koymaktadır. Hastalığı geçirmenin uzun dönem sonuçları ve geç komplikasyonları bilinmediği gibi oluşan antikorların ikinci bir enfeksiyona karşı koruyup korumayacağını da bilinmemektedir. Salgının ne kadar uzun, ne kadar yoğun ve ne kadar ölümcül olacağı da hala öngörülememektedir. Salgının etkilerinin bir kısmı şimdi hissedilse bile global etkileri daha uzun yıllar sürecektir.

COVID-19 tüm dünya için bir tehdit olarak ortaya çıkmış ve küresel salgın sonrası dönemde dünyada büyük değişimlere yol açacaktır. Bu salgının kontrolü için daha alınacak uzun bir yol olduğu düşünülmeyle beraber bundan sonra insanlığı bekleyen biyolojik tehditleri öngörecektir mekanizmalara da ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565-74.
2. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020; 13(5): 667-73.
3. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*. 2020; 30(7): 1346-51.
4. Öztürk R, Taşova Y, Ayaz A. COVID-19: Pathogenesis, Genetic Polymorphism, Clinical Features and Laboratory Findings. *Turk J Med Sci* 2020;(50):638-57.
5. Bulut C, Yasuyuki K. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020; (50): 563-70.
6. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020; 30(8): 4381-9.
7. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020; 181(4): 894-904.
8. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020; 39(7): 2085-94.
9. Bıkdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(23): 2950-73.
10. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(6): 1011-19.
11. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 729-34.
12. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. (25 Temmuz 2020)
13. TC Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Haftalık Durum Raporu, 06/07/2020 – 12/07/2020, Türkiye. Available from: https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37947,covid-19-haftalik-durum-raporu--6-12-temmuz-2020pdf.pdf?0&_tag1=3CC6DF03E969705DD67D168AD76EE59DA8DC875B
14. Çelik İ, Saatçi E, Eyüboğlu FÖ. Emerging and reemerging respiratory viral infections up to Covid-19. *Turk J Med Sci*. 2020; (50): 557-62.
15. Akın L, Gözel MG. Understanding dynamics of pandemics. *Turk J Med Sci*. 2020; (50): 515-9.
16. Petersen E, Gökengin D. SARS-CoV-2 epidemiology and control, different scenarios for Turkey. *Turk J Med Sci*. 2020; 50(SI-1): 509-14.
17. Turan C, Hacımustafoğlu M. Enfeksiyon Hastalıklarında R₀ Oranı ve Klinik Anlamı Nedir? *J Pediatr Inf*. 2020; 14(1): 55-6.
18. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, et al. The basic reproduction number (R₀) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017; 12: e420-28.

19. Meehan MT, Rojas DP, Adekunle AI, Adegboye OA, Caldwell JM, Turek E, et al. Modelling insights into the COVID-19 pandemic. *Paediatr Respir Rev.* 2020; 35: 64-9.
20. Şencan İ, Kuzi S. Global threat of COVID 19 and evacuation of the citizens of different countries. *Turk J Med Sci.* 2020; (50): 534-43.
21. Fathizadeh H, Maroufi P, Momen-Heravi M, Dao S, Köse S, Ganbarov K, et al. Protection and disinfection policies against SARS-CoV-2 (COVID-19). *Le Infezioni in Medicina.* 2020; (2): 185-91.
22. Çetin C, Kara A. Global surveillance, travel, and trade during a pandemic. *Turk J Med Sci.* 2020; (50): 527-33.
23. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 186 Data as received by WHO from national authorities by 10:00 CEST, 24 July 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200724-covid-19-sitrep-186.pdf?sfvrsn=4da7b586_2 (25 Temmuz 2020)
24. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci Total Environ.* 2020; 725: 138277. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138277
25. Zhoua MY, Xiea XL, Pengb YG, Wuc MJ, Denga XZ, Wud Y, et al. From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020; 96: 710-4.
26. Gensini GF, Yacoub MH, Conti AA. The concept of quarantine in history: from plague to SARS. *J Infect.* 2004; 49(4): 257-61.
27. Tognotti E. Lessons from the History of Quarantine, from Plague to Influenza A. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(2): 254-9.
28. Kılıç R, Ataman Hatipoğlu Ç, Güneş C. Quarantine and its legal dimension. *Turk J Med Sci.* 2020; (50): 544-8.
29. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(9): e238-44.
30. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020: 10.1002/jmv.25748. doi: 10.1002/jmv.25748
31. Ekins S, Mottin M, Ramos PRPS, Sousa BKP, Neves BJ, Foil DH, et al. Déjà vu: Stimulating open drug discovery for SARS-CoV-2. *Drug Discov Today.* 2020; 25(5): 928-41.
32. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4130
33. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(9): 1888-97.
34. CDC COVID Data Tracker. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>. (25 Temmuz 2020)
35. Beyazadam D, Alimoglu O. Healthcare Workers Are Losing Their Lives in the Battle of Covid-19 All Over the Globe. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi.* 2020; 25(1): 183-4.
36. Xiao J, Fang M, Chen Q, He B. SARS, MERS and COVID-19 among healthcare workers: A narrative review. *J Infect Public Health.* 2020; 13(6): 843-8.

2. BÖLÜM / CHAPTER 2

Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Yönetimi

COVID-19 Management in Healthcare Workers

İlkay Nur Can¹ , Vildan Avkan-Oğuz¹ 

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
e-posta: vildan.oguz@gmail.com
ORCID: İ.N.C. 0000-0002-3307-4837; V.A.O. 0000-0001-7648-7730

*"COVID-19 Küresel Salgınında Kaybettiğimiz Tüm Sağlık Çalışanlarının Anısına Saygıyla..."
"Respectfully on Behalf of the Healthcare Professionals We Lost in the Covid-19 Pandemic..."*

ÖZ

Mikroorganizmalar yeryüzünde insanlardan binlerce yıl önce yaşamaya başlamıştır. Hayvanların ve insanların ekosistemde yerini alması ile birlikte enfeksiyon hastalıkları görülmeye başlamıştır. Yüzyıllar boyunca sağlık alanında gerçekleşen pek çok değişiklik ve yeniliğe rağmen sağlık personelinin yerini alabilecek gelişme söz konusu değildir. Hastaları karşılayan, değerlendiren ve hastalara bakım veren sağlık personeli görevlerine salgın sırasında da devam etmektedir. Çok sayıda enfekte hasta ile karşılaşmaları ve hastalık süresince hasta bakımında görev almaları nedeniyle sağlık personeli etken mikroorganizmaya daha fazla maruz kalmaktadır. Gerçekleşen küresel salgınların hemen hepsinde pek çok sağlık personeli enfekte olmuş, bir kısmı hayatını kaybetmiştir. Sağlık personeli semptom göstermese bile farkında olmadan bakım verdiği riskli hasta gruplarına mikroorganizmayı taşıyabilmektedir. Bu nedenle sağlık personelinin salgın döneminde korunma ve klinik izlem politikaları tek bir bireye göre çok daha dikkatli planlanmalıdır. Bu makalede Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 salgını sırasında sağlık personeli ile ilgili önerileri derlenmiştir. Bu öneriler doğrultusunda öncelikli olarak sağlık personelinin semptom varlığı açısından her gün kendini değerlendirmesi, semptom varlığında mutlaka gerekli birimleri bilgilendirmesi gerekmektedir. Bir diğer önemli dikkat edilmesi gereken husus kişisel koruyucu ekipmanların kullanımınıdır. Sağlık personeli tüm riskli girişimsel işlemler sırasında ve riskli hastaların bakımı sırasında mutlaka kişisel koruyucu ekipmanları eksiksiz kullanmalı, bu konuda rehavete kapılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sağlık personeli, COVID-19, bulaşma riski, salgın, küresel salgın, korunma

ABSTRACT

Microorganisms started living on earth thousands of years before humans. Since the introduction of animals and humans into the ecosystem, infectious diseases have begun to appear. Despite the many changes and innovations in the field of health over the centuries, there has as yet been no development that can replace health personnel. Healthcare professionals who meet, evaluate and care for patients have continued to work during the COVID-19 epidemic. Healthcare personnel are exposed to the causative microorganism more than any other group because they encounter many infected patients and are involved in patient care during the illness. During the COVID-19 epidemic, many healthcare workers were infected and some of them died. Therefore, protection and clinical follow-up policies of healthcare workers should be planned more carefully than a single individual in case of outbreak. In this article, we have complied World Health Organization (WHO), Center for Disease Control and Prevention (CDC) and the T.C. Ministry of Health recommendations regarding the care of healthcare personnel during the COVID-19 outbreak. In line with these recommendations, first of all, healthcare personnel should evaluate themselves every day for the presence of symptoms and inform the appointed units in the case of symptoms being present. Another important point to be considered is the use of personal protective equipment. Healthcare personnel should use full personal protective equipment during all risky interventional procedures and during care of patients at risk. They should not be complacent in this regard.

Keywords: Healthcare workers, COVID-19, risk of transmission, outbreak, pandemic, protection

EXTENDED ABSTRACT

Microorganisms started living on earth thousands of years before humans. Since the introduction of animals and humans into the ecosystem, infections began to appear. With the transition to settled life and livestock activities, microorganisms found the opportunity to be easily transmitted from person to person and from animal to person. Because of the increase of travel opportunities, such microorganisms have easily spread between geographical regions and caused epidemics. The Athens Plague (430-425 BC), known as the first epidemic in history, caused the death of approximately 100,000 people. Since the Athens Plague many epidemics such as cholera, plague, smallpox, and Spanish Flu have been experienced. A large number of people lost their lives during every such epidemic. The situation is worse during a pandemic, which can be defined as a globally spreading epidemic. Approximately 50 million people died during the Spanish Flu Pandemic. Pneumonia cases, which emerged in Wuhan, spread rapidly to other countries outside China at the end of 2019. This series were first classified as an "international public health emergency" by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. When the spread continued all around the world an epidemic (pandemic) was declared. As of 12 August 2020, 19,936,210 confirmed COVID-19 diagnoses have been made worldwide and the total number of deaths has reached 732,499. This number continues to rise.

Despite many changes and innovations in the field of health over the centuries, there is no development that can replace health personnel. Healthcare professionals who meet, evaluate and care for patients continue to work during the epidemic. Healthcare personnel are exposed to the causative microorganism more than any other groups because they encounter many infected patients and take part in patient care during the illness. In almost all of the outbreaks that have occurred, many healthcare personnel have been infected and some have died.

The protection and clinical follow-up policies of healthcare personnel during the epidemic period should be planned much more carefully than those for only a single individual. Health personnel can carry the microorganism to the risky patient groups that they care for, even if they are asymptomatic. In this article, we have complied with the World Health Organization (WHO), the Center for Disease Control and Prevention (CDC) and the T.C. Ministry of Health recommendations regarding healthcare personnel during the COVID-19 outbreak. In line with these recommendations, in the first instance, healthcare personnel should evaluate themselves every day for the presence of symptoms and inform the appointed units if they have such symptoms. Another important point to be considered is the use of personal protective equipment. Healthcare personnel should use complete personal protective equipment during all risky interventional procedures and during the care of risky patients and should not be complacent in this regard.

GİRİŞ

Günümüzden yaklaşık 12.000 yıl önce hayvanların evcilleştirilmesi ve yerleşik hayatın başlangıcı ile insan-hayvan ve insan-insan teması artmıştır. Bu temas, insan nüfusunun artmasıyla zoonotik ve insandan insana bulaşan enfeksiyon riskini ortaya çıkarmış ve bu enfeksiyonlar yayılmaya başlamıştır (1). Günümüzde belirli bir coğrafi bölgede, belirli bir topluluk ve zaman aralığında yeni bir hastalığın saptanması veya bir enfeksiyon hastalığının önceki yıllara göre göreceli artışı olarak tanımlanan epideminin, yüksek hızda ve geniş coğrafi yayılım göstermesi, Yunanca “pan” (tüm) ve “demos” (insanlar) köklerinden meydana gelen “pandemi - küresel salgın” kelimesi ile ifade edilmektedir (1,2). MÖ 430-425 yıllarında gerçekleşen Atina Vebası'nın tarihte kaydedilen ilk salgın olduğu ve yaklaşık 100.000 kişinin ölümüne sebep olduğu bilinmektedir. İnsanlık tarihi boyunca çeşitli sebeplerle (kıtık, temiz suya ulaşmada güçlük, içme sularının kontaminasyonu gibi) birçok salgın yaşanmıştır (1,2). Veba, çiçek, kolera, İspanyol gribi gibi insanlık ile mikroorganizmalar arasında gerçekleşen her savaşta mikroorganizmalar milyonlarca kişinin ölümüne sebep olarak galip gelmiş, insanoğlunun kazancı enfekte olmayan ya da sağ kalan kişi sayısı ile ölçülebilmıştır (1). Yaklaşık yüzyıl önce 1918 yılında ortaya çıkan İspanyol gribi salgınının ilk ayları 1. Dünya Savaşı'nın son aylarına denk gelmiştir ve bu dönemde Amerika Birleşik Devletleri ordusunda hemşireler ve askerler arasında ölüm oranlarının benzer olması oldukça dikkat çekicidir (3). 2014'te Batı Afrika'daki Ebola salgınında 600 sağlık çalışanının virüsten etkilenerek yarısının hayatını kaybetmesi, sağlık personelinin salgınlarda risk altında olduğunu bir kez daha göstermiştir (4). 2019 yılı sonundaysa Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve Çin dışında diğer ülkelere hızla yayılan pnömoni olguları, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önce “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak sınıflandırılmış, yayılımın devam etmesi üzerine 11 Mart'ta küresel salgın ilan edilmiştir (1,5,6). Çin'de tespit edilen ilk vaka serilerinde, ilk olguların şehirdeki canlı hayvan pazarına gidenlerden olduğu ve takiben bu kişilere sağlık hizmeti sunan sağlık personelinde benzer hastalık bulgularının geliştiği gözlenmiştir. Wuhan Üniversitesi Zhongnan Hastanesi'nde takip edilen 138 hastanın 40'ünün sağlık personeli olduğu raporlanmıştır (7). Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmış olup, devam eden süreçte insandan insana hızlı bulaş nedeniyle vaka sayılarında artış ve sağlık çalışanlarına bulaş görülmüştür (5,7,8). 2 Eylül 2020 tarihine kadar ülkemizde 29.865 sağlık personelinin enfekte olduğu ve 52 sağlık personelinin hayatını kaybettiği resmi olarak açıklanmıştır (9). Etkenin virülans faktörleri, sağlık personelinin bilgi yetersizliği, uygun koruyucu ekipmanın kullanılmaması gibi nedenlerle sağlık bakımı ilişkili olarak sağlık personelinin enfekte olmasına ek olarak; sağlık personeli-sağlık personeli ve sağlık personeli-diğer hasta ilişkisi enfeksiyonun yayılmasında önemli bir risk oluşturmaktadır (10,11). Bu nedenlerle makalede COVID-19 genel bilgilerini takiben; sağlık personelinde COVID-19 epidemiyolojisi, sağlık personelinin önemi, yüksek riskli ve enfekte sağlık personelinin belirlenmesi, risk durumu ve semptom durumuna göre temaslı sağlık personelinin izlemi, izolasyonu ve tedavisi DSÖ, Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) ve T.C. Sağlık Bakanlığı önerileri derlenmiştir.

COVID-19 GENEL BİLGİLER

2019 yılının sonunda Çin'in Wuhan şehrinde etiyolojisi saptanamayan pnömoni serileri bildirilmiştir (1,5,6). Hastaların boğaz sürüntü örneklerinden izole edilen etkenin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olduğu tanımlanmış ve geçici süre ile 2019-nCoV olarak adlandırılmıştır. Daha sonra virüs DSÖ tarafından SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 sebep olduğu hastalık ise Corona Virus Disease (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir (5,8,10).

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2 diğer koronavirüsler gibi *coronaviridae* ailesi, *Orthocoronavirinae* alt ailesi içinde yer almaktadır. Koronavirüsler zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli RNA virüsleri olup zarfında

mevcut olan çubuksu uzantıları ile elektron mikroskopundaki görüntüsü taç şeklinde olduğundan koronavirüs (taçlı virüs) ismi verilmiştir. *Orthocoronavirinae* alt ailesi içerisinde dört cins (alfa, beta, gamma ve delta) ve bu cinslerin altında çok sayıda altcins bulunmaktadır. COVID-19 salgınında elde edilen örneklerin nükleik asit sekans analizi sonucunda, virüsün *Coronaviridae* ailesinin tipik özelliklerine sahip olduğu, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi Beta Coronavirus 2b soyunda yer aldığı belirlenmiştir (2,5,7). Koronavirüs alt cinsleri içerisinde yer alan virüsler insan, yarası, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılarda bulunabilmektedir (evcil ve yabani hayvanlarda). İnsanlarda bulunan, insandan insana kolaylıkla bulaşan alt tipleri, sıklıkla soğuk algınlığı gibi kendini sınırlayan ve toplumda yaygın görülen enfeksiyon tablolarından sorumludur (2,5,7).

SARS-CoV-2 patofizyolojik özellikleri ve bulaşma yolu konusunda belirsizlikler bulunmakla birlikte, bulaş esas olarak damlacık yolu ile gerçekleşmektedir. Hapşırma ve öksürme ile ortama saçılan aerosoller inhalasyon yolu ile duyarlı bireylerin solunum yolu mukozasına yerleşmekte, daha nadir olarak ise saçılan damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile bulaşma gerçekleşmektedir (5,8,12). Diğer solunum yolu virüslerinde olduğu gibi semptomatik bireylerin daha bulaştırıcı olduğu kabul edilmekle birlikte, asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında virüs tespit edilebildiğinden bu kişiler de bulaştırıcı olarak kabul edilmektedir. Hastaların ve asemptomatik bireylerin kesin bulaştırıcılık süresi bilinmemekle birlikte semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir (5,8). Hafif vakalarda virüs 10 gün boyunca izole edilebilmekte, daha ağır vakalarda bu süre uzamaktadır. Yaşlılarda ve ağır klinik olgularda viral yük daha yüksektir. Şimdiye kadar edinilen bilgiler ışığında dışkıdan bulaş riskinin düşük olduğu değerlendirilmektedir. Ayrıca virüsün kan bankacılığı açısından bir güvenlik sorunu oluşturmadığı kabul edilmektedir. Koronavirüsler zarflı virüs olmaları nedeniyle çevre koşullarına dayanıklı değildir. Ortam koşullarına göre yüzeylerde dayanma süresi değişmekle birlikte genel olarak cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde aktivitesini kaybetmektedir. Cansız yüzeylerden bulaşta sadece ortamdaki viral yük ve virüs aktivitesi değil temas süresinin de önemli olduğu dikkate alınmalıdır (5).

COVID-19 kliniğinde karakteristik semptom bulunmamaktadır. Olguların büyük kısmı asemptomatik olmakla birlikte semptomatik vakaların çoğunda kuru öksürük, boğaz ağrısı ve ateş gözlenmiştir. Pek çok hastada semptomlar kendiliğinden gerileme eğiliminde olup bazı hastalarda organ yetmezliği, septik şok, pulmoner ödem, şiddetli pnömoni ve Ciddi Akut Solunum Sıkıntısı (Severe Acute Respiratory Syndrome ve Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) gibi mortal komplikasyonların geliştiği gözlenmiştir (7,8,13). Asemptomatikten ARDS'ye kadar değişen geniş klinik spektrum içerisinde ileri yaşlı, erkek ve komorbiditesi mevcut olan hastalarda kliniğin daha ağır olduğu gözlenmiştir. Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere eşlik eden hastalığı olan ve ileri yaştaki hastalarda ARDS, yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5,7,8,14,17). Ayrıca ileri yaşlı veya çok genç ve immünesupresif hastalarda semptomların tipi ve şiddeti değişkenlik gösterebileceğinden atipik klinik seyir açısından dikkatli olunmalıdır (13,16,17).

EPİDEMIYOLOJİ

Çin'de ilk vakaların tespit edilmesi ile sağlık personelinin hasta bakımı sırasında enfekte olma riskinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Hızla yayılan virüs dünya genelinde 28 Şubat 2020 tarihine kadar 83.774 kişiye bulaşmış ve 2867 ölüme sebep olmuştur (18). DSÖ 24 Şubat 2020 tarihinde %90'ı Hubei bölgesinden olan 2055 sağlık çalışanının (toplum kaynaklı/hastane kaynaklı) COVID-19 ile enfekte olduğunu ve 22 sağlık çalışanının (%1,1) COVID-19 nedeniyle hayatını kaybettiğini duyurmuştur (18,19). 31 Mart

2020'e kadar en yüksek mortalite saptanan ülkelerdeki sağlık çalışanlarının sayısını değerlendirmeyi amaçlayan bir derlemede, veri tabanları (The Google Scholar, Web of Science, PubMed) farklı anahtar kelimeler [COVID-19; COVID-19 and Healthcare workers; COVID-19 and crossinfection; SARS-COV 2, Health care, Risk, Mortalite rate, Personel protective equipment (PPE)] taranarak sağlık personelinde COVID-19 riski değerlendirilmiştir (11). Yirmi sekiz çalışmanın dahil edildiği bu derlemede salgından en çok etkilenen 5 ülke içerisinde yer alan ve mortalite oranları yüksek seyreden **İtalya**'da toplam vaka sayısının %9'unun hemşirelerden oluştuğu ve tüm sağlık personelinin yaklaşık %20'sinin enfekte olduğu bildirilmiştir. Salgının başladığı ilk ülke **Çin**'de ise yaklaşık 3.300 sağlık personelinin enfekte olduğu, 22 kişinin hayatını kaybettiği bildirilmektedir. **İspanya**'da erken dönemde yayınlanan verilerde hızlı yayılım nedeniyle 9400 sağlık personelinin enfekte olduğu belirtilmiştir. Bu sayı İspanya'daki vakaların yaklaşık %15 ini oluşturmaktadır. **ABD**'nde Ohio'dan bildirilen raporda sağlık personelinin yaklaşık %18'inin enfekte olduğu ve Minnesota'da her beş tanı konulan hastadan birinin sağlık personeli olduğu bildirilmekle birlikte ülke genelindeki güncel, toplam sayı bilinmemektedir. **Fransa**'da sağlık çalışanlarıyla ilgili veri raporlaması sınırlı olmakla birlikte Fransa Kamu Hastane Sistemi, her 100 bin sağlık çalışanından yaklaşık 490'ının enfekte olduğunu bildirmiştir (11). 2 Eylül 2020 tarihine kadar ülkemizde 29.865 sağlık personelinin enfekte olduğu ve 52 sağlık personelinin hayatını kaybettiği resmi olarak açıklanmıştır (9). İzmir Tabip Odası'nın kentte enfekte olan sağlık çalışanlarına ilişkin hazırladığı raporda 27 Mayıs 2020 tarihi itibarı ile İzmir ilinde 501 sağlık çalışanına (hekim, hemşire, personel, tıbbi sekreter gibi) COVID-19 tanısı koyulduğu bildirilmiştir (20).

12 Eylül 2020 tarihi itibarı ile dünya genelinde 28.329.790 doğrulanmış COVID-19 tanısı konulmuş ve toplam ölüm sayısı 911.877'ye ulaşmıştır. Aynı tarihte ülkemizde konulan 289.635 COVID-19 enfeksiyonu vakalarından 6.999 hasta kaybedilmiştir (9). Dünya genelinde enfekte sağlık personeli sayısının her geçen gün artmasının küresel sağlık sistemi için çifte olumsuz etki yaratması beklenmektedir.

SAĞLIK PERSONELİNİN ÖNEMİ

Toplumun tamamı SARS-CoV'a duyarlı olmakla birlikte bazı hasta grupları diğer gruplara göre daha hassastır. Hastalığı daha ağır geçirme riskleri olan erkekler, 50 yaşın üstünde olan kişiler, komorbiditesi (hipertansiyon, kalp hastalığı, diyabet, malinite, KOAH, böbrek hastalığı vb.) mevcut olan kişiler ve toplu yaşam alanlarında bulunanlar (okul, kışla, ceza ve tevkif evlerinde bulunanlar, göçmen kamplarında yaşayanlar, mevsimlik tarım işçileri, bakım ve rehabilitasyon merkezi sakinleri gibi) hassas gruplar içerisinde yer almaktadır (5). Gerek sayıca fazla hasta grubu ile temas ettiğinden gerekse hasta bakımı sırasında yüksek riskli işlemler yapması gerektiğinden bulaş riskinin en yüksek olduğu meslek grubu sağlık çalışanlarıdır (18,19,21). Enfeksiyon hastalıkları söz konusu olduğunda onkolojik ve kardiyovasküler hastalıklar gibi tıbbin diğer alanlarında gözlenmeyen bazı istisnalar söz konusudur. Bu istisnalardan birincisi enfeksiyon hastalıkları alanında olguların aynı zamanda risk faktörü olabilmesi, bir başka bireye hastalığın taşınmasına sebep olmasıdır. İkincisi bazı insanların belli enfeksiyon hastalıklarına bağışık olmalarıdır. Son olarak pek çok enfeksiyon hastalığı asemptomatik veya subklinik seyrettiğinden bireyler olgu olarak tanımlanmasa da kaynak olabilmektedir (2).

Sağlık çalışanı, sağlık bakımı yapılan kuruluşlarda bakım hizmeti veren, direkt veya indirekt olarak enfekte sekresyonlara ve diğer materyallere maruz kalan kişilerdir (22). CDC, sağlık bakım merkezlerinde duyarlı bireylerle sık ve yakın temasları nedeniyle, potansiyel bulaşıcı sağlık personelinin hastalara, ziyaretçilere ve diğer sağlık personeline bulaşın önlenmesi amacıyla sağlık personeli izleme ve çalışma kısıtlamalarının uygulanmasına yönelik konservatif bir yaklaşım önermektedir (23). İş sağlığı programları semptomları değerlendirmek ve sağlık çalışanını test etmek için düşük bir eşige sahip olması önerilmektedir (22,23). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından en son 01 Haziran 2020 tarihinde

yayımlanan “Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon Rehberi”ne göre temaslı sağlık çalışanları değerlendirilmektedir (21).

SAĞLIK PERSONELİNDE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Sağlık Bakanlığı tarafından 1 Haziran 2020 tarihinde yayımlanan “Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon Rehberi”nde temaslı sağlık çalışanlarının değerlendirilmesi için ayrı bir bölüm hazırlanmıştır (21). Bu bölümde öncelikle COVID-19 hastasıyla temas eden sağlık çalışanları, temas sırasında alınan önlemlere ve hastaya yapılan işlemlere göre ‘**düşük, orta ve yüksek riskli**’ olarak kategorize edilmiş ve risk düzeyine göre önerilerde bulunulmuştur (21).

Sağlık personeline bulaşma riskinin arttığı, aerosol oluşturan işlemler (solunum yolu örneği alınması, entübasyon, solunum sekresyonlarının aspirasyonu, non-invazif ventilasyon, yüksek akımlı oksijen tedavisi, kardiyopulmoner resüsitasyon, nebulizer kullanımı, endoksopik işlemler, bronkoskopi, videolarinoskopi, dış hekimliği uygulamaları, ağız-boğaz-burun muayenesi, oftalmolojik muayeneler, santral kateter takılması gibi) yoğun temas olarak sınıflandırılmaktadır. Yoğun temas sırasında tüm kişisel koruyucu ekipmanı uygun şekilde kullanan sağlık personeli riskli kabul edilmemektedir. İşlem sırasında sağlık personelinin maske kullanmamış olması diğer ekipmanların kullanımına bakılmaksızın işlemleri yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır (21).

Hastane dışındaki gündelik yaşantılar sırasında da COVID-19 hastası ile “yakın temaslı” kriterine uyan teması bulunan (örneğin aynı evde yaşayan COVID-19 hastası olması) sağlık çalışanları yüksek riskli temaslı olarak değerlendirilmektedir (21).

Sağlık çalışanının düşük veya orta riski ise hastanın tıbbi maskeli ve maskesiz olmasına göre değişmektedir. Tıbbi maske takan hastaya sağlık çalışanının maskesiz veya N95 endikasyonu olan işlemlerde cerrahi maske ile müdahale etmesi orta risk olarak değerlendirilmektedir. Maske takmayan hastada da göz koruyucu kullanmamış olmak veya N95 endikasyonu olan işlemlerde cerrahi maske ile müdahale etmek orta risk olarak kabul edilmektedir (21).

Aerosol oluşturan işlemlere dahil olmayan hasta ile yapılan kısa konuşmalar, hastaya temas etmeden hastanın odasına kısa süreli girişler, hastaya yürürken eşlik edilmesi, taburcu olan hastanın odasına girişler, hastaya ve sekresyonlarına direkt temas etmeyen rutin güvenlik önlemlerine uyan sağlık çalışanlarında bulaş riskinin olmadığı değerlendirilmektedir (21,22).

Bir sağlık personelinin COVID-19 pozitif saptanması durumunda uygun şekilde maske kullanılıyor ve sosyal mesafeye dikkat ediliyorsa diğer sağlık personelleri düşük riskli kabul edilmektedir (21). Ancak sağlık çalışanları arasında en fazla bulaş dinlenme odalarında ve/veya yemek saatlerinde uygunsuz maske kullanımı ve/veya mesafenin korunmadığı durumlarda gerçekleşmektedir. Bu alanlarda maske takma kurallarına uyulmadan bir metre mesafeden yakın ve 15 dakikadan uzun süreli temas, yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (21).

CDC’nin hazırladığı rehberlerde, risk ve temas durumundan bağımsız olarak tüm sağlık personelinin her gün kendini semptom varlığı için sorgulaması, ateş ve diğer semptom varlığının hastane idaresine bildirilmesi veya hastane idaresince çalışanın periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir (22, 23).

TEMASLI SAĞLIK PERSONELİNİN TAKİBİ

Sağlık Bakanlığının hazırladığı bu rehberde risk gruplarına göre izlem önerileri de mevcuttur (21).

Düşük riskli olarak değerlendirilen sağlık çalışanları 14 gün süresince semptom varlığı açısından takip edilir ve mutlaka maske takarak çalışmaya devam eder. İzlem sırasında 14 gün boyunca semptom olmayan sağlık çalışanın takipten çıkarılması önerilmektedir. Bu risk grubunda rutin tanısal test yapılması gerekmemektedir. Semptom gelişmesi halinde temas süresine bakılmaksızın nazofarengeal sürüntü alınmakta, PCR testi negatif sonuçlanan ama yakınması devam eden sağlık çalışanlarında testin tekrar edilmesi önerilmektedir.

Orta riskli olarak tanımlanan sağlık çalışanlarından semptomatik olanlar semptom geliştiği anda taranmalıdır. Asemptomatik sağlık çalışanında ise yedinci gün tanısal testler ile tarama yapılması önerilmektedir. Sağlık Bakanlığının hazırladığı rehberde göre **yüksek riskli** kabul edilen sağlık personelinin üç gün süre ile hidroklorokin başlanarak semptom takibi ile evde yedi gün izolasyonu önerilmektedir. Semptom gelişmesi halinde hemen, semptom gelişmez ise yedinci gün PCR ile tetkik edilmekte, PCR testi pozitif saptanırsa ara verilmiş olan klorakin tedavisi beş güne tamamlanmaktadır.

Sağlık Bakanlığı tarafından 1 Haziran 2020 tarihinde yayımlanan "Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon Rehberi"ne göre risk grubuna bakılmaksızın PCR pozitif çıkan sağlık personeli kesin olgu tanımına göre değerlendirilmektedir. Orta ve yüksek riskli grup için tetkik sonucu PCR negatif sonuçlanan asemptomatik sağlık personelinin 14 gün boyunca maske takarak çalışması ve semptom gelişmezse bu süre sonunda takipten çıkarılması önerilmektedir. PCR negatif sonuçlanan sağlık personelinde takip sırasında yeni semptom gelişmesi halinde veya mevcut semptomların 48 saat içerisinde gerilememesi halinde test tekrarlanması önerilmektedir (21).

PCR testi pozitif saptanan sağlık personelinin işe dönüşü rehberde semptom durumuna göre değerlendirilmiştir. **Asemptomatik** sağlık çalışanın ilk pozitif PCR testinden en az yedi gün sonra, 24 saat arayla yapılacak iki PCR testi negatif olduğu takdirde, **semptomatik** ise semptomlarının düzelmesinin (ateşin düşmesi, öksürük vb solunum belirtilerinin gerilemesi) üzerinden en az üç gün geçmiş olması ve ilk semptomun geliştiği günden 7 gün sonra olmak kaydıyla, 24 saat arayla yapılacak iki PCR testi negatif olduğu takdirde işe dönebileceği belirtilmiştir. İşe dönen sağlık çalışanın, tıbbi maske ile çalışması ve işe dönüş sonrasında en az 21 gün boyunca immünsüpressif hastalara bakım vermemesi önerilmektedir (21).

Tüm sağlık personelinin risk durumundan bağımsız olarak kendi semptomlarını, özellikle ateş varlığını takip etmesi, semptomatik olması halinde kurum amirini bilgilendirmesi hem CDC hem de Sağlık Bakanlığı tarafınca önerilmektedir (21,22).

KORUNMA

Sağlık personelinin enfekte olmasını ve hastane içi bulaşmayı önlemek için öncelikle sağlık personelinin iş tanımı, olası bulaş yolları ve kişisel koruyucu ekipmanlar konusunda bilgilendirilmesi ve bu eğitimlerin periyodik olarak tekrarlanması gerekmektedir. Eğitim içeriğinde etkenle ilgili genel bilgiler, bulaş yolları, hastalık belirtileri ve semptomları, kişisel koruyucu ekipmanların kullanımı, temizliği / yeniden kullanılması, imhası, uygun dezenfektan kullanımını bulmalıdır (22). Her personel için yeterli sayıda ve uygun kişisel koruyucu ekipman temin edilmeli ve uygun dezenfektanlar kullanılmalıdır (11,22). Özellikle kişisel koruyucu ekipmanların giyilme ve çıkarılma sırasına uyulması COVID-19 bulaşma riskini azaltacaktır. Bone, önlük, maske, gözlük/yüz koruyucu, eldiven sırasıyla giyilen kişisel koruyucu ekipmanların, eldiven, gözlük/yüz koruyucu, önlük, maske, bone sırasıyla çıkartılması bulaşma riskini minimuma indirir. Giyinmeye başlamadan önce ve her aşamada mutlaka el yıkanmalı veya el dezenfektanı kullanılmalıdır (11,22).

Sağlık hizmeti sunan kurum ve kuruluşlar, temaslı, semptomatik veya asemptomatik sağlık çalışanlarına cezalandırıcı olmayan, esnek tutarlı hastalık izni politikaları uygulamalıdır. Komorbiditesi olan ve/veya immünsüpresif sağlık çalışanları bulaş riskinin daha az olduğu alanlarda görevlendirilmelidir (11,21). Sağlık çalışanlarının COVID-19 riski ve sağlık personelinin takibi sağlık kurumu yetkililerince planlanmalıdır. Kanıtlanmış veya temaslı COVID-19 tanılı sağlık personeli bilgileri sağlık otoriteleri ile paylaşılmalı, iş birliği ile hareket edilmelidir (11,21-23). Sağlık personeli kendisinin de asemptomatik taşıyıcı olabileceğini göz ardı etmeden, tüm hastalara (özellikle ileri yaşı, komorbiditesi mevcut, immünsüpresif her hasta) yaklaşım sırasında kişisel koruyucu ekipmanlarının kullanımına dikkat etmelidir.

SONUÇ

Sağlık çalışanları COVID-19 açısından toplumun diğer kesimlerine göre daha fazla risk altındadır. Sağlık çalışanları, risk gruplarıyla temasları nedeniyle sağlık bakımı ilişkili bulaşa sebep olabileceklerinden kritik konumdadırlar. Pek çok vaka asemptomatik seyrettiğinden sağlık personeli COVID-19 salgını devam ettiği sürece kendisini ve hizmet sunduğu hasta gruplarını korumak amacıyla, izolasyon önlemlerini ve kişisel koruyucu ekipmanların kullanımını rehavete kapılmadan sürdürmelidir. Toplumsal alanlarda maske kullanımı, el yıkama ve sosyal mesafeye özen göstermesi ile topluma örnek olması gerekmektedir. Ancak tüm bu önlemler, her yeni salgında sağlık çalışanlarının en riskli meslek grubu olacağı gerçeğini değiştirmeyecektir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Morens DM, Daszak P, Markel H, Taubenberger JK. Pandemic COVID-19 joins history's pandemic legion. *mBio*. 2020; 11(3): e00812-20.
2. Ergönül Ö. Enfeksiyon Hastalıkları Epidemiyolojisi. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2008; 30-7.
3. Shanks GD, MacKenzie A, Waller M, Brundaged JF. Low but Highly Variable Mortality Among Nurses and Physicians During the Influenza Pandemic of 1918-1919. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011; 5(3): 213-9.
4. Green A. Remembering Health Workers Who Died From Ebola in 2014. *Lancet*. 2014; 384(9961): 2201-6.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı Rehberi (01.06.2020). Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html> (Erişim tarihi 13 temmuz 2020)
6. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virology*. 2020; 92(4): 401-2.
7. 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(11): 1061-9.
8. Sohrabia C, Alsafib Z, O'Neilla N, Khanb M, Kerwanc A, Al-Jabirc A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020; (76): 71-6.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı "Yeni Koronavirüs Hastalığı" Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/> (Erişim tarihi: 13 Temmuz 2020)
10. World Health Organization "Coronavirus Disease" Available from: <https://covid19.who.int/> (Erişim tarihi: 13 Temmuz 2020)
11. Ali S, Noreen S, Farooq I, Bugshan A, Vohra F. Risk Assessment of Healthcare Workers at the Frontline against COVID-19. *Pak J Med Sci*. 2020; 36(COVID19-S4): S99-S103.
12. Pascarella G, Strumia A, Piliigo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agro F. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020; 288(2): 192-206.
13. Tekin N, Avkan Oğuz V. Yaşlılarda ve kronik hastalığı olanlarda COVID-19 enfeksiyonu. Set T, editör. *Aile Hekimliği ve COVID-19 Pandemisi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.40-8.
14. Chen N, Zhou M, Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-13.

15. Tanu S. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020; 87(4): 281-6.
16. CDC, "Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)" Erişim Tarihi Haziran 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/index.html>
17. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019. *J Gen Intern Med.* 2020; 35(5): 1545-9.
18. Wang J, Zhou M, Liu F. Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *Journal of Hospital Infection* 2020; 105(1): 100-1.
19. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Erişim Tarihi 25 Haziran 2020 Erişim Adresi. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
20. İzmir Tabipler Odası "COVID-19 Tanılı Sağlık Çalışanları" Erişim: 28 Haziran 2020. Available from: <http://www.izmirtabip.org.tr/izmirde-covid-19-tanili-saglik-calisanlari>
21. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi Ve Filyasyon Rehberi (01.06.2020). Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38673/0/covid-19rehberitemaslitakibievdehastaiizlemivefilyasyonpdf.pdf>
22. CDC, "Interim Operational Considerations for Public Health Management of Healthcare Workers Exposed to or with Suspected or Confirmed COVID-19: non-U.S. Healthcare Settings" Erişim Tarihi 10 Temmuz 2020 . Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/public-health-management-hcw-exposed.html>
23. CDC, "Interim U.S. Guidance for Risk Assessment and Work Restrictions for Healthcare Personnel with Potential Exposure to COVID-19" Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assesment-hcp.html>

3. BÖLÜM / CHAPTER 3

COVID-19 Pandemisinde Üniversite Sınavına Hazırlanan Gençlerin Sağlık Anksiyetesinin Kariyer Stresi ile İlişkisi

The Relation of COVID-19 Pandemic Related Health Anxiety on Career Stress on Young People Who are Dealing with the University Exam

Reyhan Çakmakçoğlu¹ 

¹Istanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İşletme Bölümü, İstanbul, Türkiye
e-posta: reyhancakmakoglu@aydin.edu.tr
ORCID: R.Ç. 0000-0003-4914-8922

ÖZ

COVID-19 küresel salgını tüm dünyayı etkilemiş olsa da gençler üzerindeki etkisi çok daha fazla olmuştur. COVID-19 küresel salgını kaygısı ile ilgili yapılan araştırmalar, gençlerin yetişkinlerden daha yüksek düzeyde stres ve kaygı yaşadığını ortaya koymuştur. Çalışmamızın amacı okul türleri ve demografik bilgilerine göre üniversite sınavına hazırlanan gençlerde COVID-19 küresel salgını nedeniyle oluşabilecek sağlık anksiyetesinin kariyer stresine etkilerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla Türkiye'de ilk COVID-19 vakasının görüldüğü Mart 2020 ile üniversite sınavının yapıldığı Haziran 2020 tarihleri arasında İstanbul ve diğer illerde eğitim almakta olan, 16-20 yaş arası 533 öğrenci ankete katılmıştır. Anket soruları, katılımcıların demografik özellikleri, sağlık anksiyetesi ve kariyer stresini içeren 24 sorudan oluşmaktadır. Sonuçlar, katılımcıların okul türlerine ve ikametlerine göre örneğin hastalığın yoğun görüldüğü İstanbul ve diğer şehirler için kıyaslamalı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda Türkiye'de ilk kez gençler üzerindeki sağlık anksiyetesinin kariyer stresi ile istatistiksel ve anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Olumsuz duyguların birbirlerini sinerjik etkilediği yönünde bir sonuç elde edilmiştir. Hayatın en önemli kararlarından biri meslek seçimidir. Yaşam tarzı ve sosyal statüyü de belirleyen meslek seçimi kararının sağlık anksiyetesi gibi olumsuz duygulardan etkilenmeden yapılması son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, küresel salgın, sağlık anksiyetesi, kariyer stresi

ABSTRACT

Even though the COVID-19 pandemic has affected the whole world, it is certain that the pandemic impact on young people is much more effective. Studies on global COVID-19 pandemic anxiety have revealed that young people suffering higher level stress and anxiety from adults. The aim of the study is to investigate the impacts of COVID-19 pandemic related health anxiety on career stress for young people who are dealing with university exams due to the school types and demographic information. For this purpose, 533 students who are educated in İstanbul or other cities between the ages of 16-20 were included in the study between the dates of March 2020, the first COVID-19 cases seen in Turkey and June 2020, the exam date. The questionnaire had been prepared with 24 questions including the demographic information, health anxiety and career stress of participants. In addition to this, the results were evaluated and compared for the participants by their school types and also their location such as İstanbul, where the disease has seen a high rate of infection and also other cities. Due to the results of the analysis, for the first time in Turkey, health anxiety was found statistically significantly correlated on the career stress on young people. Our results support that negative emotions interact synergistically and produce greater changes in emotional state.

Keywords: COVID-19, pandemic, health anxiety, career stress

EXTENDED ABSTRACT

The main underlying reason of emotional states on human behavior, such as stress and anxiety are the uncertainty of the situations that people are suffering. The rapid changes in social and economic life within Industry 4.0 increases the uncertainty of the future. Especially, the predictions about disappearing current professions and emerging new professions may cause the young people stress in their choice of professional areas, which brings the subject of career stress. Career stress is defined as the aspect of the stress situation related to individual's career as considered a big part of their personal life, social life and professional life. Health anxiety, on the other hand, is a type of anxiety that might occur as a result of a somatic illness or the death of a loved one, as well as common media news. Changes in the educational model, social distance rules, isolation and misleading information on social media according to COVID-19 pandemic are seen as an important source of stress on young minds. These situations have caused a strong combined effect of career stress and health anxiety in young people.

Even though the COVID-19 pandemic has affected the whole world, it is certain that the pandemic impact on young people is much more effective than others. Studies on global COVID-19 anxiety have revealed that young people are suffering a higher level of stress and anxiety than adults. According to our knowledge of how negative emotions affect each other; COVID-19 related health anxiety might further increase the career stress of young people. Based on the literature search, no previous study has been found about these two variables relations.

The aim of the study is to investigate the impacts of COVID-19 pandemic related health anxiety on career stress for young people who are dealing with university exams due to the school types and demographic information.

For this purpose, 533 students who are educated in Istanbul or other cities between the ages of 16-20 were included in the study between the dates of March 2020, the first COVID-19 cases seen in Turkey and June 2020, the exam date.

The questionnaire had been prepared with 24 questions including the demographic information, health anxiety and career stress of participants. In addition to this, the results were evaluated and compared for the participants by their school types and also their location such as Istanbul, where the disease has seen a high rate of infection and also other cities.

Due to the results of the analysis, for the first time in Turkey, health anxiety was found statistically significantly correlated on the career stress on young people. Our results support that negative emotions interact synergistically and produce greater changes in emotional state.

GİRİŞ

Karar vermek insan için bazı durumlarda kaygı yaratıcı bir unsur olabilmektedir. Özellikle hayatın 35-40 yılını kapsayan ve günün 1/3'ünün geçirildiği meslek hayatına karar verme eylemi bir hayli stres yüklü olmaktadır. Çünkü alınacak karar sadece mesleği değil yaşam tarzını, hayata dair beklentileri ve değerleri de içeren karmaşık bir süreçtir. Böyle bir karmaşık süreç öğrencilerin yanlış tercihleri sonucunda mesleki karar pişmanlığı yaşamalarına neden olabilmektedir (1). Yapılan çalışmalar kariyer pişmanlığının yaşamın sonraki dönemlerinde iş memnuniyeti ve yaşam memnuniyetlerini de etkilediğini ortaya koymuştur (2).

Kariyer pişmanlığı yaşamak istemeyen gençler ister istemez kariyer hayatları hakkında stres yaşamaktadırlar. Ayrıca kariyer kararının tüm hayatı etkilediği düşüncesinin de stresi artırıcı etkisi olabildiği düşünülmektedir (3). Geleceğin belirsizliği, daha ferah, sosyal ve ekonomik koşullara ulaşma isteği ve bu isteğin önündeki engellerin yarattığı kariyer stresi ile üniversite sınavına hazırlanan gençlerin sınava aylar kala COVID-19 gibi bir küresel salgın sürecine dâhil olmaları akıllara sağlık kaygısının kariyer stresini artırabileceği düşüncesini getirmektedir. Çünkü salgın hastalıklar stresin artmasına neden olarak anksiyeteye kadar varan sonuçlara neden olabilmektedir. Kaldı ki salgın nedeniyle eğitimde ve merkezi sınav tarihlerindeki değişiklikler, sosyal mesafe, izolasyon ve sosyal medyada yer alan yanıltıcı bilgiler genç beyinler üzerinde bir stres kaynağı olarak görülmektedir (4). Çin'de Huang ve Zhao tarafından yapılan bir çalışma COVID-19 konusunda gençlerin yaşlılara göre daha fazla kaygı duyduklarını ortaya koymaktadır (5). Ülkemizde de Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından açıklanan 15 Mayıs 2020 tarihli haber bülteninde, 15-24 yaş gençler üzerinde yapılmış yaşam memnuniyeti araştırması sonuçlarına göre, 2019 yılında gençlerde mutluluk kaynağı olarak sağlık %52,3 oranıyla ilk sırada yer alırken, başarı %24,2 ile ikinci sırada yer almaktadır (6). Bu da küresel salgının etkilerinin, sadece bir sağlık sorunu olmaktan öte, sosyal ve ekonomik sonuçları bakımından da kritik olduğunu, gençlerin kariyer kararları üzerinde derin izler bırakabileceğini göstermektedir (7).

KARIYER STRESİ KAVRAMI VE ÖZELLİKLERİ

En genel anlamıyla kariyer, insanın mesleki anlamda ilerlemesi olarak (8), stres de organizmanın istenilen ve gerçekte olan durum arasındaki farklılık durumunda ortaya çıkan bir tepki (9) olarak tanımlanabilir. Kariyer stresi kavramı ise bireyin kişisel, sosyal ve iş yaşamını önemli ölçüde etkileyen stres durumunun kariyer hayatları ile ilgili olan yönüdür (10). Dünyada kariyer stresi çalışmalarının üniversite düzeyindeki öğrenciler üzerinde yapıldığı görülmektedir. Ancak ülkemizde orta öğretimle birlikte şekillenmeye başlayan mesleki yönelimli eğitim süreci büyük ölçüde üniversite sınavı ile şekillenmektedir. Hatta birçok öğrenci yetenekleri ve ilgileri değil, üniversite sınavında aldığı puan doğrultusunda bölüm seçimi yapmakta ve mesleğine ne yazık ki bu şekilde karar vermektedir. Ölçme, Seçme ve Yerleştirme Merkezi (ÖSYM) verilerine göre son yıllarda üniversite sınavına ortalama 2.5 milyon aday başvurmuştur. 2019 yılı için net olarak 2.528.031 kişi sınava başvurmuş; bunların 374.795'i daha önce üniversiteye yerleşmiş; 205.633 tanesi de üniversite mezunu adaylardır (11). Bu veriler ışığında daha önce bir bölüme yerleşmiş olmasına rağmen sınava girenlerin %22,95'i mesleki karar pişmanlığı yaşayan adaylardır. Bu oran genel sayıya bakıldığında oldukça yüksek kalmaktadır. Daha önce bir bölüme yerleşmiş öğrenci neden tekrar sınava girmektedir konusu ayrıca araştırılmalıdır. Esasında bilinçli bir şekilde yapıldığı düşünölen yanlış tercihler kariyer stresinden ayrı düşünölemeyecektir. Gençler garanti iş sunacağını düşündükleri alanları kendi ilgi ve yeteneklerine uygun olup olmadığına bakmaksızın, herhangi bir yükseköğretim diplomasına sahip olma gayesi ile tercih etme eğilimi göstermektedir. Bu davranış yapısının altında işsizlik kaygısı olduğu söylenebilir. Nitekim TÜİK

Şubat 2020 verilerine göre yükseköğretim mezunlarında işsizlik oranı %8,9 iken lise mezunlarında bu oran %26,2 olarak görülmektedir (12).

Sadece ekonomik değil sosyal yönden de rahatsızlık veren işsizlik sorunu ile karşılaşmak istemeyen ve daha yüksek gelir hedefleyen gençler ile aileleri, üniversite sınavını hayatlarının merkezine koymuş gözükmektedirler. Bu denli önemsenen mesleğe geçiş basamağı, öğrencileri olumsuz etkileyen, stres başta olmak üzere, birtakım duygular ortaya çıkartmaktadır.

Bireyin kendisi ve çevresiyle ilişkilerinde dengeli olmayı sağlama çabası olarak ifade edilen ruh sağlığının korunması, özellikle ergenler ve toplumda yer edinmeye çalışan gençler açısından, riskin büyük olduğu kitle için, dikkat edilmesi gereken konulardan biridir. Türkiye Ruh Sağlığı Profili tarafından 4-18 yaş arası bireylerde yapılan bir çalışmada bu grupta en sık görülen sorun kaygı olarak gözlemlenmiştir (13).

Öğrenci duyguları genellikle göz ardı edilmesine rağmen eğitim hayatındaki başarı üzerinde son derece etkili olmaktadır. Bu amaçla Pekrun ve arkadaşları geliştirmiş oldukları ölçeğin bir bölümü olan "Sınava İlişkin Duygular" başlığında dört olumlu ve dört olumsuz olmak üzere toplam sekiz duyu durumunu değerlendirmişlerdir. Olumlu olan duygular; keyif, umut, gurur ve rahatlama iken olumsuz duygular; kaygı, utanma, öfke ve umutsuzluktur. Duyguların bilişsel, duyuşsal, fizyolojik ve güdüsel bileşenlere sahip olması öğrencilerin akademik başarılarında da etkili olmaktadır (14).

Bir diğer önemli konu ise kariyer anlamında bazı mesleklerin küresel salgın günlerinde sıkıntı yaşadığının kariyer kararı verme noktasında olan gençler tarafından gözlemlenmesidir. Örneğin turizm sektörünün geleceği hastalığın boyutlarına göre şekillenecektir (15). Kariyer planını turizm sektöründe planlamış bir öğrencinin bu olumsuzlukları görmesi onu tercih sürecinde kariyer değişikliği yapmaya ve bu nedenle kariyer stresini daha fazla yaşamasına sebep olabilecektir.

SAĞLIK ANKSİYETESİ TANIMI VE ÖZELLİKLERİ

Bedensel birtakım belirtilerin ciddi bir hastalığın işareti olduğu düşüncesi sonucu ortaya çıkan sağlık anksiyetesinin etkileri kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir (16). Şiddetli bir sağlık kaygısı somatik bir hastalık veya ailede yakın birinin kaybı nedeniyle ortaya çıkabileceği gibi yaygın medya haberlerinin etkisiyle de ortaya çıkabilmektedir (17).

Hemen herkes belli bir düzeyde olmak kaydıyla sağlık kaygısı yaşayabilir. Ancak COVID-19'un hayatımıza girmesiyle birlikte konu toplumun her kesiminde sağlık konusunda ileri düzeyde kaygılanmayı beraberinde getirmiştir. Lee tarafından yapılan COVID-19 kaygısı çalışmasının verilerine göre küresel salgın sürecinde gençlerin yetişkinlerden daha yüksek kaygı yaşadıkları ortaya konmuştur (18). Yüksek kaygı düzeyi kontrol edilemez hale geldiğinde küresel salgınları yönetmek için kullanılan stratejilerin başarısını dahi etkileyebilmektedir. Sağlık anksiyetesinin yoğunluğunun artmasında popüler medyanın etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca sağlık anksiyetesinin artması rasyonel karar vermeyi de engelleyici bir role sahiptir (19).

Kariyer hayatını büyük ölçüde belirleyecek bir sınava hazırlık yapan, aynı anda en az iki ekran kullanan "Dijital Yerli" (20) öğrenci kitlesinin ulusal medya takibi düşük gözlemlense de sosyal medyayı yoğun kullanmaktadırlar. Bu nedenle COVID-19 ile ilgili abartılı ve gerçekçi olmayan bilgilere de yoğun bir şekilde maruz kaldıkları söylenebilir. İstemsiz olarak karşısına çıkan bilgileri, istemli bir şekilde çevrimiçi olarak araştırmaya başladığında konuyla ilgili hassasiyette bir üst seviyeye geçilmiş olmaktadır. Çevrimiçi sağlık aramalarının ise siberkondiraya kadar varan sonuçları olabilmektedir (21). Bu bilgi kirliliği içerisindeki genç abartılı senaryolardan ne kadar etkileniyor ve hayatında geleceğe dair kariyer planlarında ne gibi değişimlere sebep oluyor soruları çalışmanın ana iskeletini oluşturmaktadır.

Salgınla ilgili bir diğer sorun da hastalıkla ilgili olarak kişilerin damgalanma ve ayrımcılığa ve hatta etnik ırkçılığa varan sonuçlarla karşılaşılması riskidir (22). Son günlerde Amerika'da başlayıp dünyaya yayılan ırkçılık ve ırkçılık karşıtı eylemler bu görüşü adeta destekler niteliktedir. Bu da bize sağlık anksiyetesinin sadece basit bir duygu durum bozukluğu olmanın ötesinde sosyo-kültürel ve siyasal boyutlarının da olabileceğini göstermek bakımından önemli bir çalışma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yapılan çalışmalar öfke, depresyon ve kaygı gibi olumsuz duyguların güçlü bir yakınsak ilişki içinde olduklarını ifade etmektedir (23). Böyle bir yakınsak ilişkinin sağlık anksiyetesi ve kariyer stresinin arasında da olup olmadığı sorusundan hareketle, çalışmamızda, bu iki farklı olumsuz duygu türünün birbirleriyle olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Katılımcılar Türkiye geneli rastgele (random) olarak seçilen 16-20 yaş arası 533 üniversite sınavına hazırlanan ve farklı lise türlerinde okuyan öğrencilerden oluşmaktadır.

Sağlık anksiyetesinin kariyer stresiyle ilişkisini araştırdığımız bu çalışmada bağımsız gruplar SPSS 21,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programında student t-testi, one-way ANOVA testi ve Pearson korelasyonu analizleri kullanılarak karşılaştırılmış ve $p < 0,05$ anlamlılık sınırı olarak kullanılmıştır.

Veri Toplama Araçları

Çalışmamızda sağlık anksiyetesi ölçeği ile kariyer stresi ölçeği kullanılmıştır.

Sağlık Anksiyetesi Ölçeği (SAÖ)

Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması 2013 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılan ölçek 2002 yılında Salkovskis ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0,918 olarak bildirilmiştir (16). Ölçek dördümlü Likert tipi olup puanlama 0-3 arasındadır. Yüksek puan yüksek kaygı düzeyini göstermektedir. Çalışmamızda ölçeğin "Hastalığın Olumsuz Sonuçları" boyutu kullanılmıştır.

Kariyer Stresi Ölçeği (KSÖ)

Choi ve arkadaşları tarafından 2011 yılında geliştirilen kariyer stresi ölçeğinin Türkçe uyarlaması Özden ve arkadaşları tarafından yapılmış olup kariyer belirsizliği boyutu test-tekrar-test güvenilirlik katsayısı 0.89 olarak bildirilmiştir (10). Bu çalışmada ölçeğin 3 boyutu arasından "Kariyer Belirsizliği ve Bilgi Eksikliği" boyutu değerlendirilmiştir.



Şekil 1. Araştırmanın Modeli

Araştırma Hipotezleri

Literatürde COVID-19 kaynaklı sağlık anksiyetesinin kariyer stresi ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Üniversite sınavı hazırlığı sürecindeki öğrencilerde görülebilecek bir sağlık anksiyetesi durumunun kariyer stresleriyle ilişkisi olabileceği düşüncesinden hareketle üç hipotez geliştirilmiştir.

H1: COVID-19 nedeniyle öğrencilerde sağlık anksiyetesi kariyer stresine etki etmektedir.

H2: COVID-19'un yoğun görüldüğü il olan İstanbul ile diğer iller arasında bu etkinin düzeyi farklıdır.

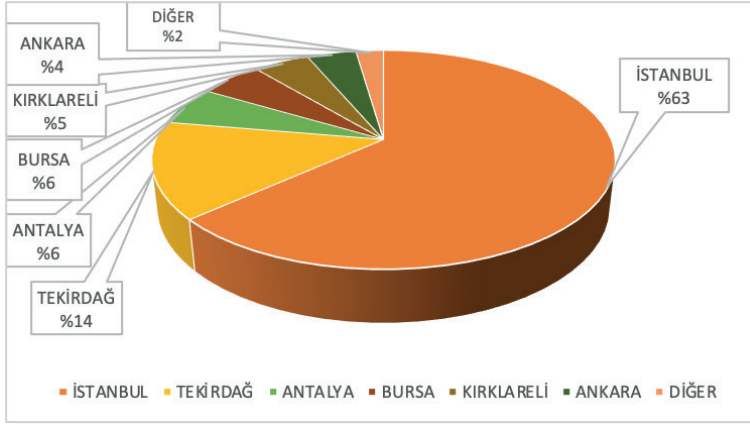
H3: Okul türüne göre kaygı yaşama düzeyleri arasında farklılıklar vardır.

BULGULAR

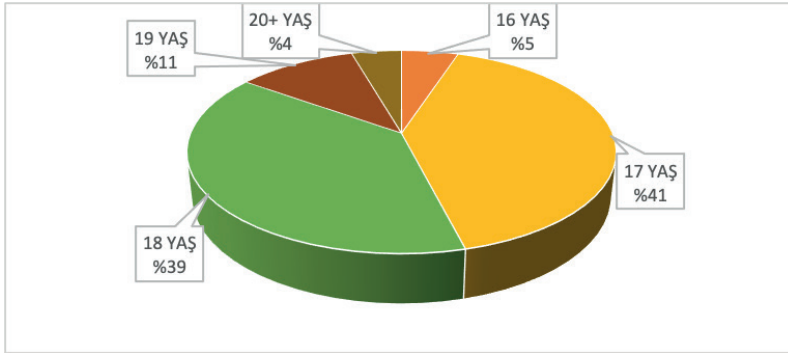
Çalışma grubuna ait demografik bilgiler Tablo 1'de verilmiştir. Öğrencilerin yaş dağılımı 16-20 yaşlar aralığında olup ortalaması $17,69 \pm 0,89$ yıldır.

		N	%
Cinsiyet	Kadın	371	69,6
	Erkek	162	30,4
Ailede Vefat	Yok	519	97,4
	Anne	1	0,2
	Baba	12	2,3
	Anne+Baba	1	0,2
Kiminle Yaşıyor	Anne-Baba	461	86,5
	Anne	52	9,8
	Baba	6	1,1
	Diğer	14	2,6
Anne Eğitim Düzeyi	İlköğretim	322	60,4
	Lise	140	26,3
	Üniversite	64	12,0
	Yüksek Lisans ve Üzeri	7	1,3
Baba Eğitim Düzeyi	İlköğretim	269	50,5
	Lise	167	31,3
	Üniversite	85	15,9
	Yüksek Lisans ve Üzeri	12	2,3
Gelir Düzeyi	Düşük	60	11,3
	Orta	445	83,5
	Yüksek	28	5,3
Okul Sınıfı	10.Sınıf	4	0,8
	11. Sınıf	89	16,7
	12. Sınıf	342	64,2
	Mezun	98	18,4
Okul Türü	Lise	239	44,8
	Meslek Lisesi	155	29,1
	Özel Eğitim Kurumu	123	23,1
	Diğer	16	3,0

Öğrencilerin yaşadıkları şehirlere göre dağılım frekansları Şekil 2'de; yaş dağılımları Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 2. Öğrencilerin yaşadıkları şehirlere göre dağılımı



Şekil 3. Öğrencilerin yaş dağılımları

Kariyer stresi ölçeği toplam puanları kadınlarda erkekelere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,000$). Sağlık anksiyetesi cinsiyetler arasında anlamlı bir fark oluşturmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Cinsiyete göre kariyer ve sağlık kaygısı ölçeği toplam puanları				
	Cinsiyet	N	Ortalama	Std. Sapma
Kariyer Stresi	Kadın	371	26,89	9,154
	Erkek	162	23,44	9,622
Sağlık Anksiyetesi	Kadın	371	8,50	2,573
	Erkek	162	8,17	2,687

Okul türüne göre öğrencilerin kariyer stresi ölçeği toplam puanlarının dağılımı incelendiğinde lise (Anadolu, Anadolu İmamhatip ve Fen Lisesi) grubunun stresi meslek lisesi ($p=0,003$) ve özel eğitim kurumuna ($p=0,006$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak gözlenmiştir. Sağlık anksiyetesi ölçeği toplam puanlarının dağılımı okul türleri arasında anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Okul türüne göre öğrencilerin kariyer stresi ve sağlık anksiyetesi ölçeği toplam puanlarının dağılımı

		N	Ortalama	Std. Sapma
Kariyer Stresi	Lise	239	27,36	9,498
	Meslek Lisesi	155	24,43	8,813
	Özel Eğitim Kurumu	123	24,50	9,656
	Diğer	16	27,13	9,472
	Total	533	25,84	9,425
Sağlık Anksiyetesi	Lise	239	8,20	2,462
	Meslek Lisesi	155	8,75	2,772
	Özel Eğitim Kurumu	123	8,32	2,634
	Diğer	16	8,69	2,845
	Total	533	8,40	2,610

Öğrencilerin yaşadığı şehire göre kariyer stresi ölçeği toplam puanlarının dağılımı incelendiğinde İstanbul'da yaşayanların kariyer stresi diğer şehirlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak gözlenmiştir ($p=0,037$). Sağlık anksiyetesi ölçeği toplam puanlarının dağılımı şehirlerarasında anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Öğrencilerin yaşadığı şehire göre kariyer stresi ve sağlık anksiyetesi ölçeği toplam puanlarının dağılımı

		N	Ortalama	Std. Sapma
Kariyer Stresi	İstanbul	338	26,39	9,575
	Diğer	191	24,62	8,973
Sağlık Anksiyetesi	İstanbul	338	8,43	2,559
	Diğer	195	8,36	2,702

Öğrencilerin gelir düzeyine göre kariyer stresi ölçeği toplam puanlarının dağılımı one-way ANOVA testi ile incelenmiştir. Yüksek gelir düzeyli bireylerin, orta ve düşük gelir düzeyli bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük kariyer stresi ölçeği toplam puanına sahip oldukları tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,007$). Öğrencilerin gelir düzeyine göre sağlık anksiyetesi ölçeği toplam puanlarının dağılımı one-way ANOVA testi ile incelendiğinde yüksek gelir düzeyli bireylerin düşük gelir düzeyli bireylere göre istatistiksel anlamlı şekilde daha düşük sağlık anksiyetesi ölçeği toplam puanına sahip oldukları tespit edilmiştir ($p=0,019$) (Tablo 5).

Tablo 5. Öğrencilerin gelir düzeyine göre kariyer stresi ve sağlık anksiyetesi ölçeği toplam puanlarının dağılımı

		N	Ortalama	Std. Sapma
Kariyer Stresi	Düşük Gelir Düzeyi	60	26,20	10,094
	Orta Gelir Düzeyi	445	26,13	9,220
	Yüksek Gelir Düzeyi	28	20,43	9,871
Sağlık Anksiyetesi	Düşük Gelir Düzeyi	60	8,93	2,840
	Orta Gelir Düzeyi	445	8,38	2,557
	Yüksek Gelir Düzeyi	28	7,54	2,769

Sağlık anksiyetesi ölçeği toplam puanlarının kariyer stresi ölçeği toplam puanları ile pozitif yönlü ileri düzeyde anlamlı korelasyona sahip olduğu gözlenmiştir (Pearson Korelasyon $r=0,188$; $p=0,000$) (Tablo 6).

Tablo 6. Kariyer stresi ve sağlık anksiyetesi ölçeği toplam puanlarının korelasyon analizi

		Ortalama	Std. Sapma	N
Kariyer Stresi		25,84	9,425	533
Sağlık Anksiyetesi		8,40	2,610	533
		Kariyer Stresi	Sağlık Anksiyetesi	
Kariyer Stresi	Pearson Correlation	1	0,188**	
	Sig. (2-tailed)		0,000	
	N	533	533	
Sağlık Anksiyetesi	Pearson Correlation	0,188**	1	
	Sig. (2-tailed)	0,000		
	N	533	533	

** : Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

TARTIŞMA

Kariyer planlamasının doğru yapılması bireyin hayatını etkilediği kadar işletmelerin verimliliğini ve büyük ölçekte de toplumsal refahı etkileyecektir. Yeteneklerine ve ilgilerine uygun bir meslek seçip bu alanda profesyonel eğitim ile donanmış bir birey daha mutlu bir hayat sürecektir, mutluluğu üretkenliğini artıracak, bu da çalıştığı kurumda verimlilik artışını beraberinde getirecektir. Ters senaryoda ise mutsuz olan birey yeni fikirler üretemeyecek ve iş yaşamında sevmediği bir işte zaman doldurarak verimliliğin düşmesine de neden olacaktır. Bu durumun önüne geçilebilmesinin ve ülkenin kalkınmasına katkıda bulunacak bireylerin yetiştirilebilmesinin tek yolu gençlerin doğru kariyer kararları almalarını sağlayabilmektir. Psikolojik olarak çevre baskısı altında hissetmeden, çevrenin ve popüler kültürün değil kendi yetenekleri ve ilgileri doğrultusunda meslek seçebilmeleri için kaygı ve stres gibi olumsuz duygu durumlarından mümkün olduğunca arınmış olmaları gerekmektedir. Bilindiği üzere kaygı durumu bireylerin doğru karar vermelerinin önünde bir engel durumundadır. Kaygı yaratabilecek unsurların tespit edilip, birbirleri üzerinde etkili olabilecek olumsuz duyguların negatif etkilerini minimum düzeye indirgeyebilirsek hem daha mutlu bir nesil yetiştirmiş hem de işini seven, üreten, yaşadığı topluma ve insanlığa değer katabilen bireyler yetiştirmiş oluruz.

Bu motivasyonla hazırlanan çalışmamızda hipotezlerimizden birincisi olan sağlık anksiyetesi ile kariyer stresi arasında pozitif ileri düzeyde ($r=0,188$; $p=0,000$) anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Olumsuz

duyguların birbirleri etkilediğine dair önceki çalışmaları destekler bir sonuç elde edildiği görülmektedir. Bir diğer hipotezimiz olan okul türleri arasında sağlık anksiyetesi için anlamlı bir fark gözlemlenmezken kariyer stresi konusunda Anadolu, Anadolu İmam Hatip ve Fen Lisesi öğrenci grubunun meslek lisesi ($p=0,003$) ve özel öğretim kurumlarına ($p=0,006$) kıyasla daha yüksek stres yaşadığı sonucu bulunmuştur. Meslek lisesi öğrencilerinin diğer okul türü öğrencilerinden daha önce mesleki kararlarını vermiş olup seçimleri doğrultusunda eğitim almaya başlamış olmaları kariyer streslerinin düşük olması sonucunu anlamlı kılmaktadır. Özel eğitim kurumlarında eğitim gören öğrencilerin ise genellikle daha yüksek gelir grubunda olmaları, gelecek hakkında daha iyimser bakış açısına sahip olduklarını ve daha az kariyer stresi yaşadıklarını düşündürmektedir.

Üçüncü hipotezimiz olan çalışmanın yürütüldüğü tarihlerde COVID-19'un yoğun görüldüğü İstanbul ili ve diğer iller karşılaştırmasında da İstanbul'da eğitim gören öğrencilerin ($p=0,037$) kariyer stresi konusunda anlamlı bir şekilde daha fazla stres yaşadığı ancak sağlık anksiyetesi konusunda anlamlı bir farklılığın gözlemlenmediği tespit edilmiştir.

Demografik verilere bakıldığında kadınlarda ($p=0,000$) kariyer stresi daha fazla iken sağlık anksiyetesi için cinsiyetler arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

Gelir durumuna göre yapılan değerlendirme ise yüksek gelir düzeyindeki öğrencilerin orta ($p=0,002$) ve düşük ($p=0,007$) gelir düzeyindeki öğrencilere göre daha düşük kariyer stresi gözlemlenmiş ve yine aynı şekilde sağlık anksiyetesinde de orta ve düşük ($p=0,019$) düzeyde olduğu sonucu tespit edilmiştir.

Kariyer stresi ölçeği ile daha yapılan çalışmaların büyük ölçüde üniversite öğrencileri üzerinde olduğu gözlemlenmiştir (24-28). Lise öğrenci grubu ile yapılan çalışmalar Gündüz ve Yılmaz tarafından geliştirilen (29) 2 alt boyutlu ve 14 maddeden oluşan kariyer kaygısı ölçeği ile yapılmıştır (30-32).

SONUÇ

Sağlık anksiyetesi çalışmaları arasında daha önce Türkiye'de yapılmış 16-20 yaş grubu öğrenci kitlesiyle olan herhangi bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Yine aynı şekilde Türkiye'de sağlık anksiyetesinin kariyer stresi üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmaya da rastlanılamamıştır. Kariyer planlaması aşamasında bir küresel salgınla karşı karşıya kalan, geleceğin mimarı gençlerimiz ile yaptığımız bu çalışmanın, işletme ve yönetim-organizasyon konularında verimliliği etkileyen unsurlar konusunda katkısı olacaktır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Güleç S, Kırdök O. Üniversite öğrencilerinin mesleki karar pişmanlıklarının bazı değişkenlere göre incelenmesi. 20. Uluslararası Psikolojik Danışma ve Rehberlik Kongresi: Ekim 2018; Samsun, TÜRKİYE; s. 343-347.
2. Köse A. Bir karar verici olarak kariyer kararına pişmanlık: Öğretmenler ve yöneticiler kariyer seçimleri nedeniyle pişman mı? Dünya Eğitim Dergisi. 2019; 9(1): 38-55.
3. Hechtlinger S, Levin N, Gati I. Dysfunctional career decision-making beliefs: A multidimensional model and measure. Journal of Career Assessment. 2019; (27)2: 209-29.
4. Roy D, Tripathy S, Kar SK, Sharma N, Verma SK, Kaushal V. Study of knowledge attitude, anxiety&perceived mental healthcare need in Indian population during Covid-19 Pandemic. Asian J Psychiatr. 2020; 51: 102083.
5. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during Covid-19 outbreak in China: a web based cross-sectional survey. Psychiatry Research. 2020; (288): 1-6.
6. TÜİK. (2020, Mayıs). TÜİK. Available from: <http://www.tuik.gov.tr>: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33731>
7. Yavuz K. Covid-19 salgınının sosyal politikanın geleceği üzerine etkileri. Sosyal Bilimler Dergisi. 2020; (45): 181-93.

8. Şimşek MŞ, Çelik A. Yönetim ve organizasyon (20 b.). Konya: Eğitim Yayınevi; 2018. p.266
9. Magnuson J. Stress management. *Journal of Property Management* 1990; 55(3): 24
10. Özden K, Berk ÖS. Kariyer stresi ölçeğinin (KSÖ) Türkçeye uyarlanması ve psikometrik özelliklerinin sınanması. *Psikoloji Çalışmaları*. 2017; 37(1): 35-51.
11. ÖSYM. (2019). 2019 Sayısal bilgiler. Available from: www.osym.gov.tr: <https://dokuman.osym.gov.tr/pdfdokuman/2019/YKS/sayisabilgiler06082019.pdf>
12. TÜİK. (2020, Şubat). Available from: <http://www.tuik.gov.tr/HbGetirHTML.do?id=33786>. <http://www.tuik.gov.tr/>: <http://www.tuik.gov.tr/HbGetirHTML.do?id=33786>
13. Tokuç B, Evren SH, Ekuclu G. Edirne ve Hayrabolu mesleki eğitim merkezi öğrencilerinde umutsuzluk ve süreklilik kaygı düzeyleri. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2009; 8(2): 155-60.
14. Can Y, Sarıkaya EE, Bardakçı S. Sınav duyguları ölçeğinin türkçeye uyarlama çalışması. 13. Uluslararası Eğitim Yönetimi Kongresi: 10-12 Mayıs 2018; Sivas, TÜRKİYE; 1992. p. 552-556.
15. Alpago H, Alpago DO. Koronavirüs salgınının sosyoekonomik sonuçları. *IBAD Sosyal Bilimler Dergisi*. 2020; 8: 99-114.
16. Aydemir Ö, Kırkpınar İ, Satı T, Uykur B, Cengisiz C. Sağlık Anksiyetesi Ölçeği'nin Türkçe için güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2013; 50: 325-31.
17. Asmundson GJ, Abramowitz JS, Richter AA, Whedon M. Health anxiety: Current perspectives and future directions. *Curr Psychiatry Rep*. 2010; 12: 306-12.
18. Lee SA. Coronavirus anxiety scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death Studies*. 2020; 44(7): 393-401.
19. Asmundson GJ, Taylor S. How health anxiety influences responses to viral outbreaks like Covid-19: What all decision makers, health authorities, and health care professionals need to know. *Journal of Anxiety Disorders*. 2020; 71: 1-2.
20. Kurt AA, Günüş S, Ersoy M. Dijitalleşmenin Mevcut Durumu: Dijital yerli, dijital göçmen ve dijital yerleşimci. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Dergisi*. 2013; 46(1): 1-22.
21. Erdoğan A, Hocaoğlu Ç. Siberkondria: Bir gözden geçirme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2020; 12(4): 435-43.
22. Kaya B. Pandeminin ruh sağlığına etkileri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2020; 23(2): 123-4.
23. Thomas WN, Sorensen KL, Zhang Y, Yim FH. Anger, anxiety, depression, and negative affect: Convergent or divergent? *Journal of Behavior*. 2019; 110: 186-202.
24. Bozyiğit E, Gökbaraz N. Spor bilimleri fakültesi öğrencilerinde kariyer stresinin belirleyicileri. *Journal of Computer and Education Research*. 2020; 8(15): 181-200.
25. Duru H, Gültekin F. Eğitim fakültesi öğrencilerinin kariyer stresleri, kariyer uyum yetenekleri ve mentörlük arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Kastamonu Eğitim Dergisi*. 2020; 28(1): 328-37.
26. Üzümlü B, Uçkun S, Uçkun G. Üniversite öğrencilerinin yaşadığı bir fenomen: kariyer stresi. *Journal of Social and Humanities Sciences Research*. 2018; 5(24): 1641-51.
27. Yılmaz A. Öğretmen adaylarının kariyer streslerinin karma araştırma yaklaşımı ile incelenmesi. *Türk Spor Bilimleri Dergisi*. 2019; 2(1): 93-105.
28. Turpcu E, Akyurt H. Turizm eğitimi alan öğrencilerin kariyer streslerinin belirlenmesi: Giresun Üniversitesi lisans öğrencileri üzerine bir araştırma. *The Journal of Academic Social Science Studies*. 2018; 69: 365-80.
29. Gündüz HÇ, Yılmaz FN. Lise öğrencilerinin kariyer kaygılarını belirlemeye yönelik ölçek geliştirme çalışması. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2016; 12(3): 1008-22.
30. Kayadibi S. Lise öğrencilerinin kariyer kaygıları ile beş faktör kişilik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi*. Adana: T.C. Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı. 2019.
31. Bozok G. İzmir ilinde mesleki ve teknik eğitim alan lise öğrencilerinin işsizlik ve kariyer kaygılarının yapısal eşitlik modeliyle incelenmesi. *Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi*. İzmir: T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Toplam Kalite Yönetimi Anabilim Dalı. 2019.
32. Akbaş MG. Lise öğrencilerinin kariyer kaygısı üzerine bir araştırma: Antalya ili örneği. *Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi*. Sakarya: T.C. Sakarya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. 2019.

4. BÖLÜM / CHAPTER 4

COVID-19 and Laboratory Medicine: Diagnosis, Monitoring, and Screening

COVID-19 ve Laboratuvar Tıbbi: Tanı, İzlem ve Tarama

Doğan Yücel¹ 

¹Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Lokman Hekim University, Ankara, Turkey
e-mail: dogan.yucel@lokmanhekim.edu.tr
ORCID: D.Y. 0000-0001-5487-2857

ABSTRACT

This systematic review briefly discusses medical laboratory assays for the detection of the new coronavirus named as “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2). The most crucial tool to confine the spreading of coronavirus disease-2019 (COVID-19) is laboratory testing. The most commonly used laboratory assays are nucleic acid amplification tests (NAATs), antigen immunoassays, and antibody immunoassays or serological assays. The NAATs are considered “gold standard” assays for the diagnosis of the COVID-19. Among the NAATs, the most frequent one is reverse transcriptase real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Serology assays are also increasingly used. They have different forms; some detect total antibody response against COVID-19, some detect each antibody class individually as IgA, IgM, and IgG assays. They can be used as a laboratory assay or point of care assay. Currently, there are more than 10 companies manufacturing RT-PCR assay, and there are several companies manufacturing laboratory or point of care (POC) antibody assays. In this review pros and cons of laboratory assays were presented objectively and test utilization along with their analytical and clinical performances in the pandemic situation were discussed. There are significant variabilities between different products of different companies. When traditional validation and verification processes are implemented, all of those variabilities will be removed, and assay performances will be better.

Keywords: COVID-19, RT-PCR, immunoassay, test utilization

ÖZ

Bu sistematik derleme, Şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak da bilinen yeni koronavirusün saptanmasında kullanılan tıbbi laboratuvar testlerini ele almaktadır. Koronavirüs-2019 (COVID-19) hastalığının yayılmasını sınırladırmanın en önemli aracı laboratuvar testleridir. Bu amaçla en yaygın kullanılan laboratuvar testleri nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile immünokimyasal antijen ve antikor testleri ya da seroloji testleridir. NAAT'ler içinde en sık kullanılanı gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonudur (RT-PCR). Seroloji testleri de giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bunların farklı formları vardır, bazıları COVID-19'a karşı oluşan total antikor yanıtını saptarken, bazıları her bir antikor düzeyini IgM, IgA ve IgG şeklinde ayrı ayrı saptar ve otomatize olarak ya da hasta başı test şeklinde kullanılırlar. Günümüzde RT-PCR üreten 10'un üzerinde firma, laboratuvar testi ya da hasta başı test olarak antikor testi üreten çok sayıda firma vardır. Bu derlemede laboratuvar testlerinin artıları ve eksileri objektif olarak sunulmakta olup, bunun yanı sıra küresel salgın şartlarında testlerin analitik ve klinik performansları da tartışılmaktadır. Sonuç olarak, farklı firmaların ürünleri arasında önemli değişkenlikler vardır. Geleneksel validasyon ve verifikasyon süreçleri yürürlüğe konulduğunda tüm bu değişkenlikler ortadan kalkacak ve test performansları daha da gelişecektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, RT-PCR, immünokimyasal test, test kullanımı

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 or COVID-19 is a serious infectious disease caused by a newly discovered coronavirus in China, December 2019. The new coronavirus was named as “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2) (1). The virus spread quickly to other countries in a few months. In March 2020, the World Health Organisation (WHO) made the assessed that COVID-19 can be characterized as a pandemic (2). As of July 25, there have been more than 15 million confirmed cases of COVID-19 and about 620,000 deaths across the World (3).

During the pandemic process, the importance of laboratory medicine has become more evident. Currently, diagnosis, monitoring and screening or epidemiological surveillance of COVID-19 are all based on laboratory medicine testing. Clinical laboratorians and scientists are working hard against the pandemic with conventional and newly developed assays.

Humanity had to act quickly against this rapidly spreading outbreak. At first, whole genome sequence of SARS-CoV-2 was obtained and shared by Chinese scientists on January 10, 2020 (4). Afterward, several detection assays for SARS-CoV-2 have been developed rapidly in China and other countries. At the same time, some conventional laboratory assays came into prominence in the struggle against SARS-CoV-2 infection especially in intensive care patients.

However, emerging assays have been released without required examinations of the validation process. Food and Drug Administration (FDA) of the United States approves these newly developed assays under the Emergency Use Authorization (EUA). Other countries implement similar special regulations for rapid approval and allow emergency use provisions (5,6). Indeed, those “high risk” assays can be cleared after strict examinations of validation by notified bodies. In these examinations’ sensitivity, specificity, precision, bias, the limit of detection, the limit of quantification, linearity, cross-reactivity, serotype/genotype variability and reagent stability are evaluated in general. According to European Union Regulation on In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices (2017), the devices to be used for the following aims are the tests classified as Class D (7):

- “- detection of the presence of, or exposure to, a transmissible agent in blood, blood components, cells, tissues or organs, or in any of their derivatives, in order to assess their suitability for transfusion, transplantation or cell administration;*
- detection of the presence of, or exposure to, a transmissible agent that causes a life-threatening disease with a high or suspected high risk of propagation;*
- determining the infectious load of a life-threatening disease where monitoring is critical in the process of patient management.”*

These assays should be confirmed for conformity to “intended use” by scientific validity, analytical performance and clinical performance of the IVD device. This is a time-consuming and difficult process. For example, currently, the European Technical Specifications require about 5000 negative and 500 positive specimens to evaluate the clinical performance of IVD devices similar to SARS-CoV-2 such as HBsAg, HCV, and HIV diagnostic assays. These strict examinations were eased for SARS-CoV-2 assays during the pandemic. Under the EUA recommendations, FDA requires 30 negative (non-reactive) and 30 positive (reactive: 20 low reactive + 10 high reactive) clinical specimens as well as confirmation of the results of 5 positive and 5 negative specimens by an authorized EUA method (8,9).

In summary, to facilitate rapid deployment in the clinical laboratory environment, assays for SARS-CoV-2 have been cleared without required validation examinations and lack of peer-reviewed data on

analytical and clinical performance during the pandemic. Despite uncertainties about the SARS-CoV-2 assays, the struggle against COVID-19 pandemic is continuing with the clinical laboratory motto of “right test, right time, right patient”. This systematic review summarizes analytical and clinical performances of molecular, serologic, and point of care assays for detection of SARS-CoV-2 and highlights the rational testing algorithms.

CLINICAL AND RESEARCH EFFECTS

Classification of SARS-CoV-2 Assays

Assays for SARS-CoV-2 detection may be classified into two main groups according to the aim:

- Detection of the pathogen (virus) during acute infection.
- Detection of the immune response of the patient against pathogen during post infection and relatively late period of infection.

Because of the course of the infection, these assays are not competitive, but complementary to each other (Figure 1) (10).

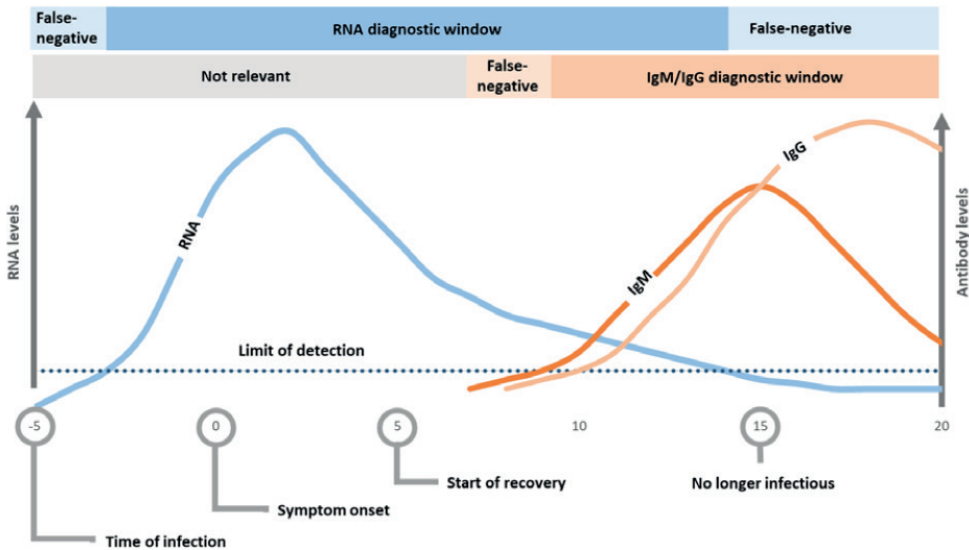


Figure 1. Course of the COVID-19 infection and diagnostic windows for the detection of SARS-CoV-2 genetic material (RNA) and the immune response (10).

Practically, all molecular assays of SARS-CoV-2 detection are based on laboratory nucleic acid amplification testing (NAAT) and the most commonly used NAAT, the reverse transcription real time polymerase chain reaction (RT-PCR) is considered as “gold standard” for COVID-19 diagnosis during the acute phase of the infection by many authorities (11-14). RT-PCR assays may be performed as a one-step or a two-step assay. In the first one, the reverse transcription and amplification are combined in one reaction tube. In the two-step assay, reverse transcription and amplification are performed sequentially in separate reaction tubes. Multiplex RT-PCR may also be used to speed up the detection of several targets in a single run by use of multiple targets amplified simultaneously. Actually, when sampling, preanalytical process, analytical and clinical performance of assay were taken into account,

RT-PCR is not a real gold standard assay. There are other molecular detection assays such as isothermal nucleic acid amplification (e.g., reverse transcriptase - loop mediated isothermal amplification or RT-LAMP), the RNA-targeting clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) - based assays (e.g., specific high sensitivity enzymatic reporter unlocking or SHERLOCK) (15). Antigen immunoassays are also used for the detection of SARS-CoV-2 in the early phase of infection. These assays directly detect viral antigens in clinical specimens, but they are less sensitive as compared to RT-PCR (16).

Detection of the humoral immune response against SARS-CoV-2 essentially relies on serological assays that detect patient antibodies specific for SARS-CoV-2. These assays are used for determining if a person has been exposed to the virus. Serology assays have different forms. Some detect the total antibody response, others detect each antibody class individually, IgA, IgM, and IgG. Different analytical techniques are used in these immunoassays such as enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), enzyme immunoassay (EIA), fluorescent, chemiluminescent or electrochemiluminescent immunoassays (FIA, CLIA and ECLIA), microarrays and lateral flow immunoassays and microfluidic systems (especially in point of care testing, POCT). Some assays are automated, some are in the form of the rapid diagnostic test (17,18). In general, antibodies can be detectable 7-14 days after the onset of symptoms (Figure 1). Therefore, the utility of antibody immunoassays in the early phase of the infection is limited. It should be highlighted that there is no reference measurement method or reference material for SARS-CoV-2 serology assays. Additionally, unlike HBsAg and HIV, there is not any confirmatory method yet. Also, lack of harmonization between primer and probe designs in molecular assays and antigenic determinants used in immunoassays is another important problem.

Virus culture is another tool for diagnosis, but needs strict biosafety measures (biosafety level 3). Hence, it is not used routinely and mostly reserved for research. Virus culture is especially important to obtain isolates for characterization and to use in the studies of vaccine development and drug discovery.

Virus Structure and Targets in Diagnostic Assays

SARS-CoV-2 is an RNA virus with a single-stranded RNA genome about 30,000 nucleotides length encoding 27 proteins (19). The four structural proteins of SARS-CoV-2 are spike surface glycoprotein (S), a small envelope protein (E), matrix protein (M), and nucleocapsid protein (N) (Figure 2).

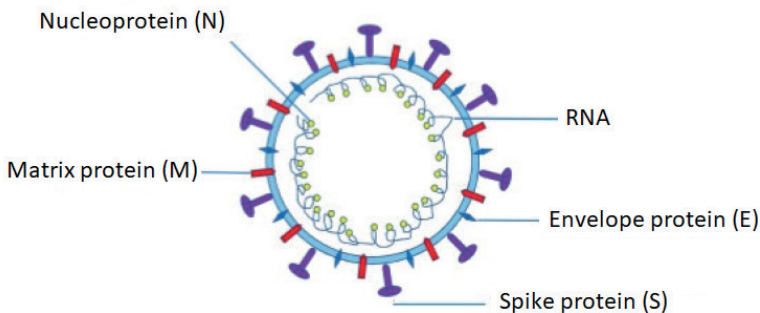


Figure 2. Morphological structure of SARS-CoV-2. (Adapted from Ministry of Health Guide on COVID-19 (SARS-CoV-2). General Information, Epidemiology and Diagnosis (updated June 29, 2020).

The SARS-CoV-2 genome has three conserved sequences: RNA dependent RNA polymerase gene (RdRP) in the open reading frame ORF1ab region, E protein gene, and N protein gene (20). The analytical sensitivity of the assays, including RdRP and E genes, is slightly higher than the N gene. However, at least two primers are designed in assays. One of them universally detects all coronaviruses including SARS-CoV-2, and the other primer is specific for SARS-CoV-2 (20).

In serologic assays, the two major antigenic targets are S spike glycoprotein and N nucleocapsid protein. S protein is present on the virus surface and important for the entry of the virus to host cells. N protein is an immunodominant protein and expressed abundantly. It is more conserved among coronaviruses than S proteins. This is important for assay design because of cross-reactivity with other coronaviruses in the reaction medium.

Assay Performances

Performances of SARS-CoV-2 assays are quite problematic. In general, lack of adequate assay validation and harmonization, instrument differences, and different approaches to the determination of cut-off limits, different limits of detection of different assays may all affect the assay's performance. Sensitivity and specificity are the major performance specifications for almost all assays. The pure reality is that no assay in laboratory medicine is 100% sensitive and specific.

Because of the lack of a reference method for the detection of SARS-CoV-2, the accuracy and predictive values of NAATs have not been systematically evaluated. In a study comparing 7 different NAATs, it was reported that there was variability in the sensitivities of these assays. But the methods showed well specificity (21). Reported false-negative rates have been ranged <5% to 40% and repeat testing is necessary to increase sensitivity (22).

One of the most important causes of false-negative results is the diagnostic testing window (Figure 1). Low viral load in the early and late phases of infection may produce a false-negative result. For example, on the day of exposure, the false-negative rate is 100%; on day 5, 38%; on day 8, 20%; and on day 21, 66% for RT-PCR (23).

Specimen type is also important for assay performance. SARS-CoV-2 presents in many tissues (Table 1), but viral load may be different (24,25). Therefore, assay sensitivity may vary by type of specimen. Viral load is higher in lower respiratory tract specimens, especially in the bronchoalveolar fluid than upper respiratory tract specimens. Viral RNA levels are also higher and more easily detected in nasal specimens as compared to oral specimens (26). WHO recommends both nasopharyngeal and oropharyngeal swabs to increase assay sensitivity in suspected patients, but lower respiratory tract specimens are more suitable for hospitalized patients, especially for intensive care unit patients.

Table 1. Key findings relating SARS-CoV-2 presence in different tissues (24,25)

Source	RNA Detected	Presence of Virus	Positive Rate (%)
Nasopharynx	Yes	Yes	82
Sputum	Yes	Yes	72
Saliva	Yes	Yes	-
Stool	Yes	Yes	29
Blood	Yes	No	1
Conjunctiva	Yes	Yes	-
Vertical	Yes	N/A	?
Semen/vaginal fluids	Yes	?	-
Urine	Yes	Yes	0

Performance of serology testing is essentially based on the time-course and diagnostic window of the SARS-CoV-2 infection and the immunoglobulin type. Developing of detectable antibodies may take several days to weeks. Therefore, they are used for identifying the patients who were previously infected by SARS-CoV-2. Some serologic assays may be used during the acute infection, however, in general, between 9 and 14 days after the onset of infection. IgM antibodies occur in the early phase of infection and a study showed that in 1-7 days after the onset of disease symptoms, they were detectable in confirmed and probable cases with a positive rate of 75.6% and 93.1%, respectively. IgA antibodies are also detectable as early as one day after the onset of symptoms. In the same study, IgG antibodies were detected 14 days (IQR: 10-18) after symptom onset with a positive rate of 77.9% (27). Zhao et al. studied antibody responses in 173 COVID-19 patients and reported that median sero-conversion time for total, IgM, and IgG antibodies were day-11, day-12, and day 14, respectively (28). A systematic review reported that IgM was detected in 23% by one week, in 58% by two weeks, and 75% by three weeks. The detection rates of IgG in the same period were 30%, 66%, and 88% (29,30).

Performances of the diagnostic assays for SARS-CoV-2 are summarized in Table 2 (29).

Assay	Primary Utilisation	Specimen	Clinical Performance	Notes
Nucleic acid detection	Diagnosis of current infection	Respiratory tract specimens	<ul style="list-style-type: none"> - High analytic sensitivity and specificity - Clinical performance depends on the type and quality of the specimen and the duration of infection at the time of testing - Reported false-negative rate ranges from <5 to 40%, depending on the test used 	<ul style="list-style-type: none"> - Labour intensive - Total testing time: 15 min – 8 hours - Suitable for POCT (Fast RT-PCR)
Serology (Antibody detection)	Diagnosis of priorinfection (or infection of at least 2 weeks' duration)	Serum, plasma, whole blood	<ul style="list-style-type: none"> - Sensitivity and specificity are variable - Detectable antibodies generally take several days to weeks to develop - IgG usually develops by 14 days after onset of symptoms - Cross-reactivity with other coronaviruses - Low prevalence significantly affect positive predictive value 	<ul style="list-style-type: none"> - Total testing time: 15 min. - 2 hours - Suitable for POCT
Antigen detection	Diagnosis of current infection	Nasopharyngeal or nasal swabs, saliva	<ul style="list-style-type: none"> - Data are limited - Generally, less sensitive than nucleic acid tests 	<ul style="list-style-type: none"> - Total testing time: <2 hours - Suitable for POCT

A recent study compared four automated antibody detection assays available on the United Kingdom market: Abbott's SARS-CoV-2 Immunoassay, LIAISON's SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, Roche's Elecsys Anti-SARS-CoV-2, and Siemens' SARS-CoV-2 Total (COV2T). The dramatic results of the study are summarized in Table 3.

The authors conclude that by optimizing assay thresholds to achieve a specificity of $\geq 98\%$ and extending the sample timeframe specification to ≥ 30 days, all four assays would meet the sensitivity criteria (31).

Table 3. Comparison of four commonly used automated antibody immunoassay systems (31)

Assay	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Appraisal
Abbott	92.7 (90.2 - 94.8)	99.9 (99.4 - 100)	Meets specificity criterion
Diasorin	95.0 (92.8 - 96.7)	98.6 (97.6 - 99.2)	Meets specificity criterion
Roche	97.2 (95.4 - 98.4)	99.8 (99.3 - 100)	Meets specificity criterion
Siemens	98.1 (96.6 - 99.1)	99.9 (99.4 - 100)	Meets sensitivity and specificity criterion

Point of Care Testing (POCT)

POC assays are used for testing patients without sending specimens to centralized laboratories. Typically, antibody detection assays are developed as POCT. However, POCT, NAAT and antigen assays have also been developed. The reagents are incorporated into a single sealed cartridge in the assay system. Mostly colloidal gold nanoparticle-antibody conjugates are used for detection in an immunochromatographic lateral flow system. Microfluidics may also be used for POCT. Some assays detect total antibodies against SARS-CoV-2, some detect individual antibodies. The most frequently used ones are IgM + IgG or IgG assays. POCT devices are low throughput, single result can be obtained within maximum 30 minutes (one sample, one run), in general. Analytical and diagnostic sensitivities of POCT assays are lower than other assays. For example, WHO estimates the "expected" assay sensitivity of the POC antigen assay for SARS-CoV-2 as 34% to 80% (32). Nucleic acid POCT systems have also poor sensitivity than RT-PCR assays (33). A newly developed nucleic acid POC assay is quite successful with high sensitivity (98.9%; 95% CI: 94.03-99.97%) and specificity (100%; 95% CI: 95.55-100%) (34).

Error Sources, Assay Quality and Prevalence

Currently, the performance of SARS-CoV-2 detection assays is poorer than conventionally used assays such as HBsAg, HIV, Anti-HCV, etc. One of the reasons for poor performance is the lack of required validation and approval process due to the pandemic conditions. Another reason may be not knowing everything about the infection today. However, there are well-known preanalytical and analytical error sources. Major preanalytical error sources are improper collection, handling, transport, processing, storage conditions, and usage of specimens. Maybe the most important issue for assay sensitivity is sampling outside of the diagnostic window. False-negative results may be obtained due to a lower viral load in the early and late phases of the infection (Figure 1). Inappropriate sampling results in lower viral load in the specimen and leads to a negative result or variability. Different viral transfer media, viral inactivation temperature, and different storage conditions are also important for RNA stability in NAATs (35). Interfering substances, sample contamination, pipetting errors during the preparation to analysis, RNA extraction, in particular, are all preanalytical error sources.

Variability of limit of detections (LoDs) of the assays is the most important issue for analytical sensitivity. Wang et al. reported LoD differences between 6 different RT-PCR systems (36). Primer design,

reverse transcription selection, DNA polymerase performance and other reagents related, and instrumental factors may be analytical error sources in NAATs (37).

Cross-reactivity is an important interference source for immunoassays and may result in specificity (false-positivity) problems. There are four other beta coronaviruses and 90% of adults age >50 have antibodies against those coronaviruses. Therefore, cross-reactivity is a potential problem in both SARS-CoV-2 antigen and antibody immunoassays (38).

All SARS-CoV-2 assays are qualitative assays, i.e., they give a “positive” (reactive) or a “negative” (non-reactive) result, according to a cut-off or medical decision point. Laboratorians always prefer quantitative assays, in general. However, difficulties can be overcome by quality control (QC) studies. In routine studies, positive and negative QC materials should be analyzed with each analytical run in both NAATs and serologic assays. To see control lines in POCT systems is also crucial. Noninfectious positive control sequences (nCoVPC) can be obtained to be used in each RT-PCR assay. Additional control materials such as “Human Specimen Control” for control of extraction procedure and nuclease-free water or “No Template Control” to monitor reagent and system contamination are presented (39).

Normally, a new qualitative assay should be compared with a reference method or with a comparative method by use of clinical specimens before routinely use. Clinical Laboratory Standards Institute EP12-A2 Guideline provides a user protocol for this aim (40). In the protocol, the Percent Positive Agreement (PPA), Percent Negative Agreement (PNA), and Percent Overall Agreement (POA) are determined by the comparison study. If the comparative method is a reference method, PPA, PNA, and POA are considered as diagnostic sensitivity, diagnostic specificity, and efficiency. Those data (diagnostic sensitivity and diagnostic specificity) should be given with 95% confidence intervals. Unfortunately, neither company presents these data in their kit inserts.

Disease prevalence is another important parameter to be considered. Prevalence significantly affects the positive predictive value (PPV, the ratio of true positives to the total of true and false positives) of the diagnostic assay or PPV should be interpreted by considering disease prevalence. Because, even though the specificity of an assay is high, if the prevalence is low, false positives will be increased. For example, if the COVID-19 prevalence is 5% in a population, a test with 90% sensitivity and 95% specificity will give a PPV of 49%; i.e., less than half of the individuals with a positive result will truly have antibodies against SARS-CoV-2. On the contrary, if the disease prevalence is 52% in a population, the same assay will give a PPV greater than 95%; i.e., the false-positive result rate will be less than one in 20 people with the positive test result. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommends choosing an assay with very high specificity, >99.5% or greater to reach a high PPV in the populations tested with prevalence $\geq 5\%$ (41).

In summary, still there are uncertainties in the laboratory approach to COVID-19. Suboptimal preanalytical and analytical performance can lead to confusion and misinterpretation in clinical decision making. In the absence of a real “gold standard” diagnostic method, some researchers proposed to develop a “composite standard” including not only all laboratory data, but also clinical and radiological information of the patients with COVID-19 in the summer months (42).

How to Use and Interpret the SARS-CoV-2 Assays?

As mentioned above, because of the rapid spread of the pandemic and the need to a quick response to it, there have been serious challenges regarding quality of assays and diagnostic windows of the infection.

At first, the time frame of the acute infection stage should be considered. The diagnostic sensitivity of RT-PCR is variable overtime during the acute infection. Recently, a literature review and pooled analysis reveals that over the 4 days of infection before the symptom onset (day 5), the probability of a false-negative result in an infected person decreases from 100% on day 1 to 67% on day 4; on the day of symptom onset, the median false-negative rate was 38% and gradually decrease to 20% on day 8, and began to increase again 21% on day 9, and 66% on day 21. Therefore, maximum care should be taken in interpreting the RT-PCR results, especially in the very early and late stages of the infection. If there is high clinical suspicion, the infection should not be ruled out considering only RT-PCR results (43). Not only the time course of infection, but also preanalytical and analytical error sources should be considered when interpreting the RT-PCR results as well as the clinical status of the patient.

It has been claimed in a retrospective study that, combination of RT-PCR with serologic total antibody assay against SARS-CoV-2 significantly improved diagnostic sensitivity (44). Another study reported that the detection efficiency of an IgM ELISA assay was higher than RT-PCR after 5.5 days of onset of symptoms and the detection rate was significantly improved in suspected COVID-19 patients negative by NAATs (27). Rapid diagnostic antigen assays may also be supplementary in the early phase of infection. Although WHO highly encourages researches on performance and potential diagnostic utility of antigen- detecting diagnostic assays, currently does not recommend their use for patient care (32). In conclusion, antibody and antigen detection tests may contribute to the interpretation of the RT-PCR results and diagnosis of COVID-19 taking into account anachronism between the diagnostic windows of the assays and analytical quality performance, but they should not be used as the sole test to diagnose or exclude active SARS-CoV-2 infection (29,45).

On the other hand, the detection of IgG antibodies against SARS-CoV-2 antigens may have a more important role during the COVID-19 pandemic. Currently, IgG serologic assays are mostly advocated for screening of recovered patients from COVID-19 for obtaining convalescent plasma in order to use in intensive care patients, in particular. Serology studies are also valuable in vaccine clinical trials to evaluate the immune response. Another usage of IgG assay is determining the real prevalence of the SARS-CoV-2 (41,46). However, because the PPV of the assay is decreased in low prevalence populations, CDC proposes orthogonal test utilization (i.e., employing two independent tests in sequence when the first test yields a positive result). As shown in Table 4, orthogonal test utilization improves the test PPV (41).

Table 4. Positive predictive value using one test and two orthogonal tests according to prevalence in the population tested (40)

Prevalence (%)	PPV (%) For One Test Sensitivity: 90% Specificity: 95%	PPV (%) For Two Orthogonal Test Sensitivity: 90% Specificity: 95%
2	26.9	86.9
5	48.6	94.5
10	66.7	97.3
30	88.5	99.3

In the presence of high false-negative RT-PCR, inevitably, repeat testing is a tool for detecting the virus, especially if there are marked clinical symptoms. In addition to repeat testing multiple times, Hu et al. propose the use of other specimen types such as serum, feces, and even urine (37).

In terms of POCT, assay sensitivity is less than the NAATs or serologic assays. However, because these systems are small and portable, they may be optimal for deployment to remote from core laboratories, especially in the severely pandemic conditions. If the situation is not proper for performing laboratory NAATs or immunoassays, the POCT tool may be used for symptomatic persons while specimens of asymptomatic persons are sent out to an offsite laboratory (45). Similarly, if there is not a laboratory making NAAT for SARS-CoV-2, NAAT POCT assays may be used in clinics or medical centers. However, as mentioned earlier, the POCT result should not be used in the diagnosis and clinical decision making. POCT antigen assays are less sensitive, hence negative results do not rule out infection, but specific and a positive result is highly accurate (45). In summary, POC assays are supplementary to laboratory assays and may be used in special situations, but their results should be interpreted with utmost care.

During the global pandemic material shortage (reagents and supply) for laboratory assays may arise. In such cases, it will be necessary to conduct a large number of tests with the use of minimal material and pooling strategy (up to 10 samples in a pool) may be useful to continue testing without interruption. If the prevalence is low, this strategy may increase testing capacity with minimum supply and decrease turnaround time (47).

CONCLUSION

The latest biological hazard to human being, the COVID-19 pandemic, is continuing to spread worldwide. How the pandemic will progress remains unclear. In this process, laboratory medicine has given a quick respond to the challenge and contributed much to the struggle against the pandemic. In Turkey also laboratory kit manufacturers could early respond to the pandemic. Currently, there are more than 10 companies analyzing RT-PCR assay, and there are several companies manufacturing POC antibody assays.

It turned out during the pandemic that laboratory medicine is vital for diagnosis, patient monitoring, and epidemiological surveillance. But still there are deficiencies in the total testing process, especially in preanalytical and analytical phases. The most important deficiency is high false-negative rates of molecular diagnostic techniques. Analytical sensitivity of the NAATs should be improved more and variabilities between the assays should be minimized. As the assay sensitivity is improved, more asymptomatic cases can be caught, and suspected cases will be decreased. Primer and probe standardization would be helpful to prevent variation. Virus inactivation and viral transfer medium are also important, and improvements are needed. Clinical and analytical performances of immunoassays and POC assays should also be improved. Different manufacturers select different virus antigens to develop antibodies and this variability may result in differences between the outcomes of different analytical systems. However, this variability may present an advantage to interpret the result in such cases needing orthogonal test utilization. When traditional validation and verification processes are implemented, all of those deficiencies will be removed, and performances will be better. Of course, still there are a lot of unknown points about SARS-CoV-2 and pandemic. As knowledge increases, humanity will be more successful in its fight against the pandemic.

REFERENCES / KAYNAKLAR

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 536-44.
2. WHO timeline COVID-19. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline--covid-19>; accessed July 19, 2020.

3. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>; accessed July 20, 2020.
4. Tan W, Zhao X, Ma X, Niu P, Xu W, Gao GF, Wu G. Notes from the field: a novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases – Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2: 61–2.
5. US Food and Drug Administration Statement: Coronavirus COVID-19 update: FDA authorizes first antigen test to help in the rapid detection of the virus that causes COVID-19 in patients. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes> (accessed on May 12, 2020).
6. Edwards C. Therapeutic goods (medical devices – accredited pathology laboratories) (COVID-19 emergency) exemption 2020. Available from: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2020N00032>; accessed July 15, 2020.
7. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU. Available from: <http://www.ce-mark.com/IVD%20Regulation.pdf>; accessed July 14, 2020.
8. Commission Implementing Decision (EU) 2019/1244 of July 2019. Official Journal of European Union L 193/1. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019D1244&from=EN>; accessed July 10, 2020.
9. Westgard JO, Garrett PE, Schilling P. Estimating clinical agreement for a qualitative test: a web calculator for 2x2 contingency table. Available from: <https://www.westgard.com/qualitative-test-clinical-agreement.htm>; accessed July 10, 2020.
10. Health Information and Quality Authority 2020. Rapid health technology assessment of alternative diagnostic testing approaches for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), 17 April 2020. Available from: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-05/Rapid_HTA_COVID-19_tests.pdf
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/diagnostic-testing>; accessed July 20, 2020.
12. OECD. OECD policy responses to coronavirus (COVID-19). Testing for COVID-19: a way to lift confinement restriction. Available from: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/testing-for-covid-19-a-way-to-lift-confinement-restrictions-89756248/> OECD; accessed July 20, 2020.
13. World Health Organisation. WHO provides support to increase capacity for COVID-19 to limit community transmission. Available from: <http://www.emro.who.int/somalia/news/who-provides-support-to-increase-testing-capacity-for-covid-19.html>; accessed July 20, 2020.
14. National Health Commission (NHC) of the PRC and National Administration of Traditional Chinese Medicine of the PRC. Guidance for Corona Virus Disease 2019: Prevention, Control, Diagnosis and Management (Seventh Edition). 2020. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7>; accessed July 10, 2020.
15. Bohn MK, Lippi G, Horvath A, Sethi S, Koch D, Ferrari M, et al. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58: 1037–52.
16. Labmert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Vellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso A-M, et al. Evaluation of a rapid diagnostic assay for detection of SARS-CoV-2 antigen in nasopharyngeal swab. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(8): e00977–20.
17. Padoan A, Cosma C, Sciacovelli L, Faggian D, Plebani M. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58: 1081–8.
18. Bryan A, Pepper G, Wener MH, Fink SL, Morishima C, Chaudhary A, et al. Performance characteristics of the Abbott Architect 1 SARS-CoV-2 assay and seroprevalence. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(8): e00941–20.
19. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270–3.
20. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020; 25(3): 2000045. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

21. Nalla AK, Casto AM, Huang MW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, et al. SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer-probe sets and one assay kit. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(6): e00557-20.
22. Long DR, Gombar S, Hogan CA, Greninger AL, Shah VO, Bryson-Cahn C, et al. Occurrence and timing of subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR positivity among initially negative patients. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa722. doi: 10.1093/cid/ciaa722.
23. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med.* 2020; 173(4): 262-7.
24. Zengi O, Aykal G, Coşkun C, Serdar M, Yücel D. COVID-19 laboratory biosafety guide. *Turk J Biochem.* 2020; 45(4): 461-3.
25. IFCC. IFCC Information Guide on COVID-19. Available from: <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid19/#BG>
26. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020; 323(18): 1843-4.
27. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 778-85.
28. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344
29. Caliendo AM, Hanson KE. Coronavirus disease 2019: Diagnosis. UpToDate, last updated July 10, 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-diagnosis>
30. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARSCoV2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 6(6): CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652
31. NHS Oxford University Hospitals. Evaluation of sensitivity and specificity of four commercially available SARS-CoV-2 antibody immunoassays. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/898437/Evaluation__of_sensitivity_and_specificity_of_4_commercially_available_SARS-CoV-2_antibody_immunoassays.pdf
32. World Health Organisation. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>; accessed July 17, 2020.
33. Udugana B, Kadhiresan P, Kazlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS Nano.* 2020; 14(4): 3822-35.
34. Assennato SM, Ritchie A, Nadala C, Goel N, Zhang H, Dattar R, et al. Performance evaluation of the SAMBA II SARS-CoV-2 Test for point-of-care detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020; JCM.01262-20. doi: 10.1128/JCM.01262-20
35. Pan Y, Long L, Zhang D, Yuang T, Cui S, Yang P, et al. Potential false-negative nucleic acid testing results for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from thermal inactivation of samples with low viral loads. *Clin Chem.* 2020; 66: 794-801.
36. Wang X, Yao H, Xu X, Zhang P, Zhang M, Shao J, et al. Limits of detection of six approved RT-PCR kits for the novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Clin Chem.* 2020 ;66: 977-9.
37. Hu Q, Yang X, Gao P, Tang J, Liu Q, Du Q, Yang F. Variability between testing methods for SARS-CoV-2 nucleic acid detection 16 days post-discharge: a case report. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(8): e123-e127.
38. Gorse GJ, Patel GB, Vitale JN, O'Connor TZ. Prevalence of antibodies to four human coronaviruses is lower in nasal secretions than in serum. *Clin Vaccine Immunol.* 2020; 17: 1875-80.
39. Centers for Disease Control and Prevention. CDC's diagnostic test for COVID-19 only and supplies. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/virus-requests.html>
40. Clinical Laboratory Standards Institute. EP12-A2. User protocol for evaluation of qualitative test performance: Approved Guideline – Second Edition, January 2008, Wayne, PA, USA.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for COVID-19 antibody testing in clinical and public health settings. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html> (Updated May 23, 2020).

42. Graziodio S, Hicks T, Allen AJ, Suklan J, Urwin SG, Winter A, et al. A composite reference standard for COVID-19 diagnostic accuracy studies: a roadmap. Available from: [https://www.cebm.net/cov id-19/a-composite-reference-standard-for-covid-19-diagnostic-accuracy-studies-a-roadmap/](https://www.cebm.net/cov-id-19/a-composite-reference-standard-for-covid-19-diagnostic-accuracy-studies-a-roadmap/)
43. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse-transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med.* 2020 : M20-1495. doi: 10.7326/M20-1495
44. Wang P. Combination of serological total antibody and RT-PCR test for detection of SARS-CoV-2 infections. *J Virol Methods.* 2020; 283: 113919. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.113919
45. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance – Proposed use of point-of-care (POC) testing platforms for SARS-CoV-2 (COVID-19). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/OASH-COVID-19-guidance-testing-platforms.pdf>
46. Theel ES, Slev P, Wheeler S, Coutirier MR, Wong SJ, Kadkhoda K. The role of antibody testing for SARS-CoV-2: is there one? *J Clin Microbiol.* 2020; 58(8): e00797-20. doi: 10.1128/JCM.00797-20
47. Anderson C, Castillo F, KoenigM, Managbanag J. Pooling nasopharyngeal swab specimens to increase testing capacity for SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.05.22.110932; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.22.110932>

5. BÖLÜM / CHAPTER 5

Çağımızın Seri Katili Koronavirüs'ün Etki Mekanizmaları ve İlgili Klinik Laboratuvar Analizleri

The Serial Killer of Our Age: Coronavirus. Mechanisms Used by Coronavirus and Relevant Clinical Laboratory Parameters

Uzay Görüm^{1,2}

¹Nişantaşı Üniversitesi, İktisat Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Karolinska Enstitüsü Tıbbi Biyokimya ve Biyofizik Bölümü, Stockholm, İsveç

e-posta: druzay@gmail.com

ORCID: U.G. 0000-0002-3124-0184

Öz

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu akut bir solunum yolu enfeksiyon hastalığıdır. Klinik bulgular Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'ye benzemekle beraber aynı değildir: yüksek pozitif son ekspiratuar basınç (PEEP) ve solunan havanın oksijen oranı (FIO₂) seviyelerine, akciğer dokusunda orantısız bilgisayarlı tomografi (BT) değişikliklerine, hipoksemiye, orantısız olarak yüksek D-dimer seviyelerine rastlanmaktadır. Ne yazık ki, sadece akciğerler etkilenmemektedir, hastalığın çoklu organ yetmezliğine neden olabilecek ciddi sonuçları da vardır. Bu virüs, çekirdek veya DNA içermeyen olgun kırmızı kan hücrelerine bile saldırılabilmektedir. Bu da, durumu daha ilginç ve anlaşılması zor bir hale getirmektedir. Hastalığın hafif formlarında lenfopeni (en yaygın bulgu), lökopeni ve CRP artışı gözlenirken; ileri formlarda AST, ALT, CK, D-dimer, ferritin ve LDH seviyeleri yükselmektedir. Bu inceleme, COVID-19'daki laboratuvar değişikliklerini ve bu değişikliklerin nedenlerini özetlemek için yazılmıştır. COVID-19 hakkında hala birçok tartışma bulunmakla birlikte, araştırmacılar aşı geliştirebilmek için yoğun bir şekilde çalışmaktadırlar. Elde edilen tüm veriler sorunun hızlı çözüme ulaşmasına katkıda bulunacaktır. İnsanlık tarihi aslında bugüne kadar çeşitli aralıklarla ortaya çıkan birbirinden farklı, bir kısmı birbiriyile akraba olan çeşitli bakteri ve virüs salgınlarıyla doludur. Koronavirüs hakkında bilinenler henüz sınırlı ve virüsün kullandığı silahların bütün detayları tanınmasa da insan vücudunda yaptığı etkiler tanımlanabilmektedir. Burada genel olarak koronavirüs hakkında şu ana kadar bildiklerimiz ve klinik laboratuvara yansıyan etkileri detaylı olarak tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, RT-PCR, immünokimyasal test, test kullanımı

ABSTRACT

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is an acute respiratory infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Clinical findings are similar but not the same as with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): high positive end expiratory pressure (PEEP) and fraction of inspired oxygen (FIO₂) levels, computed tomography (CT) changes in lung tissue disproportionate with hypoxemia, disproportionately high D-dimer levels. Unfortunately, lungs are not the only organs to be affected, there are severe outcomes of the disease which may cause multiorgan failure. The virus can even attack the mature red blood cells which contain neither nucleus nor DNA. This makes the situation very interesting and difficult to understand. In mild forms of the disease, lymphopenia (the most common finding), leukopenia and CRP increase are observed; while in advanced forms, AST, ALT, CK, D-dimer, ferritin and LDH levels increase. This review was written to summarize the laboratory changes in COVID-19 and the reasons of those changes. There are still many debates nearly about all aspects, but investigators work hard to find vaccine. The more we know, the faster we can find solution(s) to the problem.

Keywords: COVID-19, RT-PCR, immunochemical test, test use

EXTENDED ABSTRACT

In history human beings experienced various bacterial and viral outbreaks which have emerged at various intervals until today. Currently in 2020, the new contagious problem is coronavirus and unfortunately, what we know about coronavirus is limited, but we are able to describe its effects on the human body, even though we still do not recognize its weapons in full detail.

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is an acute respiratory infection disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2).

Clinical findings are similar but not the same as with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): high positive end expiratory pressure (PEEP) and Fraction of inspired oxygen (FiO₂) levels, computed tomography (CT) changes in lung tissue disproportionate with hypoxemia, disproportionately high D-dimer levels. There are many aspects to be investigated about the disease, HMGB1 is one of the proteins which is suspected to play an important role in the development of acute lung injury during COVID-19. In severe COVID-19 infections, the carcinogenic HMGB1 protein is released into the lungs in large amounts, leading to pneumonia and tissue damage.

Unfortunately, lungs are not the only organs to be affected, there are severe outcomes of the disease which may cause multiorgan failure. The virüs can even attack the mature red blood cells which contain neither nucleus nor DNA. This makes the situation very interesting and difficult to understand. In mild forms of the disease, lymphopenia (the most common finding), leukopenia and CRP increases are observed; while in advanced forms, AST, ALT, CK, D-dimer, ferritin and LDH levels increase.

Apart from direct liver damage caused by the virüs, immune deficiency, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), cytokine secretions, ischemia and hypoxic reperfusion damage can also cause liver damage; that is, liver damage can be observed due to both direct and indirect damage.

COVID-19 also has common features with a group of diseases known as 'hyperferritinemia syndromes'; patients suffer with high ferritin levels, persistent and life-threatening hyperinflammation and thus multiorgan deficiencies can be encountered with cytokine discharge. Some features of COVID-19 are as similar as if they were members of hyperferritinemic syndromes: lymphopenia, decreases in NK activity and number, abnormal liver function tests, coagulopathy and hyperferritinemia.

This review was written to summarize the laboratory changes in COVID-19 and the reasons for those changes. There are still many debates about nearly all aspects, but investigators work hard to find a vaccine. The more we know, the faster we can find a solution(s) to the problem.

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), Şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2)'ün neden olduğu akut respiratuvar enfeksiyon hastalığıdır (1).

SARS-CoV-2, koronavirüs ailesinden bir virüs olup 2019 yılının son aylarında Çin'in Wuhan kentinde başlayıp dünyaya yayılarak hala (Temmuz 2020) etkin bir şekilde insan avını devam ettiren sinsi bir seri katil gibi tanımlanabilir. Çok çeşitli şekillerde tanımlamalar yapılsa da genel olarak, ani bir cinnet geçirmeden aynı yöntemlerle ve aynı şekilde, genellikle birbirinden farklı zamanlarda üçten fazla cinayet işleyen kişiler 'seri katil' olarak anılırlar. Burada, aslında 'seri' tanımını çoktan bırakıp kitle cinayetleri işlemeye başlamış bir katilin yöntemleri ve makdüllerini nasıl etkilediği özetlemeye çalışılacaktır.

İnsanlık tarihi aslında bugüne kadar çeşitli aralıklarla ortaya çıkan birbirinden farklı, bir kısmı birbiriyle akraba olan çeşitli bakteri ve virüs salgınlarıyla doludur. İnsan soyu zaten kendi çıkardıkları savaşlarda birbirlerini öldürerek evrimsel-sosyolojik seçim süreçlerini devam ettiren aslında toplamda en büyük kayıplarını bu büyük salgınlar esnasında vermiştir. Bu salgınların bir kısmı epidemiyolojik olarak belli bir bölgeye sınırlı kalıp dünya geneline yayılmazken bir kısmı da coğrafik ayırım gözetmeyip neredeyse dünya genelinde cinayetler işlemiştir. Yüzyıllarca, insanları kırıp geçiren veba, kolera ve influenza salgınları milyonlarca insanın ölümüne neden olmuştur. Nihayet öğrenilen temizlik-dezenfeksiyon kuralları ve antibiyotikler sayesinde bakteriyel salgınları azaltma başarılmış olsa da hala virüslere karşı etkin bir başarı sağlanabildiği söylenemez. Üstelik geçmiş zamanlarda ortaya çıkan salgınlarla şimdiki zaman arasında bilimin ve teknolojinin getirdiği avantajlar dışında bazı dezavantajlar da bulunmaktadır. Artık dünya üzerinde ulaşım daha hızlı olduğu için küresel salgınların yayılma hızı da eski zamanlara göre daha hızlıdır. SARS-CoV-2 salgını sırasında artık dünya genelinde iletişim olanağı da daha fazla olduğundan, küresel salgınlar sırasında dezavantaj haline gelen 'ulaşım kolaylığı' sınırlandırılarak küresel salgının etkileri yavaşlatılmaya çalışılmaktadır. Bu da hem daha az kayıp verilmesini hem de bu arada düşmanı daha fazla tanıyabilmek için zaman kazanmayı sağlamaktadır. Koronavirüs hakkında bilinenler henüz sınırlı ve virüsün kullandığı silahların bütün detayları tanınmasa da insan vücudunda yaptığı etkiler tanımlanabilmektedir. Aslında virüsün tanısı da çok kolay değildir zira COVID-19 hastalığının semptomları, mevsimsel grip (influenza) semptomlarına da benzemektedir. Her ikisinde de boğaz ağrısı, ateş, öksürük ve kas ağrıları görülebilirken ikisi arasında önemli belirleyici farklar görülmektedir (1,2). Mesela koronavirüsün bulaş oranı influenza virüslerine göre iki kattan fazladır. İnfluenza, ortalama 1,1 kişiyi enfekte ederken, yeni koronavirüs ortalama 2,5 kişiyi enfekte etmektedir. Tabii ki bu hızlı yayılımın sebeplerinden biri henüz çoğu kişinin bağışıklık kazanmamış olması olabilir, fakat bu hızın nedenini moleküler düzeyde de belirleyerek en kısa zamanda yeni tedavi edici ve/veya önleyici yöntemler geliştirmek gerekmektedir.

Şu anda COVID-19 hastalığına 200'den fazla ülkede rastlanmakta ve ölümler dünya genelinde artış göstermektedir. Vakaların çoğu akut olup hızlıca iyileşir, fakat mortalite oranı yaklaşık %3'tür ve hastalık çok ağır geçebilir veya ölüme sebebiyet verebilir (2).

COVID-19 hakkında henüz bilinmesi gereken herşey bilinmese de özellikle bazı durum ve koşullarda morbidite ve mortalitenin arttığını bilinmektedir. Sigara şu anda en güçlü risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. COVID-19 ilişkili ölüm riskinin sigara içenler arasında %25,8 olduğu belirlenmiştir. Bu durum, sigara içenlerde hava yollarında gerçekleşen yapısal değişiklikler ve bağışıklık tepkilerinin bozulmasıyla açıklanmaktadır. Fakat bunun dışında sigara, hem hümmoral hem de hüccresel immüniteyi de azalmaktadır, yani dolaşımdaki immünooglobülin seviyelerinin ve CD4+ lenfositlerinin azalmasına, fagosit aktivitesinde ve proinflatuar sitokinlerin salınımında azalma gibi

çeşitli değişikliklere neden olarak enfeksiyonlar esnasında durumu daha da kötüleştirmektedir (3,4). Dolayısıyla sigara içmek genel olarak solunum yollarıyla ilgili bütün bakteriyel ve viral enfeksiyonlar için önemli bir risk faktörüdür.

Hipertansiyon, diabetes mellitus gibi kronik hastalıklar ve yaşlılık da COVID-19 enfeksiyonlarında morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran faktörlerdir.

COVID-19 hakkındaki önemli ve ilginç bir bilgi de koronavirüs enfeksiyonları sırasında erkeklerdeki ölüm oranının kadınlara göre daha yüksek olmasıdır. Bu durum erkeklerin daha fazla sigara içiyor olmasına bağlanmışsa da kesin neden tam olarak bilinmemektedir, aşağıda cinsiyet kaynaklı farkların sebepleriyle ilgili hipotezlere de değinilecektir.

SARS-CoV-2'nin KULLANDIĞI MEKANİZMALAR

Bilindiği gibi, herhangi bir virüs bir hücreyi enfekte ettiğinde, hedef hücrede replike olarak vücutta hızla yayılmaya başlar. Her virüsün hedeflediği hücreler ve organlar farklıdır. SARS-CoV-2'nin yüzeyindeki S-proteiniyle (Spike proteini = diken proteini) hedef hücrelerdeki anjiyotensin-dönüştürücü enzim2 (ACE2) reseptörüne bağlandığı belirlenmiştir. ACE2 bu virüsün hedef hücreye girmesinde rol alan en önemli protein olarak belirlenmiştir (5-7). Bunun dışında koronavirüsle ilgili yapılan çalışmalar sırasında kötü prognozdan sorumlu olabilecek bir protein daha ön plana çıkmıştır; high mobility group box 1 protein (HMGB1) olarak isimlendirilen bu protein normal koşullarda nekrotik hücrelerden ve/veya makrofaj ve monositlerden salınan, sistemik ve pulmoner enflamasyonun geç dönem başlatıcısı olan bir proteindir. Bu nedenle anti-HMGB1 antikorlarının ölümcül endoksemi, sepsis ve akut akciğer hasarına karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. ACE2'nin aşırı eksprese edilmesinin HMGB1 düzeylerini düşürdüğü belirlenmiştir (8). SARS-CoV-2 virüsünün de hücreye girdikten sonra replike olurken ACE2'nin düşmesine neden olduğu, böylece de HMGB1 düzeylerini arttırarak sitokin fırtınasına yol açtığı; dolayısıyla da HMGB1'in COVID-19 enfeksiyonlarındaki kötü prognoza katkıda bulunuyor olabileceği ileri sürülmüştür (6,9).

HMGB1'in, hasara neden olan ne olursa olsun, akut akciğer hasarında hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonlarında, kanserojen HMGB1 proteini akciğerlere büyük miktarda salınarak pnömoniye ve doku hasarına yol açabilmektedir (10). Dolayısıyla da şu anda araştırmacılar, bu şiddetli enflamatuvar reaksiyonların HMGB1'i inhibe eden ilaçlarla ya da bu proteine karşı geliştirilen antikorlarla tedavi edilebileceğine inanmaktadırlar. Fareler üzerinde yapılan deneyler, oksijen damarlarının oksijen eksikliğine duyarlılığında cinsiyet farklılıkları olduğunu göstermiştir. Dişi akciğer hücreleri, şiddetli oksijen eksikliğinde apoptoz nedeniyle ölüp HMGB1 salınımı yapamazken, erkek farelerde oksijen eksikliği, HMGB1'in yoğun bir şekilde salınmasına yol açar ve ölüm daha çok nekrotik tarzda gerçekleşir (10). Şiddetli viral enfeksiyonlar, vücudun bağışıklık sisteminin invazif virüse aşırı tepki vermesine ve büyük miktarlarda sitokin üretmeye başlamasına neden olarak sitokin fırtınasına yol açabilir. Bu da ciddi hastalıklara ve ölüme yol açabilecek ciddi iltihaplanmalara ve doku hasarına neden olabilir. Bu sitokin fırtınalarına katkıda bulunan moleküllerden biri, pro-enflamatuvar protein HMGB1'dir.

SARS-CoV-2'nin kullandığı temel patojenik moleküler mekanizmalardan biri de, Hemogloblin (Hb) Beta-1 zincirine saldırmak ve yapısındaki demiri ayırarak demiri dolaşımda serbest bırakmaktır (11). Hb, bu şekilde oksijenle bağlanma kapasitesini kaybeder ve ana organlara oksijen verilemez. Oluşan ferroptozise bağlı gelişen lipoferoksidasyonu takiben hızla gelişen çoklu organ yetmezliği ile birlikte dirençli hipoksiye katkıda bulunur (12,13). Ayrıca, dolaşıma salınan serbest demir, akciğerlerde güçlü

bir oksidatif hasara neden olabileceği için de çok toksiktir (14). Kısır döngüye gidiş bununla da kalmaz, serbest demirden kaynaklanan toksisite alveoler makrofajların enflamasyona katılmasına neden olarak göğüs tomografilerindeki karakteristik değişikliklere yol açar (15). Vücut ise Hb sentez oranını artırarak bu durumu telafi etmeye çalışır. Bu da hastalarda Hb'nin ve ferritinin neden yüksek olduğunu açıklar. Oluşan monositozun nedeni vücudun fazla demir yükünü yutmak için makrofajlara ihtiyaç duymasıysa, lenfopeninin nedeni de yine aynı nedenle lökosit (White Blood Cell: WBC) farklılaşmasının lenfositlerden değil monositlerden yana olmasıdır (15).

Bütün bu bilinen, araştırılan ve maalesef henüz bilinmeyenlere bağlı olarak koronavirüs enfeksiyonlarında karşılaşılan laboratuvar bulgularına odaklanarak ilginç klinik bulgulara açıklama getirilmeye çalışılmaktadır.

KORONAVİRÜSTE LABORATUVAR BULGULARI

Koronavirüsün insan vücudunda yaptığı ve sadece şu ana kadar yalnızca bir kısmı belirlenebilmiş olan bu etkilere bağlı olarak klinikte ilginç laboratuvar bulgularıyla karşı karşıya kalınmaktadır. Klinikte ARDS'ye benzeyen ama çok da tipik olmayan bulgular, yüksek pozitif son ekspiratuvar basınç (positive end expiratory pressure: PEEP) ve solunan havanın oksijen oranı (Fraction of inspired oxygen: FiO₂), hızla oluşan belirgin hipoksemi ile orantısız yer yer cam görüntüsünde bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları, enfeksiyonun şiddetiyle orantısız derecede yüksek D-dimer seviyeleri; virüsün çekirdeği ve DNA'sı olmayan olgun kırmızı kan hücrelerine saldırıyor olması, durumu iyice ilginç ve içinden çıkılması zor bir hale sokmaktadır (16).

Özette, hastalığın hafif formlarında lenfopeni (en yaygın bulgu), lökopeni, CRP artışı izlenirken ilerlemiş formlarında ise AST, ALT, CK, D-dimer, ferritin ve LDH artışlarına rastlanmaktadır (17,18).

Çok miktarda immün sistem hücresi aşırı aktive olarak yoğun miktarlarda sitokin ve kemokin (TNF- α , interferon- γ (IFN- γ), IL-6, IL-8) salınımı ile akut respiratuvar distress sendromuna (ARDS), iskemiye ve hipoksiye neden olur, bu da ileri hücre hasarı ve nekrozla sonuçlanır (18). Oluşan kısır döngü sadece akciğer hasarına yol açmaz, aynı zamanda karaciğer, miyokard ve böbrek hasarına da yol açarak hastayı çoklu organ yetmezliğine götürebilir.

Hastanelerde takip edilen vakaların yarısında karaciğer enzimlerinin yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu durum bağışıklık sisteminin yoğun çalışmasından kaynaklanabileceği gibi olası ek sebepler de mutlaka detaylı olarak incelenmelidir. Hasta takipleri esnasında hastaların %14,8 ila %53'ünde karaciğer hasarına rastlanmaktadır (20,21). COVID-19 nedeniyle kaybedilen hastaların biyopsileriyle yapılan çalışmalarda karaciğer dokusunda orta dereceli mikrovasküler steatoz ve orta derecede portal ve lobüler aktivite görülürken bazı çalışmalarda da sinüzoidal dilatasyon, hepatik nekroz, sinüzoidal lenfositlerde artış izlenmiştir (22-24).

Virüsün direkt neden olduğu karaciğer hasarı dışında, immün yetersizlik, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sitokin salgıları, iskemi ve hipoksik reperfüzyon hasarı da karaciğer hasarına neden olabilmektedir; yani hem direkt hem de indirekt hasarlanmalar nedeniyle karaciğer hasarı görülebilmektedir (21,25).

COVID-19 hastalarında ayrıca 'hiperferritinemi sendromları' olarak bilinen bir grup hastalıkla da ortak özelliklere rastlanmıştır. Bu hastalarda yüksek ferritin düzeylerine ve sitokin deşarjıyla birlikte süren ve yaşamı tehdit edecek düzeyde hiperenflamasyona ve dolayısıyla da çoklu organ yetmezliklerine rastlanabilmektedir (26). COVID-19'un bazı özellikleri hiperferritinemik sendromların bir üyesiymiş

kadar benzerdir: lenfopeni, NK aktivitesindeki ve sayısındaki düşmeler, anormal karaciğer fonksiyon testleri, koagulopati ve hiperferritinemi gibi (27).

Çinli bilimadamları ileri vakalarda hastaların koagulopati ağırlıklı respiratuvar distres sendromu geliştirebileceklerini tespit etmişlerdir. Ölen vakaların %71,4'ünün dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) kriterlerini karşıladığı belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda hastalardaki PT düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu, ancak hayatını kaybeden vakalarda zaman zaman diğer hastalara göre daha uzun PT ve PTT oranlarına rastlandığı saptanmıştır. Ayrıca D-dimer ve fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerindeki (FDP) farkların daha büyük olduğu da belirtilmiştir. Özellikle de D-dimer değerindeki artışın ileri derecede hasta kişilerde daha belirgin derecede arttığı saptanmıştır (2,28-31). İlginç olarak, COVID-19'da trombositopeniye rastlandığı gibi trombositoz vakalarına da rastlanabilmektedir ve her iki durumdaki hastaların da hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu belirlenmiştir (22).

Demir yükü ve artan Hb üretimi, tekrarlayan ve yaygın mikro- ve makrodolaşım trombozu ile birlikte artan kan viskozitesine yol açar, bu nedenle hastalarda yüksek D-dimer seviyeleri tespit edilir. Bu durum, bazı sporadik vakalardaki aniden fenalaşmanın ve ölümün nedenini açıklar. Oluşan yaygın tromboz durumu hastalık mağdurlarının otopsileriyle kanıtlanmış olup durumun gerçek bir ARDS olmadığı gözlenmiştir. Bu teori de neden hastaları bu kadar hızlı kaybettiğimizi; mekanik ventilasyonun tedavide neden çok da etkili olmadığını; ARDS'de mekanik ventilasyon protokolü kullanmanın neden yeterince fayda sağlamadığını, hatta bazen daha fazla hasarlanmaya yol açtığını açıklayabilir (18). Bütün bu durumların toplamı ferritini de COVID-19 için bir kötü prognoz göstergesi yapar. Yani ortamda ne kadar çok demir birikiyorsa bu Hb'in O₂ taşıma kapasitesini o kadar çok kaybettiği anlamına gelir. Tam bu noktada antimalaryal ilaçlardan Klorokin, Hb'yi sıtma parazitleri tarafından istila edilmeye karşı koruduğu gibi COVID-19'da da hemen hemen aynı şeyi yaparak Hb'yi virüsün istilasına karşı korur. Çünkü Klorokin porfirin ile rekabet ederek viral proteine bağlanır, böylece viral proteinin hemoglobine saldırmasını veya porfirine bağlanmasını engeller. Klorokin'in endozomal pH'ı arttırdığı, bu şekilde de virüs/hücre füzyonunu engellediği belirlenmiştir. Bu ilaç ayrıca SARS-CoV'un bağlandığı hücre yüzey reseptörlerinin glikozillenmesine de neden olmaktadır (32,33).

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 401-2.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-20.
3. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 8;164(20):2206-16.
4. Ahmed N, Maqsood A, Abduljabbar T, Vohra F. Tobacco Smoking a Potential Risk Factor in Transmission of COVID-19 Infection. *Pak J Med Sci.* 2020; 36(COVID19-S4): S104-7.
5. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(3): 457-60.
6. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4): 586-90.
7. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage β -coronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5(4): 562-9.
8. Qi YF, Zhang J, Wang L, Shenoy V, Krause E, Oh SP, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits high-mobility group box 1 and attenuates cardiac dysfunction post-myocardial ischemia. *J Mol Med (Berl).* 2016; 94(1): 37-49.
9. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005; 11(8): 875-9.

10. Andersson U, Ottestad W, Tracey KJ. Extracellular HMGB1: a therapeutic target in severe pulmonary inflammation including COVID-19? Version 2. *Mol Med*. 2020; 26(1): 42.
11. Liu W and Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. 2020. *ChemRxiv*. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v9>
12. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract*. 2020; 10(2): 1271.
13. Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2019; 133: 130-43.
14. Cao D, Zheng J, Xian LF, Tang GM, Sun XJ, Xu WG, et al. Role of iron in lung injury-induced by hyperoxia. *Undersea Hyperb Med*. 2014; 41(1): 27-31.
15. Ganz T. Macrophages and Iron Metabolism. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0037-2016
16. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 6(16): 1574-81.
17. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 791-6.
18. Zheng Y, Sun LJ, Xu M, Pan J, Zhang YT, et al. Clinical characteristics of 34 COVID-19 patients admitted to intensive care unit in Hangzhou, China. Version 2. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020; 21(5): 378-87.
19. Yao N, Wang SN, Lian JQ, Sun YT, Zhang GF, Kang WZ, et al. Clinical characteristics and influencing factors of patients with novel coronavirus pneumonia combined with liver injury in Shaanxi region. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020; 28(3): 234-9.
20. Hu LL, Wang WJ, Zhu QJ, Yang L. Novel coronavirus pneumonia related liver injury: etiological analysis and treatment strategy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020; 28(2): 97-9.
21. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li X, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with Corona Virus Disease19. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25767. doi: 10.1002/jmv.25767.
22. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): 420-2.
23. Tian SF, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through post-mortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020; 33:1007-14.
24. Li YY, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis and clinical implications *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25973.
25. Zhang C, Shi L, Wang F. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(5): 428-30.
26. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(6): 102538. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102538
27. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013; 11: 185.
28. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844-7.
29. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1116-20.
30. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.

6. BÖLÜM / CHAPTER 6

COVID-19 Salgınında Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 Reseptörü Gen Varyantlarının Önemi

The Importance of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor Gene Variants in COVID-19 Pandemia

Evrım Kömürcü-Bayrak^{1,2} 

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-posta: ebyrak@istanbul.edu.tr

ORCID: E.K.B. 0000-0003-1271-1208

Öz

Günümüzde halen mücadele edilen ve gelecekte olması beklenen koronavirüs kaynaklı şiddetli akut solunum yolu sendromları (SARS) nedeniyle ortaya çıkan salgınlara karşı, sürdürülebilir önleyici yaklaşımlar ve etkili tedavi protokollerinin geliştirilmesi gerekmektedir. SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonu nedeni ile meydana gelen koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgını halen devam ederken yüksek riskli bireylerin erken tanısında prognostik belirteçlerin belirlenmesi acil bir ihtiyaç olarak görülmektedir. Bu süreçte, bireysel ve toplumsal farklılıkları belirlemek için kapsamlı genetik analizlere ve antijen işleme/sunma yollarını açıklayacak araştırmalara hız verilmiştir. Koronavirüslerin konakçı hücrelere giriş noktalarındaki reseptörlerden biri olan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE2), esas olarak sistemik kan basıncını düzenleyen renin anjiyotensin aldosteron sisteminde (RAAS), anjiyotensinojen I'ın anjiyotensin (1-7)'ye dönüşmesini sağlayan ve anjiyotensin I'ı anjiyotensin II'ye dönüştüren ACE ile yüksek homoloji gösteren bir tip I transmembran metallokarboksipeptidaz olarak bilinmektedir. Kronik hastalıklarda, ACE2 genindeki varyantların ve ifade edildiği hücrelerdeki düzeylerin ilişkilerini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Son aylarda yapılan çalışmalarda, diyabet ve hipertansiyon gibi komorbiditelere genetik yatkınlıkta ve bunların tedavi uygulamalarında aynı zamanda SARS-CoV-2 enfeksiyonunda virüsün S (başak, *ing. "Spike"*) glikoproteini ile etkileşiminde, ACE2 genindeki fonksiyonel varyantlar ve olası etkileri araştırılmaktadır. Bu derlemede, özellikle küresel salgın döneminde ACE2 gen varyantları ile ilgili farklı toplumlarda yapılmış araştırmalar özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2 reseptörü, gen varyantları

ABSTRACT

Sustainable prevention and effective treatment approaches need to be developed against outbreaks caused by severe acute respiratory syndromes (SARS) based on coronavirus, which we still struggle with and expect to see in the future. While the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus infection still continues, the determination of prognostic markers in the early diagnosis appears to be an urgent need for high-risk individuals. In this process, comprehensive genetic analysis and research to explain antigen processing/presentation pathways were accelerated to identify individual and social differences. Angiotensin-Converting Enzyme-2 (ACE2), one of the receptors at the entry point of the coronaviruses to host cells, is used mainly in the system of renin angiotensin aldosterone (RAAS), which regulates the angiotensinogen II into angiotensin 1-7. It is known as a type I transmembrane metalloproteinase, which shows high homology with ACE that converts angiotensin I to angiotensin II. There are many studies investigating the relationship between ACE2 gene variants and ACE2 expression levels in chronic diseases. In recent studies, functional variants in the ACE2 gene and their possible effects are investigated in genetic susceptibility to comorbidities such as diabetes and hypertension, in treatment applications of comorbidities and in the interaction of the virus with the Spike glycoprotein in the SARS-CoV-2 infection. This review summarizes the studies conducted in different populations related to ACE2 gene variants, especially during the pandemic period.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2 receptor, gene variants

EXTENDED ABSTRACT

Viral disease outbreaks are among the biggest public health problems of the twenty-first century. For the last two decades, human health has been threatened by the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV), the Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), which are coronavirus (CoV) infections. SARS-CoV-2 (Beta-coronavirus b strain/Sarbecovirus causing the COVID-19 pandemic) has 29.9 kilobases genome and 79.5% homology with SARS-CoV and 96% with bat coronavirus. Older male patients with comorbidity have a higher risk of SARS-CoV-2 infection with possible lung damage and sometimes multiple organ failure.

Studies conducted on mice and bats revealed that genetic susceptibility to SARS-CoV might be associated with interspecific gene variants of receptors at the entry points of viruses into host cells. These variants are also associated with comorbid medical conditions such as cardiovascular disease, chronic respiratory disease, cancer, hypertension and diabetes, which significantly increase the severity of a SARS-CoV-2 infection in humans. It has been shown that coronaviruses can enter the host cells in a variety of ways, including endosomal and non-endosomal entry in the presence of protease. The cell surface receptors of SARS-CoV and SARS-CoV-2 are mainly angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and also transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). ACE2, which acts as a host receptor, interacts with glycoprotein S (spike) on the viral surface of human coronavirus HCoV-NL63 and SARS-CoV/CoV-2 infections. Subsequently, the S protein is cleaved by TMPRSS2. In vitro studies, it has been shown that blocking TMPRSS2 and cathepsin B/L activity together inhibits the entry of SARS-CoV into the cell, but does not completely prevent the entry of SARS-CoV-2. It has also been determined that FURIN affects the binding of various coronaviruses such as MERS-CoV to the ACE2 receptor and their entry into the cell, but it does not affect SARS-CoV since there is no FURIN cleavage site.

The ACE2 receptor was discovered 20 years ago and its gene is localised to the Xp22.2 region and encodes a transmembrane protein that functions as a protease with its catalytic activity. ACE2 regulates systemic blood pressure and is associated with hypertension, heart failure and myocardial infarction. In animal models, it has been determined that variants in the *ACE2* gene can alter the expression levels, and deletion of the *ACE2* gene is associated with increased angiotensinogen 2 levels in the circulation and tissues and causes cardiovascular damage. Similarly in humans, *ACE2* gene variants cause transcriptional differences in mRNA expression, post-transcriptional modifications (such as N-glycosylation) while acting as a viral receptor, cause changes in the ACE2 protein, resulting in increased oxidative stress induced by angiotensinogen 2. In recent months, detailed genetic data analysis reports have been presented on the idea that differences in the genetic background between populations in the COVID-19 pandemic might affect ACE2 function and expression levels in related tissues and cells.

Comprehensive genetic analyses are required in large research groups to reveal the differences in infection susceptibility that develop due to specific receptors at the entry points of human cells. As a result, identification of high-risk individuals or communities during the COVID-19 pandemic will contribute to the development of personalised treatment strategies.

GİRİŞ

Yirmibirinci yüzyılın en büyük halk sağlığı sorunları arasında şüphesiz viral hastalık salgınları dikkati çekmektedir. Son yirmi yıldır insan sağlığı, progresif solunum yetmezliğine ve %4-36 oranında mortaliteye neden olan şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS-CoV), orta doğu solunum yolu sendromu (MERS-CoV) ve halen mücadele edilen SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı ortaya çıkan COVID-19 (ing. "Coronavirus Disease 2019") küresel salgınının dahil olduğu patojenik solunum yolu beta-koronavirüslerinin (CoV) tehdidi altındadır (1). Bu zarflı virüsler, başlık ve poliadenilat taşıyan ~30.000 nükleotidlik pozitif iplikli ve RNA genomuna sahiptir (2). SARS-CoV-2 (Beta-koronavirüs b soyu/Sarbecovirus) genomu 29,9 kilobazdır ve SARS-CoV ile %79,5 ve yarasa koronavirüsü ile %96 homolojiye sahiptir (3).

SARS-CoV-2'nin de dahil olduğu şiddetli solunum yolu hastalıklarına sebep olan koronavirüsler, hastalarda akciğer hasarına ve bazen de olumsuz miyokardiyal patolojilerle birlikte çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır (4,5). COVID-19 salgınında, hastaların büyük çoğunluğu SARS ve MERS ile karşılaştırıldığında daha hafif bir klinik tablo oluşturmasına rağmen, SARS-CoV-2 enfeksiyonun insandan insana bulaşma oranı oldukça yüksektir ve COVID-19 salgınının ilk üç ayında bile toplam ölüm sayısı SARS ve MERS'e göre önemli ölçüde fazla olmuştur (6).

Dünya çapında, COVID-19 klinik seyrinin yaşlılık, komorbiditeler ve erkek cinsiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Nitekim, COVID-19 salgınında yapılmış dünyanın farklı bölgelerinden rapor edilen klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda, erkeklerde kadınlardan daha yüksek morbidite ve mortalite olduğu gösterilmiştir (8). Bunun sebepleri arasında, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'nin kadınlarda daha fazla ifade edilmesine dair veriler sayılsa da cinsiyete özgü yaşam tarzlarının (erkeklerin kadınlara göre daha fazla sigara ve alkol tüketimi gibi), hormonal/immünolojik etmenlerin ve hatta salgına karşı sergilenen tutumların (erkeklerin kadınlara göre yüz maskesi takma, el yıkama ve evde kalma gibi önleyici tedbirlerde daha sorumsuz olduğu) da etkisi olabileceği vurgulanmaktadır (8,9).

KORONAVİRÜSLER VE KONAK HÜCREYE GİRİŞİ

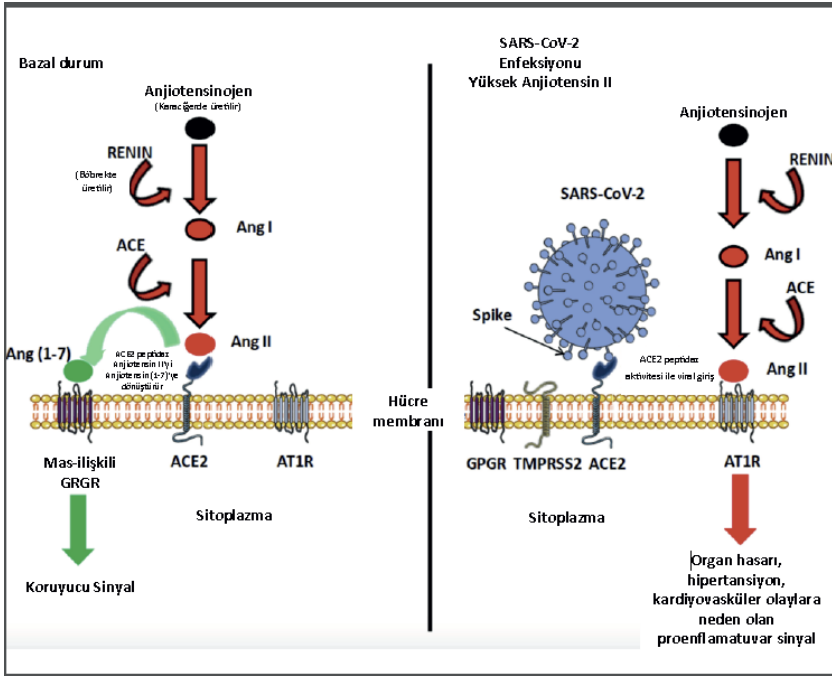
İlk defa farklı fare ve yarasa türleri arasında yapılan araştırmalarda, SARS-CoV'a genetik yakınlığın, virüslerin konakçı hücrelere giriş noktalarındaki reseptörlerdeki türler-arası gen varyantları ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (1). Aynı zamanda bu varyantlar, insanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun şiddetini önemli ölçüde artıran kardiyovasküler hastalık, kronik solunum yolu hastalığı, kanser, hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeler ile de ilişkilidir (10-13). Bu durumda, SARS-CoV-2'ye duyarlılıktaki bireysel farklılıklar ile bu varyantların olası bağlantısını araştırmak için insanlarda hücrelere giriş noktalarında rol alan reseptörlerin detaylı genetik analizlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece, virüsün konakçı hücrelere girişi ve yayılmasında genetik varyantların etkileri ve işlevlerinin anlaşılması mümkün olacaktır.

Koronavirüslerin, proteaz varlığında endozomal ve endozomal olmayan giriş de dahil olmak üzere çeşitli yollarla konakçı hücreye girebildikleri gösterilmiştir (14-17). Daha önce farklı koronavirüsler için hücrelere girişi kolaylaştıran farklı proteazlar gösterilmiştir (18). Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2'nin hücre yüzeyi reseptörü olarak ACE2 ve konakçı hücreye girişlerini kolaylaştıran ana proteaz olarak ise transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2)'nin olduğu gösterilmiştir (19-22). Koronavirüs enfeksiyonlarında konakçı hücrelere giriş noktalarının özellikle akciğer, kalp, böbrek, ince bağırsak ve tükürük bezlerindeki hücrelerde ifade edilen ACE2 ile hücreye girişinde rol alan TMPRSS2'nin yanı sıra ilave proteazlar olarak endozomal sistein proteaz katepsin B (CTSB) ve katepsin L (CTSL) olduğu

belirlenmiştir (1). Koronavirüsler, hücre membranında hedef reseptörle bağlandıktan sonra endozomal viral füzyon aktiviteleri açısından diğer zarflı virüslerden farklı olarak proteaz özelliği ile hücreye giriş mekanizmalarını kullandığı ayrıca proteaz aktivitesinin farklı hücre tiplerinde farklı olabileceği (insanda solunum epitel hücreleri, Afrika yeşil maymundan elde edilmiş böbrek epitel hücreleri-Vero hücreleri gibi) bildirilmiştir (17).

Konakçı reseptör olarak rol alan ACE2, insan koronavirüs HCoV-NL63 ve SARS-CoV/CoV-2 enfeksiyonlarında viral yüzeyde S (ing. "spike") glikoproteinindeki S1 domainindeki reseptör bağlanma motifi (RBM) ile etkileşime girmektedir (19,23,24). Daha sonra S proteini, TMPRSS2 (19) tarafından kesilmektedir. In vitro çalışmalarda, TMPRSS2 ve sistein proteazları olan katepsin B/L aktivitesinin birlikte bloke edilmesinin SARS-CoV'nin hücreye girişini inhibe ettiği (25), SARS-CoV-2'nin girişini ise tamamen engellemediği gösterilmiştir (19). SARS-CoV-2'nin hücre içine girişinde ilave proteazların rol alıp almadığının belirlenmesi gerekmektedir. SARS-CoV-2'nin S proteininin SARS-CoV'da bulunmayan dört adet FURIN (PRRA motifi) kesim bölgesini içermesinden dolayı FURIN muhtemel bir proteaz adayı olarak değerlendirilmiş ve ACE2 ifadesinin fazla olduğu akciğer dokusundaki çeşitli hücre tiplerinde FURIN ifadesi ile ACE2 ifadesinin korele olduğu belirlenmiştir (6). FURIN'in MERS-CoV gibi çeşitli koronavirüslerin ACE2 reseptörüne bağlanması ve hücreye girişini kolaylaştırdığı ancak SARS-CoV'da FURIN kesim bölgesi olmadığı için etki etmediği gösterilmiştir (26,27).

2005 yılında yapılan bir çalışmada, ACE2'nin alfa-heliks 1'deki lizin 31 ve tirozin 41, 82-84 ve beta5 bölgesindeki 353-357. rezidülerin koronavirüs S1 domaine bağlanması için önemli olduğunu gösterilmiştir (28). Viral protein ile interaksiyon gerçekleştiğinde, azalmış enflamasyon ile ilişkilendirilen ACE2'nin katalitik özelliği azalmaktadır. Bu durumda Şekil 1'de gösterildiği gibi ACE2'nin katalitik aktivitesinin inhibisyonu sebebi ile anjiyotensin (1-7)'ye dönüştürülemeyen anjiyotensinojen II'nin enflamatuvar sitokin gibi akciğer hasarında ve kardiyovasküler risklerde artışa sebep olabileceği ileri sürülmüştür (4).



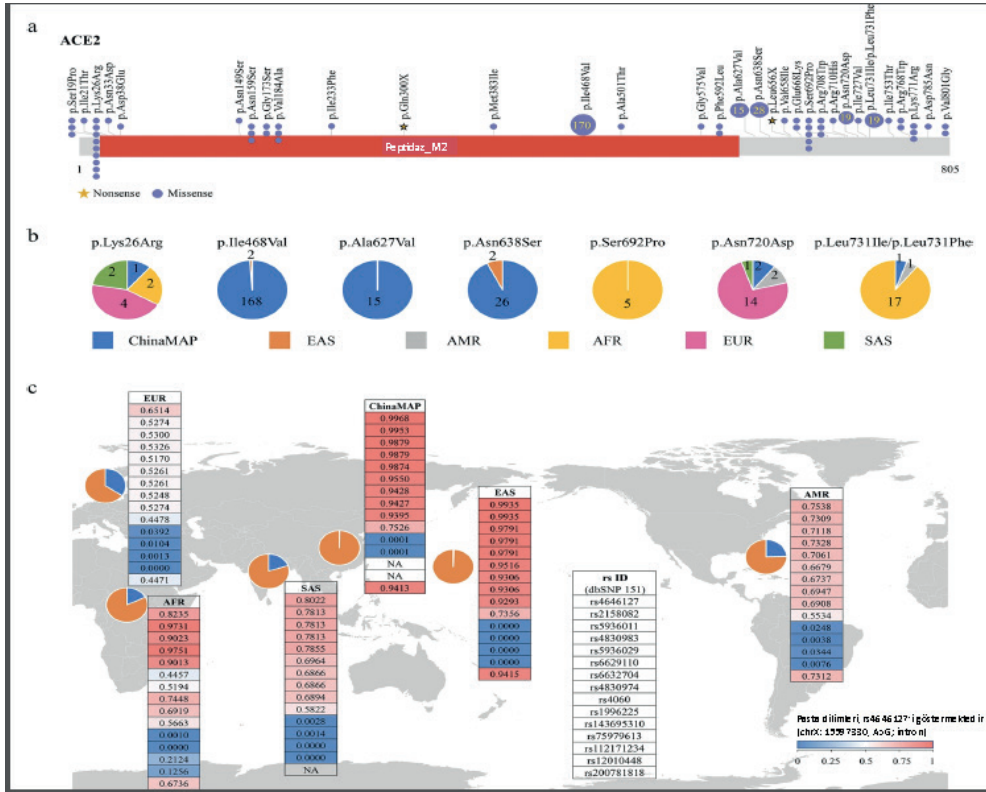
Şekil 1. Normal ve enfeksiyon koşullarında renin-anjiyotensin sisteminin basitleştirilmiş diyagramı. Sol bölümde, ACE2'nin anjiyotensin II (Ang II)'yi koruyucu sinyal oluşmasını sağlayan Ang (1-7)'e dönüştürmesi gösterilmektedir. Sağ bölümde, SARS-CoV-2 ACE2 reseptörüne bağlandığında oluşan sinyallerin olası işlev bozuklukları gösterilmektedir. Enfeksiyon koşulu altında Ang (1-7) artık sentezlenememekte, Ang II AT1R ile hem doku hasarına (özellikle akciğer ve kalp) hem de hipertansiyonu tetikleyen proenflamatuar sinyallere yol açmaktadır (4 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır).

ACE2 Reseptörü ve Gen Varyantlarının Etkileri

ACE2 reseptörü 20 yıl önce keşfedilmiş olup (29,30) geni, Xp22.2 bölgesine lokalizedir ve 805 amino asitlik bir protein kodlamaktadır. Ancak kadınlarda X-kromozom inaktivasyonundan kaçan yaklaşık üçte birlik kısımdaki her iki allelden ifade edilen genlerden biri olarak belirlenmiş olan ACE2, heterojen bir kadın-erkek ifade paternine sahiptir ve erkeklerde çeşitli dokularda daha fazla ifade edildiği gösterilmiştir (31). ACE2, katalitik aktivitesi ile proteaz işlevi gören bir transmembran proteinidir. Sistemik kan basıncını düzenleyen renin anjiyotensin aldosteron sisteminde (RAAS) rol alan ACE2'nin hem işlev kaybı hem de işlev kazancı yaklaşımları ile yapılan insan hastalıklarının deneysel modellerinde, kalp yetmezliği (HF), sistemik ve pulmoner hipertansiyon (PH), miyokard enfarktüsü (MI) ve diyabetik kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). Hayvan modellerinde ACE2 genindeki varyantların proteininin ifade seviyesini değiştirebildiği (33) ayrıca ACE2 geninin delesyonunun, dolaşımda ve dokularda artmış anjiyotensinojen 2 düzeyleri ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler hasara neden olduğu belirlenmiştir (34,35). İnsanda da benzer olarak ACE2 gen varyantlarının, mRNA ifadesinde transkripsiyonel farklılıklara, viral reseptör olarak etki ederken transkripsiyon sonrası modifikasyonlara (N-glikosilasyon gibi) ve ACE2 proteininde değişimlere neden olarak RAAS yolağında kan basıncı düzenlenmesinde ve anjiyotensinojen 2'nin tetiklediği oksidatif stres nedeniyle akciğer ve kalp hasarlarının artmasıyla SARS-CoV-2 enfeksiyonunun şiddetini etkileyebileceği ileri sürülmüştür (4).

ACE2 Gen Varyantları ve Populasyon Çalışmaları

Son aylarda COVID-19 salgınında populasyonlar arasında genetik altyapıdaki farklılıkların ACE2 işlevini etkileyebileceği fikri üzerine yapılan detaylı genetik veri analiz raporları sunulmuştur. Buna göre bir çalışmada, Avrupa, Afrika, Asya ve Amerikalı dört farklı popülasyon incelenmiş ve ACE2 reseptörünü kodlayan genin spesifik ve ortak bir nadir varyant havuzuna sahip olduğu ve erkeklerle kadınlar arasında anlamlı gen ifade değişikliklerinin olmadığı belirlenmiştir (1). ACE2 geninde kodlayan bölgelerdeki amino asit değişimine (ing. "missense") veya sonlanma kodonu oluşumuna (ing. "nonsense") neden olan çeşitli spesifik ve yaygın varyantlar belirlenmiş ve bunların, viral girişi ve enfeksiyon için son derece önemli olduklarına dikkat çekilmiştir (1). Ek olarak Darbani ve ark.'nın yaptığı çalışmada, analiz edilen ACE2 varyantlarının yarısından fazlasının erkeklerde hemizigot olarak bulunduğu belirlenmiştir. Viral girişi artırıcı bu hemizigot varyantların, erkeklerde gözlenen daha yüksek SARS-CoV-2 mortalite oranını açıklayabileceği öne sürülmüştür (1). ACE2 genindeki aday fonksiyonel kodlama bölgelerindeki varyantları ve bunların populasyonlar arasındaki allel frekanslarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, ChinaMAP (Çin Metabolik Analiz Projesi) ve 1KGP (1000 Genom Projesi) veri tabanlarında tespit edilen 1700 varyantın analiz sonuçlarına göre potansiyel olarak etkili olabilecek 32 varyant belirlenmiştir (Şekil 2a). Koronavirüslerin S proteini ile bağlanma bölgelerinde (ing. "Hotspot") belirlenmiş varyantlar, populasyon gruplarında karşılaştırıldığında Çin populasyonunda saptanmış Gln300X ("nonsense" varyant) varyantı haricinde doğal dirençli herhangi bir varyantın olmadığı saptanmıştır (36). Cao ve ark.'nın yaptığı çalışmada, populasyon gruplarında belirlenen yedi "hotspot" varyantın (Lys26Arg, Ile468Val, Ala627Val, Asn638Ser, Ser692Pro, Asn720Asp ve Leu731Ile/Leu731Phe) allel sıklıklarının gruplar arasındaki değişkenliği Şekil 2b'de ve 20 farklı dokudaki ACE2 ifade düzeyleri dikkate alınarak saptanan 15 eQTL (ekspresyon kantitatif özellik lokusları, ing. "expression quantitative trait loci") varyantının ise yine farklı popülasyonlarda allel sıklıklarında orta düzeyde bir farklılık olduğu Şekil 2c'de gösterilmiştir (36). Bu çalışmada, genetik altyapıdaki farklılıkların populasyonlar arasında ACE2 fonksiyonlarını etkileyebileceği fikri üzerine yapılan detaylı genetik veri analizlerinde, Doğu Asya popülasyonlarında dokularda yüksek ACE2 ifadesi ile ilişkili varyantların daha sık gözlemlendiği belirlenmiştir (36). Geniş bir İtalyan kohortunda ACE2 gen ifade düzeyleri ve varyantlarının ekzom dizileme ve tek nükleotid polimorfizmi (SNP) veri setlerinin analizlerinde, Avrupa ve Doğu Asya populasyonları ile karşılaştırıldığında hastalık şiddeti ve cinsiyet ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (7). Benzer genetik analizler ile toplumumuzdaki ACE2 gen varyantlarının belirlenmesi, 2019-nCoV/SARS-CoV-2'ye olan duyarlılık veya yanıtındaki farklılıkların ortaya konulmasında önemli bilgiler sağlayacaktır.



Şekil 2. Doğu Asya ve diğer popülasyonlarda *ACE2* geninin kodlama bölgelerindeki varyantlar ve eQTL varyantlarının dağılımları. 2a, ChinaMAP ve 1KGP veritabanlarında tanımlanmış *ACE2* genindeki 32 kodlama bölgesindeki variant gösterilmektedir. Sarı yıldızlar sonlanma kodonu oluşturan ("nonsense") varyantları; mavi noktalar aminoasit değişimine neden olan ("missense") varyantları göstermektedir. "Hotspot" varyantların örnek sayıları mavi noktaların içinde belirtilmektedir. 2b, farklı popülasyonlarda *ACE2*'nin "hotspot missense" varyantlarının dağılımları verilmektedir. Renkler farklı popülasyonları göstermektedir. 2c, farklı popülasyonlarda *ACE2* geni eQTL varyantlarının dağılımı ve allel sıklıkları verilmektedir. Pasta dilimi grafikleri, *ACE2* geninin bir intronik varyantının (rs4646127) allel sıklıklarını (turuncu renk, nadir allelinin sıklığını, mavi renk ise referans allelin sıklığını) göstermektedir. *ACE2* geni için belirlenmiş 15 adet eQTL varyantının allel sıklıkları tablolarda gösterilmektedir. Maviden kırmızıya renk gradyanı allel frekanslarının arttığına işaret etmektedir. Bir INDEL (insersiyon/delesyon) varyantı olan rs200781818'in allel sıklıkları, gnomAD veritabanına göre verilmektedir. Popülasyon kısaltmaları; EAS, Doğu Asya; EUR, Avrupa; AFR, Afrika; SAS, Güney Asya; AMR, Kuzey ve Güney Amerika (36 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır).

ACE2 Gen İfadesi ile İlgili Çalışmalar

Çeşitli popülasyonların akciğer dokularında *ACE2* gen ifade düzeyleri ile ilgili açık erişimli veri setlerinde yapılan son analiz çalışmalarında cinsiyet ile ilişkili tartışılabilir sonuçlar elde edilmiştir. Akciğer dokusu transkriptomik veri setlerinin biyoinformatik analizlerinde, *ACE2* gen ifadesinin erkeklerde kadınlara göre, Asyalı bireylerde ise Avrupalı ve Afrikalı-Amerikalı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (37). Diğer yandan bir başka çalışmada, akciğer dokularında yapılmış RNA-dizileme ve mikrodizin veri setlerindeki *ACE2* gen ifade düzeylerinde, Asya ve Kafkas ya da erkek ve kadınlar

arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, ek olarak sigara kullanımının *ACE2* ifade düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (38). *ACE2* geninin ifade edildiği hücreler, akciğer dokularındaki hücrelerin çok küçük bir parçasını oluşturduğundan seçilen olgulardaki örnek büyüklüğü ve hücre popülasyon çeşitliliğinin sonuçları etkileyebileceği öngörülmektedir (37,38). Bu çalışmalarda erişilebilir mevcut veri setleri analiz edilmiştir. Lukassen ve ark.'nın çalışmasında, akciğer kanserli 12 hastanın cerrahi operasyonları esnasında farklı bölgelerden alınan normal akciğer dokusundan elde edilen tek hücre serilerinin ve 4 hastadan bronkoskopik mikroörnekleme invazif girişimi esnasında alınan sıvıdan ayrıştırılan insan bronşiyal epitel hücrelerinin (HBEC'ler) transkriptomik analizleri yapılmıştır. Ek olarak, *ACE2* ifadesinin farklı hücre tiplerindeki düzeyleri ve yaş, sigara içme durumu, cinsiyet faktörlerine göre etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, ne akciğer dokusundaki hücrelerde ne de HBEC'lerde *ACE2* ifadesinde cinsiyete bağlı bir fark gözlenmemiştir (6). Bu sonuç, çok sayıda COVID-19 hastasına dayanan son raporlarla da uyumludur (39). Ancak *ACE2* ifadesinin yaşa göre cinsiyet farkına bakıldığında, erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu ve yaş arttıkça *ACE2* ifadesinde de artış olduğu, diğer yandan sigara kullanımının Cai ve ark.'nın elde ettiği bulguların aksine akciğer hücrelerinde *ACE2* ifadesine etki etmediği gözlenmiştir (6,38).

Akciğer dokusundaki özellikle tip II alveoler hücrelerine (AT2) (22,37,40) ek olarak *ACE2* ifadesinin dildeki ve oral mukozadaki epitel hücrelerinde de yüksek olduğu hem açık erişimli veri setlerinde hem de deneysel tek hücre transkriptom çalışmalarında gösterilmiştir (41). Bu sonuçlar, ağız ve diş sağlığı açısından SARS-Cov-2 bulaşma duyarlılığı için potansiyel olarak yüksek bir risk olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, özofagus epitel hücrelerinde, ileum ve kolondaki enterositlerde (42,43), pnömositlerde (43), karaciğer kolanjiositlerde (44), miyokardiyal hücrelerde, böbrek proksimal tübül hücrelerinde ve mesane üreterial hücrelerinde (22) *ACE2* yüksek oranda ifade edilmektedir. Enfeksiyonun klinik bulguları, *ACE2* ifadesi olan hücrelerin hedef olduğunu ve 2019-nCoV enfeksiyonuna yatkın olduklarını doğrulamaktadır. Aortik stenozu ve kalp yetmezliği olan hastaların kardiyak dokularında, özellikle kardiyomyositlerde *ACE2* ifade seviyelerinin arttığı ve Anjiyotensin reseptör bloker (ARB) ve ACE inhibitör tedavilerinin *ACE/ACE2* ifade düzeylerini etkilediği bir ön çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastaların kardiyovasküler komplikasyonlar açısından izlenmesinin ve antihipertansif olarak kullanılan inhibitörlerin etkisini değerlendirmenin önemine dikkat çekilmiştir (45).

COVID-19 ile ilişkilendirilmiş risk faktörlerinin *ACE2* ifade düzeylerine etkisini net olarak belirleyebilmek için farklı popülasyonlarda daha fazla sayıda büyük ölçekli ve çoklu doku/hücre serilerinin analizlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak elde edilmiş bu ön bulgular, *ACE2* ifadesinin yüksek olduğu dokuların 2019-nCoV bulaşma duyarlılığı için potansiyel olarak yüksek bir risk taşıması sebebiyle, klinik uygulamalarda ve günlük yaşamda gelecekteki önleme stratejilerine önemli bilgiler sağlamıştır.

SONUÇ

Koronavirüslerin hücreye giriş noktaları olarak özgün reseptörlere bağlı gelişen bireysel veya toplumsal enfeksiyon duyarlılığındaki farklılıkları ortaya koymak için geniş araştırma gruplarında kapsamlı genetik analizlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu reseptörlerden birini kodlayan *ACE2* genindeki varyantlar ve ifade düzeylerindeki değişimler, koronavirüslere karşı savunmada etkin bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Sonuç olarak, COVID-19 salgınında yüksek riskli bireylerin veya toplumların tanımlanması, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Darbani B. The Expression and Polymorphism of Entry Machinery for COVID-19 in Human: Juxtaposing Population Groups, Gender, and Different Tissues. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(10): 3433. doi: 10.3390/ijerph17103433
2. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003; 300(5624): 1394-9.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270-3.
4. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(3): 425-35.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506.
6. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020; 39(10): e105114. doi: 10.15252/embj.20105114
7. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(11): 10087-98.
8. Bwire GM. Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? *SN Compr Clin Med*. 2020:1-3. doi: 10.1007/s42399-020-00341-w
9. De La Vega R, Barquín RR, Boros S, Szabo A. Could attitudes toward COVID-19 in Spain render men more vulnerable than women? *PsyArXiv Prepr*. 2020. <https://doi.org/10.31234/osf.io/dyxqn>
10. Chaoxin J, Daili S, Yanxin H, Ruwei G, Chenlong W, Yaobin T. The influence of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphisms on type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(19): 2654-9.
11. Patel SK, Wai B, Ord M, Maclsaac RJ, Grant S, Velkoska E, et al. Association of ACE2 genetic variants with blood pressure, left ventricular mass, and cardiac function in Caucasians with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2012; 25(2): 216-22.
12. Yang W, Huang W, Su S, Li B, Zhao W, Chen S, Gu D. Association study of ACE2 (angiotensin I-converting enzyme 2) gene polymorphisms with coronary heart disease and myocardial infarction in a Chinese Han population. *Clin Sci (Lond)*. 2000; 111(5): 333-40.
13. 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.
14. Simmons G, Zmora P, Gierer S, Heurich A, Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. Version 2. *Antiviral Res*. 2013; 100(3): 605-14.
15. Matsuyama S, Ujike M, Morikawa S, Tashiro M, Taguchi F. Protease-mediated enhancement of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(35): 12543-7.
16. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, Jiang C. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res*. 2008; 18(2): 290-301.
17. White JM, Whittaker GR. Fusion of Enveloped Viruses in Endosomes. *Traffic*. 2016; 17(6): 593-614.
18. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203(2): 631-7.
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271-80.
20. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; 181(2): 281-92.
21. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020; 367(6485): 1444-8.

22. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020; 14(2): 185-92.
23. Gallagher TM, Buchmeier MJ. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology.* 2001; 279(2): 371-4.
24. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426(6965): 450-4.
25. Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol.* 2012; 86(12): 6537-45.
26. Burkard C, Verheije MH, Wicht O, van Kasteren SI, van Kuppeveld FJ, Haagmans BL, et al. Coronavirus cell entry occurs through the endo-/lysosomal pathway in a proteolysis-dependent manner. *PLoS Pathog.* 2014; 10(11): e1004502. doi: 10.1371/journal.ppat.1004502
27. Millet JK, Whittaker GR. Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(42): 15214-9.
28. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J.* 2005; 24(8): 1634-43.
29. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000; 87(5): E1-9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1
30. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2000; 275(43): 33238-43.
31. Tukiainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature.* 2017; 550: 244.
32. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126(10): 1456-74.
33. Wysocki J, Ye M, Soler MJ, Gurley SB, Xiao HD, Bernstein KE, et al. ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes.* 2006; 55(7): 2132-9.
34. Yamamoto K, Ohishi M, Katsuya T, Ito N, Ikushima M, Kaibe M, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. *Hypertension.* 2006; 47(4): 718-26.
35. Rabelo LA, Todiras M, Nunes-Souza V, Qadri F, Szijártó IA, Gollasch M, Penninger JM, et al. Genetic Deletion of ACE2 Induces Vascular Dysfunction in C57BL/6 Mice: Role of Nitric Oxide Imbalance and Oxidative Stress. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0150255. doi: 10.1371/journal.pone.0150255
36. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020; 6: 11. doi: 10.1038/s41421-020-0147-1.
37. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
38. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(12): 1557-9.
39. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-20.
40. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv* 2020.01.30.927806. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>
41. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020; 12(1): 8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x

42. Chai X, Hu L , Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020.02.03.931766. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
43. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020; 181(5): 1016-35.e19.
44. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14(8): 523-34.
45. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J*. 2020; 41(19): 1804-6.

7. BÖLÜM / CHAPTER 7

Inter-Populations Comparative Analysis of the *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB* and *CTSL* Gene Variants Identified in Turkish Individuals

Türk Bireylerde Tanımlanan *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB* ve *CTSL* Gen Varyantlarının Populasyonlar Arası Karşılaştırmalı Analizi

Evrım Kömürcü-Bayrak¹ , Güven Toksoy¹ , Oya Uyguner¹ , Birsen Karaman^{1,2} ,
Seher Başaran¹ 

¹Department of Medical Genetics, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

²Departments of Basic Pediatric Sciences, Child Health Institute, Istanbul University, Istanbul, Turkey

e-mail: ebyayrak@istanbul.edu.tr

ORCID: E.KB. 0000-0003-1271-1208; G.T. 0000-0002-8103-9980; O.U. 0000-0002-2035-4338; B.K. 0000-0001-8640-0176;

S.B. 0000-0003-1271-1200

ABSTRACT

Objective: Recent research studies have suggested that susceptibility to SARS-CoV-2 infection might be associated with genetic variants of host machinery for viral entry. The allele frequencies of *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB*, and *CTSL* gene variants defined as viral entry machinery have significant differences among population groups, but there is no information in the Turkish population. To provide a basis for future studies on susceptibility to SARS-CoV-2 infection, these gene variants were screened in a group of Turkish population.

Material and Method: We analysed 138 unrelated non-anonymous individuals for single nucleotide variants (SNVs) of the exonic and flanking intronic regions in *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB*, and *CTSL* genes using in-house whole exome sequencing data. These defined variants were also compared with other population data sets (gnomAD).

Results: For the first time in Turkish individuals, the frequencies of the alternate alleles in these genes were identified in this preliminary analysis study. As a result, three novel SNVs were identified in these genes and it was found that the allele frequencies of some variants were different among the population groups.

Conclusion: Whether these variants, if any, contribute to the transmissibility of viral infection, they require to be screened in affected/unaffected study groups and evaluated with functional studies for significant variants to elucidate the roles of these variants in SARS-CoV-2 infection.

Keywords: SARS-CoV-2, viral entry machinery, genetic variants

Öz

Amaç: Son araştırmalar, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlıkta viral girişin konakçı sistemlerin genetik varyantları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Viral giriş sistemleri (makinelere) olarak tanımlanmış *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB* ve *CTSL* genlerindeki varyantların allel frekansları, populasyon grupları arasında önemli farklılıklara sahiptir, ancak Türk popülasyonunda bu konuda herhangi bir bilgi mevcut değildir. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılık konusunda gelecekteki çalışmalar için bir temel sağlamak amacıyla, Türk bireylerde bu gen varyantları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB* ve *CTSL* genlerindeki ekzonik ve komşu intronik bölgelerin tek nükleotid varyantları (SNV'ler) için kurum içi tüm ekzom sekanslama verileri kullanılarak ilişkisiz 138 kişi analiz edilmiştir. Ayrıca tanımlanmış varyantlar, diğer populasyon veri kümeleriyle (gnomAD) karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Bu ön çalışmada, ilk kez Türk bireylerin varyant analizleri yapılarak, bu genlerdeki alternatif alellerin frekansları belirlenmiştir. Sonuç olarak, bu genlerde üç yeni SNV tanımlanmış ve bazı varyantların allel frekanslarının populasyon grupları arasında farklı olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Gelecekte SARS-CoV-2 enfeksiyonunda fonksiyonel çalışmalarla bu varyantların rollerinin belirlenmesi, ayrıca bu varyantların viral enfeksiyonun bulaşabilirliğine katkıda bulunup bulunamayacağı, etkilenmiş/etkilenmemiş çalışma gruplarında araştırılması önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, viral giriş makinelere, genetik varyantlar

INTRODUCTION

Since the beginning of the 21st century, public health has been combating contagious diseases such as Severe Acute Respiratory Syndrome (1,2), Middle East Respiratory Syndrome (3) and the latest COVID-19 (4) caused by coronaviruses (SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2, respectively). Susceptibility to SARS-CoV has been shown to be associated with genetic variants in angiotensin converting enzyme 2 receptors, the main host machine for viral entry among different animals (5-7).

In the human SARS-CoV/CoV-2 infection, angiotensin converting enzyme 2 (*ACE2*) receptor (8,9) for entry into cells as well as endosomal cysteine protease cathepsin B (*CTSB*) and cathepsin L (*CTSL*) (9,10) and transmembrane serine protease 2 (*TMPRSS2*) (9,11,12) for viral spike (S) protein priming (9) were determined as host machineries of the viral entry. In vitro studies, it has been shown that endosomal cysteine proteases cathepsin B/L activity with proteases inhibitors blockades the entry of SARS-CoV into the cell (13) but does not completely prevent the entry of SARS-CoV-2 (9). This comparative in vitro study reveals important commonalities between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections and states that especially *TMPRSS2* inhibitors might be a potential target for antiviral intervention (13). Recent research studies have suggested that susceptibility to the SARS-CoV-2 infection might be associated with genetic variants of viral entry machineries, and some specific *ACE2* gene variants are important for viral infection (13-16). Also, the allele frequencies of these variants have been shown to differ significantly among population groups (14-17). On the other hand, it has been suggested that some genetic variants may have effects on *ACE2* and proteases (*TMPRSS2*, *CTSB* and *CTSL*) gene expression levels and change the severity of infection (14-17).

In this preliminary study, it was aimed to identify the alternate allele frequencies of 138 non-anonymous unrelated individuals from Turkey for which may provide important variants of *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB*, and *CTSL* genes for future studies related to human coronaviruses infections.

MATERIAL AND METHODS

The participants of the study

The study included 138 unrelated non-anonymous individuals with whole exome sequencing data. The informed consent was obtained from all of the participants. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Ethics Committee of the University of Istanbul, Istanbul Faculty of Medicine and with the Helsinki Declaration (1964). The variants were screened in our in-house exome sequencing data set called MGexome (Medical Genetics Exome).

In-House Whole-Exome Sequencing Data Sets

Whole-exome sequencing was performed on peripheral blood DNA from 138 unrelated non-anonymous individuals, in MGexome. The variant analyses were performed on files in variant call format (vcf) obtained from sequencing data sets using the Illumina HiSeq and S5 Ion Torrent platforms. Illumina and IonTorrent sequence analysis was performed using the DNAscan and IonReporter analysis pipelines, respectively. With a sequencing run yield of approximately 10 Gb, the samples achieved 97% of the targeted exome bases covering a depth of at least 20x.

Variant Detection and Analysis

The single nucleotide variants (SNVs) of the exonic and flanking intronic regions in *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB*, and *CTSL* genes were analysed in MGexome data. The variants with known pathogenicity

in *ACE2* (NM_021804), *TMPRSS2* (NM_001135099), *CTSB* (NM_001908) and *CTSL* (NM_001257972) genes of viral entry machineries were listed using VarSome (UniProt, ClinVar, and PubMed), dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), HGMD Professional (Human Genome Mutation Database; BIOBASE, <https://portal.biobase-international.com/cgi-bin/portal/login.cgi>), and classified according to American College of Medical Genetics and Genomics-ACMG Standards (19) for interpretation of their status. The pathogenicity and conservation scores of variants were checked in VarSome (<https://varsome.com/>) using *in silico* tools such as MutationTaster, DANN, SIFT, PROVEAN and GERP (Genomic Evolutionary Rate Profiling). The alternate allele frequencies of defined variants in our in-house data set were compared with African/African American, Ashkenazi Jewish, East Asian (Koreans and Japanese), European (Finnish, Bulgarian, Estonian, North-Western European, Southern European and Swedish), Latino/American Admixed, and South Asian populations in public Genome Aggregation Database (gnomAD, <https://gnomad.broadinstitute.org/>). The data set of gnomAD provides 123,136 exome sequences and 15,496 whole-genome sequences from unrelated individuals sequenced as part of various disease-specific and population genetic studies.

RESULTS

Chromosomal location of genes required for viral entry, number of SNPs (single nucleotide polymorphisms) and clinical importance of SNVs in *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB*, and *CTSL* genes are summarized in Table 1. Although there are thousands of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in these genes in the dbSNP database, there are few SNVs with known pathogenicity classifications according to UniProt, ClinVar, VarSome and PubMed data sets. SNVs associated with various phenotypes in HGMD Professional are shown in Table 1.

The allele frequencies compared to seven different populations and ACMG classifications of *ACE2* variants detected in the Turkish population were listed in Table 2. We determined nine SNVs in our in-house whole exome sequencing data set. For the first time in this study, the novel Leu120Pro variant, one of these nine variants, was identified in one of 138 individuals. This missense variant was conserved among genomes of 35 mammals (GERP score; 5.8) and was determined as disease-causing *in silico* tools (MutationTaster, high DANN score, PROVEAN and SIFT). This missense variant was defined as an uncertain significance variant according to the ACMG classification, such as the His505Arg variant (rs1016409802), a rare variant previously described in dbSNP databank.

We determined 28 different SNVs in *TMPRSS2* gene, 28 different SNVs in *CTSB* gene and 8 different SNVs in *CTSL* gene in our in-house whole-exome sequencing data set. The allele frequencies compared to other populations and ACMG classifications of *TMPRSS2*, *CTSB* and *CTSL* gene variants were listed in Table 3, Table 4 and Table 5, respectively. In this study, it was found that there were differences in allele frequencies of Gly8Arg, Gly8Val, Thr112Ile, Asp158Asn and Val197Met variants of *TMPRSS2* gene compared to other population groups (Table 3). In addition, two novel variants called c.111G>T (p.Arg37=) in *CTSB* gene and c.126+19G>C in *CTSL* gene were identified in two different individuals. This novel synonymous variant in *CTSB* gene was not conserved among genomes of 35 mammals (GERP score; 5.16), and had a low DANN score (0.73), but it was determined as disease-causing according to the Mutation Taster tool. In addition, the novel intronic variant determined in *CTSL* gene had a lower pathogenicity score (DANN score; 0.26) and also conservation score (GERP score; 3.66). This variant was also predicted as polymorphism according to the Mutation Taster tool.

Table 1. The general information of *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB*, and *CTSL* genes and single nucleotide variants (SNVs)

Gene	Description	Cytobands	Numbers of RefSNPs in dbSNP	Number of SNVs with known pathogenicity*					HGMD	Reported Phenotype	
				Coding impact	Pathogenic	Likely Pathogenic	Uncertain Significance	Likely Benign			Benign
ACE2	angiotensin I converting enzyme 2, 805 amino acids, 19 exons	Xp22.2	7480	Synonymous	0	0	0	0	1	0	-
				Missense	0	0	2	1	1	2 (Ala412Glu, Ala627Val)	Autism spectrum disorder, West Syndrome
				Non-coding	0	0	0	1	0	1 (c.1896+64A>T)	Blood pressure salt sensitivity
				Synonymous	0	0	1	0	4	0	-
TMPRSS2	transmembrane protease, serine 2, 529 amino acids, 14 exons	21q22.3	14145	Missense	0	0	0	0	3	2 (Val294Met, Ala423Thr)	Left ventricular obstruction, Autism spectrum disorder
				Frameshift	0	0	1	0	0	1 (c.13827C>T)	Reduced androgen receptor binding
				Synonymous	0	0	0	0	4	0	-
CTSB	cathepsin B, 339 amino acids, 10 exons	8p23.1	14120	Missense	0	0	0	1	3	3 (Trp2Arg, Leu26Val, Gln334Pro)	Developmental disorder, Pancreatitis
				Non-coding	0	0	0	1	0	0	-
				Synonymous	0	0	0	1	0	0	-
CTSL	cathepsin L, 333 amino acids, 8 exons	9q21.33	1709	Missense	0	0	0	0	1	0	-
				Non-coding	0	0	0	0	1	0	-
				Synonymous	0	0	0	0	0	c.-461C>A	Hypertension

*Total classified variants (UniProt, ClinVar, VarSome and PubMed); HGMD; Human Genome Mutation Database.

Table 2. The alternate allele frequencies of ACE2 gene variants in Turkish and other populations and their clinical definitions according to ACMG classification (18)

Variant Description	Allele Frequencies in gnomAD data set, n (allele number)										In-House data set	Position of the variant on the protein	ACMG Definition	ACMG Verdict Rules
	African, n=712	Ashkenazi Jewish, n=4158	East Asian, n=1746	European (Finnish), n=3116	European (Non-Finnish), n=17568	Latino, n=11012	South Asian, n=10288	Other, n=1552	Total, n=50152	MGexome, n=276				
c.359T>C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.00362	novel	VUS	PM2, PP3
c.439+4G>A	0.221	0.258	0.547	0.191	0.2	0.394	0.453	0.28	0.174	rs2285666	0.714	rs2285666	Benign	BA1, BP4
c.584-71A>G	0.767	0.634	0.998	0.67	0.628	0.788	-	0.709	0.695	rs971249	0.725	rs971249	VUS	BP4
c.802+24G>A	0.124	-	0.0246	0.000395	0.000442	0.00753	0.0619	0.0179	0.00362	rs4646140	0.00362	rs4646140	Benign	BA1, BP4
c.1164A>G	-	-	-	-	0.0000245	-	0.000524	-	0.0000656	rs773676270	0.00362	rs773676270	Likely Benign	BS1, BP4, BP7
c.1514A>G	-	-	0.0000956	-	-	-	-	-	0.00000655	rs1016409802	0.00362	rs1016409802	VUS	PM2, PP3
c.2070T>C	0.0649	0.00576	-	-	0.000355	0.00319	0.000158	0.00561	0.00362	rs4646179	0.00362	rs4646179	Benign	BA1, BP4, BP6, BP7
c.2114+4A>G	-	-	-	-	0.0000248	-	-	-	0.0000111	rs371381538	0.00725	rs371381538	VUS	PM2
c.2247G>A	0.00705	0.103	-	0.0165	0.0454	0.0774	0.00348	0.0396	0.0254	rs35803318	0.0254	rs35803318	Benign	BA1, BP4, BP7

Green: AF>0.05; red: AF<0.0001; bold: AF of total gnomAD populations; VUS: Uncertain Significance; PM2: absent from control databanks; BA1: allele frequency is greater than 5%; PP3: multiple lines of computational evidence support a deleterious effect; BP4: impact on gene in computational analysis; BP6: in recently reports variant as benign; BP7: a silent variant. The abbreviations is according to ACMG guideline (18).

Table 3. The alternate allele frequencies of *TMPPRSS2* gene variants in Turkish and other populations and their clinical definitions according to ACMG classification (18).

Variant Description	Allele Frequencies in gnomAD data set, n (allele number)										In-House data set			Position of the variant on the protein	ACMG Definition	ACMG Verdict Rules
	African, n=712	Ashkenazi Jewish, n=4158	East Asian, n=1746	European (Finnish), n=3116	European (Non-Finnish), n=17568	Latino, n=11012	South Asian, n=10288	Other, n=1552	Total, n=50152	MGexome, n=276	dbSNP ID					
c.50G>A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.00362	rs1601595829	VUS		PM2, BP4	
c.22G>C	0.0014	0.00577	-	0.00193	0.0109	0.00309	0.000389	0.00644	0.00542	0.00362	rs200291871	p.Gly8Arg	Likely Benign	BS1, BP4		
c.23G>T	0.334	0.383	0.0119	0.419	0.431	0.275	0.269	0.379	0.342	0.152	rs75603675	p.Gly8Val	Benign	BA1, BP4		
c.55+153C>T	0.0402	0.234	0.0533	0.129	0.177	0.182	-	0.163	0.128	0.0326	rs8126497		Benign	BA1, BP4		
c.300C>T	0.00291	0.00734	0.0000551	0.0181	0.0141	0.0106	0.00294	0.0155	0.0106	0.0145	rs61735792	p.Pro100=	Likely Benign	BS1, BP4, BP7		
c.335C>G	0.00142	0.00812	-	0.0108	0.0101	0.00301	0.00406	0.00761	0.00704	0.0217	rs61735793	p.Thr112Ile	Likely Benign	BS1, BP4, BP7		
c.336A>G	0.202	0.152	0.147	0.0296	0.0775	0.0478	0.191	0.102	0.0997	0.167	rs3787950	p.Thr112=	Benign	BA1, BP4, BP7		
c.350+25C>T	0.00174	0.00625	-	0.0193	0.0142	0.00375	0.00242	0.0109	0.00952	0.0109	rs144948620		Likely Benign	BS1, BP4		
c.437-48T>C	0.000787	0.014	-	0.0000583	0.00125	0.00229	0.00134	0.00379	0.00183	0.00362	rs187290362		Likely Benign	BS1, BP4		
c.472G>A	-	-	-	0.000265	0.000265	-	0.000654	-	0.000199	0.00362	rs199865751	p.Asp158Asn	VUS	BP4		
c.556+14G>A	0.549	0.811	0.287	0.546	0.709	0.489	0.645	0.664	0.619	0.710	rs4242471		Benign	BA1, BP4		
c.589G>A	0.294	0.136	0.381	0.371	0.229	0.153	0.248	0.224	0.245	0.203	rs12329760	p.Val197Met	Benign	PP3, BA1		
c.651C>T	0.00229	0.0161	-	0.00591	0.0139	0.00899	0.000653	0.0136	0.00926	0.0181	rs61735789	p.Tyr217=	Likely Benign	BS1, BP4, BP6, BP7		
c.683+83G>T	0.241	0.552	0.00513	0.355	0.491	0.309	-	0.387	0.374	0.315	rs734056		Benign	BA1, BP4		
c.683+92C>T	0.00758	0.0276	-	0.105	0.0584	0.0307	-	0.0763	0.0462	0.0181	rs34561135		Benign	BA1, BP4		
c.759C>T	0.00209	0.0115	0.00277	0.0125	0.0031	0.00228	0.000489	0.00619	0.0038	0.00725	rs141788162	p.Ala253=	Likely Benign	BS1, BP4, BP6, BP7		
c.795-32C>T	0.00445	0.00788	0.0000544	0.0368	0.0285	0.00622	0.00729	0.0172	0.0188	0.0109	rs74423429		Likely Benign	BS1, BP4		
c.838+47G>A	0.000743	0.00189	0.0000544	0.00515	0.00636	0.00182	0.00654	0.00492	0.00461	0.0109	rs75756279		Likely Benign	BS1, BP4		
c.879T>C	0.379	0.583	0.129	0.522	0.55	0.389	0.471	0.489	0.473	0.457	rs17854725	p.Ile293=	Benign	BA1, BP4, BP7		
c.888C>T	0.192	0.103	0.264	0.363	0.321	0.257	0.211	0.221	0.238	0.156	rs2298659	p.Gly296=	Benign	BA1, BP4, BP7		
c.1010+36A>C	0.00463	0.00463	0.0000758	0.000127	0.00261	0.0103	0.00621	0.00919	0.0103	0.0109	rs113288437		Benign	BA1, BP4		
c.1010+45C>T	0.108	0.00422	0.000163	0.000136	0.00261	0.00947	0.00611	0.00913	0.00982	0.0109	rs73200668		Benign	BA1, BP4		
c.1010+85C>G	0.00472	0.0621	-	0.0449	0.0337	0.0259	-	0.0404	0.0255	0.00725	rs228524972		Likely Benign	BS1, BP4		
c.1187-101G>C	0.31	0.4	0.219	0.252	0.278	0.222	-	0.301	0.282	0.0362	rs777860329		Benign	BA1, BP4		
c.1187-47A>T	0.00129	-	0.00109	0.0217	-	0.000441	-	-	0.000784	0.00362	rs777860329		VUS	PM2, BP4		
c.1266G>A	0.00477	0.0213	0.0000544	0.0289	0.0291	0.0128	0.0111	0.0245	0.0205	0.0254	rs61735794	p.Gly422=	Likely Benign	BS1, BP4, BP7		
c.1579-58T>A	0.0691	0.0414	0.0571	0.236	0.158	0.0932	-	0.159	0.134	0.00362	rs73905370		Benign	BA1, BP4		
c.1579-24C>G	0.000186	-	0.0916	-	0.000108	0.000291	0.00122	0.00344	0.00708	0.00362	rs118028230		Benign	BA1, BP4		

Green: AF>0.05; red: AF<0.0001; bold: AF of total gnomAD populations; VUS: Uncertain Significance; PM2: absent from control databanks; BA1: allele frequency is greater than 5%; PP3: multiple lines of computational evidence support a deleterious effect; BP4: impact on gene in computational analysis; BP6: in recently reports variant as benign; BP7: a silent variant; BS1: allele frequency is greater than expected for disorder. The abbreviations is according to ACMG guideline (18).

Table 4. The alternate allele frequencies of *CTSB* gene variants in Turkish and other populations and their clinical definitions according to ACMG classification (18)

Variant Description	Allele Frequencies in gnomAD data set, n (allele number)										In-House data set	Position of the variant on the protein	ACMG Definition	ACMG Verdict Rules
	African, n=712	Ashtkenazi Jewish, n=4158	East Asian, n=1746	European (Finnish), n=3116	European (Non-Finnish), n=17568	Latino, n=11012	South Asian, n=10288	Other, n=1552	Total, n=50152	MGexome, n=276				
c.-22G>A	0.0229	0.00192	-	0.0000493	0.00164	0.0046	0.000756	0.00547	0.00318	0.00362	rs144735294	Benign	BS1, BS2, BP4	
c.-11C>T	0.0122	0.0711	0.000382	0.0832	0.0894	0.0445	0.0214	0.0786	0.0617	0.0833	rs11137063	Benign	BA1, BP4	
c.76C>G	0.329	0.284	0.503	0.402	0.383	0.351	0.357	0.382	0.378	0.399	rs12338	Benign	BA1, BP4	
c.111G>T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.00362	novel	Likely Benign	PM2, BP4, BP7	
c.157A>G	0.0459	0.094	0.000109	0.0934	0.134	0.0633	0.0469	0.115	0.0926	0.0942	rs1803250	Benign	BA1, BP6	
c.223A>G	0.0000621	0.000898	0.0275	-	0.000133	0.000697	0.000891	0.00163	0.00236	0.00362	rs74996838	Benign	BS1, BS2, BP4	
c.327+20C>T	0.316	0.245	0.492	0.347	0.365	0.343	0.339	0.364	0.359	0.127	rs2272766	Benign	BA1, BP4	
c.328-38G>T	0.0000653	0.000101	-	-	0.000155	-	-	-	0.0000783	0.00362	rs754014623	Benign	BS1, BS2, BP4	
c.328-32G>C	-	-	-	-	-	0.0000291	-	-	0.00000408	0.00362	rs1321186406	VUS	PM2, BP4	
c.420A>C	0.598	0.572	0.492	0.504	0.612	0.454	0.546	0.589	0.561	0.594	rs13332	Benign	BS1, BP4, BP7	
c.420A>G	0.194	0.0592	0.000164	0.0164	0.0263	0.0249	0.0232	0.038	0.0353	0.0109	rs13332	Benign	BA1, BP4, BP7	
c.446+9G>C	0.000631	0.00129	0.0000546	0.000795	0.00504	0.00119	0.00319	0.00346	0.00308	0.00725	rs199582927	Benign	BS1, BS2, BP4	
c.446+42G>C	0.145	0.167	0.000493	0.106	0.129	0.0467	0.0983	0.109	0.104	0.0254	rs28592650	Benign	BA1, BP4	
c.447-16G>C	0.47	0.349	0.479	0.346	0.386	0.368	0.435	0.407	0.397	0.188	rs2294140	Benign	BA1, BP4	
c.533-117C>T	0.0604	0.00128	0.00128	0.176	0.262	0.125	-	0.234	0.179	0.0435	rs1692819	Benign	BA1, BP4	
c.533-111C>A	0.263	0.302	0.421	0.315	0.345	0.335	-	0.328	0.321	0.0507	rs2294139	Benign	BA1, BP4	
c.533-11C>G	0.542	0.59	0.473	0.503	0.619	0.461	0.511	0.589	0.559	0.272	rs1736088	Benign	BA1, BP4	
c.584G>A	-	-	-	-	0.00000915	-	-	0.0000705	0.0000127	0.00362	rs774859450	VUS	PM2, PP3	
c.676+32G>A	0.00126	-	0.000141	-	0.0000475	-	0.000071	0.000262	0.000153	0.00362	rs376744805	Benign	BS1, BS2, BP4	
c.676+49G>A	0.247	0.269	0.463	0.327	0.354	0.328	0.376	0.356	0.348	0.362	rs2294138	Benign	BA1, BP4	
c.677-42G>T	0.224	0.32	0.000655	0.178	0.262	0.12	0.143	0.228	0.2	0.112	rs1692817	Benign	BA1, BP4	
c.677-30C>T	0.00499	0.0243	-	0.00685	0.0329	0.0163	0.00263	0.0266	0.0199	0.0145	rs147685738	Benign	BS1, BS2, BP4	
c.704G>A	0.136	0.00268	0.0000544	-	0.000941	0.00762	0.00049	0.00636	0.0106	0.00362	p.Ser235Asn	Benign	BA1, BP4	
c.737A>C	0.00861	0.000298	-	0.0000924	0.00174	0.00347	0.0000653	0.00293	0.00192	0.00362	rs114308907	Benign	PP3, BS1, BS2, BP6	
c.923-36G>T	0.0039	0.0561	0.000113	0.0164	0.0266	0.0167	0.0232	0.0319	0.0218	0.0435	rs142249463	Benign	BA1, BP4	
c.949G>A	0.000123	0.000893	0.0238	0.0000924	0.000123	0.000694	0.000784	0.00147	0.00207	0.00362	rs79487342	Benign	BS1, BS2, BP4	
c.1001A>C	-	-	0.0327	0.0114	0.000501	0.0000578	0.0015	0.00147	0.00383	0.00362	rs117613666	Benign	BS1, BS2, BP4, BP6	
c.*40C>G	0.111	0.315	0.0006	0.177	0.261	0.114	0.146	0.223	0.192	0.199	rs709821	Benign	BA1, BP4	

Green: AF>0.05; red: AF<0.0001; bold: AF of total gnomAD populations; VUS: Uncertain Significance; PM2: absent from control databanks; BA1: allele frequency is greater than 5%; PP3: multiple lines of computational evidence support a deleterious effect; BP4: impact on gene in computational analysis, BP6: in recently reports variant as benign; BP7: a silent variant; BS1: allele frequency is greater than expected for disorder. The abbreviations is according to ACMG guideline (18).

Table 5. The alternate allele frequencies of *CTSL* gene variants in Turkish and other populations and their clinical definitions according to ACMG classification (18).

Variant Description	Allele Frequencies in gnomAD data set, n (allele number)										In-House Data Set			Position of the variant on the protein	ACMG Definition	ACMG Verdict Rules
	African, n=712	Ashkenazi Jewish, n=4158	East Asian, n=1746	European (Finnish), n=3116	European (Non-Finnish), n=17568	Latino, n=11012	South Asian, n=10288	Other, n=1552	Total, n=50152	MGeome, n=276	dbSNP ID					
c.-10-33C>G	0.0629	0.075	0.0000544	0.0265	0.0414	0.0302	0.0225	0.0509	0.0362	0.00362	rs10123692	Benign	BA1, BP4			
c.5A>C	0.00123	0.000695	-	0.00115	0.00702	0.00543	0.000719	0.00391	0.00431	0.00362	rs112682750	Likely Benign	BS1, BP4			
c.126+11C>T	0.000246	0.00179	-	0.00129	0.00376	0.00139	-	0.00179	0.00213	0.00362	rs184253842	Likely Benign	BS1, BP4			
c.126+19G>C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.00362	novel	VUS	PM2, BP4			
c.126+31C>T	0.552	0.508	0.345	0.431	0.451	0.412	0.455	0.436	0.445	0.435	rs2274611	Benign	BA1, BP4			
c.402G>A	0.00796	0.0207	0.000109	0.0594	0.0509	0.0278	0.0337	0.0369	0.0383	0.0290	rs11541204	Benign	BA1, BP4, BP7			
c.933C>T	-	-	0.000598	-	0.0000264	0.0000289	0.0000327	-	0.0000636	0.00362	rs138353727	Likely Benign	BS1, BP4, BP7			
c.*11G>C	0.000124	-	-	0.0000463	0.00103	0.0000871	0.0000656	0.000328	0.000507	0.00362	rs370032344	Likely Benign	BS1, BP4			

Green: AF>0.05; red: AF<0.0001; bold: AF of total gnomAD populations; VUS: Uncertain Significance; PM2: absent from control databanks; BA1: allele frequency is greater than 5%; PP3: multiple lines of computational evidence support a deleterious effect; BP4: impact on gene in computational analysis, BP6: in recently reports variant as benign; BP7: a silent variant; BS1: allele frequency is greater than expected for disorder. The abbreviations is according to ACMG guideline (18).

DISCUSSION

For the first time, in-house whole-exome data set of 138 unrelated individuals were analysed in this preliminary study to reflect the allele frequencies of exonic and flanking intronic variants in *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB*, and *CTSL* gene in a group of unrelated non-anonymous individuals from Turkey. SARS-CoV/ CoV-2 coronaviruses utilize the proteins encoded by these genes as entry machinery into the host cell. The tissues and organs such as lung, small intestine, liver, kidney, minor salivary glands, and heart in which these genes are expressed are the regions most affected by the coronaviruses infection and the gene variants were claimed to be associated with gene expression levels (14-16).

To systematically investigate the candidate functional coding variants in *ACE2* and allele frequency differences among populations, Cao and colleagues have analysed the 1700 variants in ChinaMAP (China Metabolic Analytics Project) and public 1KGP (1000 Genomes Project), gnomAD and TopMed databases (15). In this study 32 of 62 variants of *ACE2* were identified to be potentially affecting the amino acid sequences. However, their results demonstrated that there was no natural variant for coronavirus S-protein binding in different populations except the Gln300X variant of *ACE2* identified in the ChinaMAP (15). In previous studies, the lysine 31, tyrosine 41 and 82-84 residues in alpha-helix 1 and 353-357 residues in beta5 region of *ACE2* were shown to be important for binding to the spike protein of SARS-CoV-1 (19) and several variants, including Met383Thr, Pro389His, Asp427Tyr and His505Arg variants of *ACE2* were reported to slightly inhibit the interaction with the spike protein (14,19). Among these variants only His505Arg was identified in our study. The allele frequency of His505Arg variant as an interaction-inhibitor variant in different populations was very low or absent compared to our population (allele frequency, 0.00362 in MGexome; Table 2) (14). In addition, the novel missense variant (Leu120Pro) was identified in one individual. On the other hand, Lys26Arg, Ile468Val, Ala627Val, Asn638Ser, Ser692Pro, Asn720Asp, and Leu731Ile/Leu731Phe variants that were termed as hotspot regions in different population data sets (16) were not shown in our group of the Turkish population (Table 2). Interestingly, the c.439+4G>A variant (rs2285666), which has the highest allele frequency among 62 variants identified in the study of Cao et al. (China-MAP and Han China South populations, 0.556 and 0.557, respectively) (15) compared to others (African, 0.211; Ashkenazi Jewish, 0.258; East Asian, 0.547; European, 0.191; Finnish, 0.2; Latino, 0.394; South Asian; 0.453) has been shown to exhibit much higher allele frequency when compared to the Turkish population group (0.174) (Table 2). The comparative genetic analyses in previous studies (14-16) suggest that *ACE2* variants may play important roles in susceptibilities to COVID-19 and its associated cardiovascular conditions by altering the Renin-Angiotensin pathway.

In conclusion, we have explored possible genetic variants impacting the severity of COVID-19, focusing on four genes involved in viral entry machinery in a group of the Turkish population. Finally, these variants may contribute to the transmissibility of SARS-CoV-2 infection. In future studies, the variant analysis needs to be searched in expanded study groups and the functional studies are required to elucidate the roles of these variants and their interactions in individual treatments in the SARS-CoV-2 infection.

REFERENCES / KAYNAKLAR

1. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003; 348(20): 1986-94.
2. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med.* 2004; 10(12 Suppl): S88-97.
3. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1814-20.

4. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 769-77.
5. Li W, Greenough TC, Moore MJ, Vasilieva N, Somasundaran M, Sullivan JL, et al. Efficient replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mouse cells is limited by murine angiotensin-converting enzyme 2. *J Virol*. 2004; 78(20): 11429-33.
6. Li KK, Yip CW, Hon CC, Lam CY, Zeng F, Leung FC. Characterisation of animal angiotensin-converting enzyme 2 receptors and use of pseudotyped virus to correlate receptor binding with susceptibility of SARS-CoV infection. *Hong Kong Med J*. 2012; 18(3): 35-8.
7. Hou Y, Peng C, Yu M, Li Y, Han Z, Li F, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) proteins of different bat species confer variable susceptibility to SARS-CoV entry. *Arch Virol*. 2010; 155(10): 1563-9.
8. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965): 450-4.
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271-80.
10. Simmons G, Gosalia DN, Rennekamp AJ, Reeves JD, Diamond SL, Bates P. Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(33): 11876-81.
11. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol*. 2010; 84(24): 12658-64.
12. Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, Zhao J, Perlman S, Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol*. 2011; 85(2): 873-82.
13. Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol*. 2012; 86(12): 6537-45.
14. Darbani B. The Expression and Polymorphism of Entry Machinery for COVID-19 in Human: Juxtaposing Population Groups, Gender, and Different Tissues. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(10): 3433. doi:10.3390/ijerph17103433
15. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020; 6: 11. doi: 10.1038/s41421-020-0147-1
16. Hou Y, Zhao J, Martin W, Kallianpur A, Chung MK, Jehi L, et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. Version 2. *BMC Med*. 2020; 18(1): 216. doi: 10.1186/s12916-020-01673-z
17. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(11): 10087-98.
18. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405-24.
19. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005; 24(8): 1634-43.

8. BÖLÜM / CHAPTER 8

COVID-19 Küresel Salgınında Virüs Spesifik Koruyucu Serum İmmünoglobulin G Antikor Taraması: Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deneyimi

Virus Specific Serum Immunoglobulin G Antibody Screening in COVID-19 Pandemia: Experience of Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine

Fatma Betül Öktelek¹ , Vuslat Yılmaz² , Şenol Işıldak² , Metin Yusuf Gelmez¹ , Nilgün Akdeniz¹ , Günnur Deniz¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-posta: gdeniz@istanbul.edu.tr

ORCID: F.B.Ö. 0000-0002-7994-5618; V.Y. 0000-0002-4809-2966; Ş.I. 0000-0002-2043-336X; M.Y.G. 0000-0002-5279-0855;

N.A. 0000-0002-6208-3193; G.D. 0000-0002-0721-6213

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda, COVID-19 küresel salgınında, aynı işyerinde çalışan kişilerdeki SARS-CoV-2 virüs spesifik antikor üretimi değerlendirildi ve asemptomatik bireylerde de koruyucu bağışık yanıtın gelişip gelişmeyeceği sorusuna cevap arandı.

Gereç ve Yöntem: Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitü (DETAE) personeli için virüs- spesifik immünoglobulin G (IgG) antikorlarının tespitine yönelik bir tarama gerçekleştirildi. Antikor varlığı, donörlerin serum örneklerinde, EUROIMMUN anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG kiti ile ELISA yöntemi kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan asemptomatik 77 gönüllü personelin 7'sinde SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen IgG tipi antikor saptanırken, bir kişinin antikor sonucu sınırdan olarak değerlendirildi. Antikor pozitifliği saptanan bireylerin 6'sı kadın 1'i erkek idi. Tüm personel arasında dört kişiye temas/öykü hikayesi bulunmaktaydı. Antikor pozitif olgulardan 1 ay sonra tekrar alınan serum örneklerinde de antikor düzeyinin zamana bağlı değişimi değerlendirildi. Farklı zamanlarda alınan serumlardaki antikor düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulunmadı.

Sonuç: Verilerimiz, asemptomatik bireylerde de virüs-spesifik antikor pozitifliği saptanmasının mümkün olabileceğini ve bunun da başarılı bir bağışıklık yanıtın göstergesi olduğunu desteklemektedir. Hastalığı geçirdiği bilinen ve immün plazma vericisi olmayan olgularda da antikor taramasının yapılması toplumsal bağışıklığın değerlendirilmesi bakımından da önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anti-SARS-CoV-2, ELISA, COVID-19, IgG Antikor

ABSTRACT

Aim: We aimed to evaluate the virus-specific antibody response in the global pandemic of the SARS-CoV-2 virus, and to find out whether those who remain asymptomatic during the pandemic may develop a protective immune response or not.

Material and Methods: All Aziz Sancar Experimental Medicine Research Institute (DETAE) staff were included in the study. The presence of antibodies was determined in serum samples of donors using the ELISA method with the EUROIMMUN anti-SARS-CoV-2 ELISA immunoglobulin G (IgG) kit.

Results: Seven of 77 asymptomatic volunteers included in the study were positive for the SARS-CoV-2 virus specific antibody. One donor's antibody result was considered to be borderline. Six of the donors with positive antibodies were females. Among all the staff, four people had a contact history of COVID-19. In serum samples taken 1 month after antibody positive cases, the time-dependent change of the antibody level was evaluated. There was no statistical difference between antibody levels in serum taken at different times.

Conclusion: Virus-specific antibody detection may also be possible in an asymptomatic individual and an indicator of successful immune response. Antibody screening will also be important in the evaluation of social immunity in patients who are known to have the disease and who were not immune plasma donors.

Keywords: Anti-SARS-CoV-2, ELISA, COVID-19, IgG Antibody

EXTENDED ABSTRACT

SARS-CoV-2 appears to be more contagious when compared to the severe acute respiratory syndrome coronavirus. Also, patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) show a variety of clinical symptoms from those observed in SARS-CoV-2 patients. We aimed to evaluate the virus-specific antibody response in the global pandemic of the SARS-CoV-2 virus, and to find out whether those who remain asymptomatic during the pandemic may develop a protective immune response or not.

To assess SARS-CoV-2 seroprevalence in the population of Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine (DETAE) staff and to assess longitudinal changes in SARS-CoV-2 specific S1 IgG levels within the first month, 10 mL of peripheral blood samples were taken from individuals (n = 77). Blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes and the serum samples were portioned and stored at -20°C until the day of the study. The presence of antibodies was determined in serum samples of donors using the ELISA method with the EUROIMMUN anti-SARS-CoV-2 ELISA immunoglobulin G (IgG) kit. The ratio/index value for the results was calculated (serum OD / calibrator OD). Serum samples were evaluated, and the ratio was considered negative if < 0.8 , borderline if $\geq 0.8 - < 1.1$ and positive if ≥ 1.1 . The significance of the antibody change one month later was calculated by paired t-test.

Seven of 77 asymptomatic volunteers included in the study were IgG positive for the SARS-CoV-2 virus specific antibody. One donor's IgG level was considered to be borderline. Six of the donors with positive antibodies were females. Among all the staff, four people had a contact history of COVID-19. In serum samples taken 1 month after IgG positive cases, the time-dependent change of the antibody level was evaluated. There was no statistical difference between antibody levels in serum taken at different times. According to our findings, the rate of people who had the disease asymptotically was found to be 6.85%. This ratio of IgG is showing that in our population social immunity is still low.

Profiling the antibody response during SARS-CoV-2 infection can help us better understand the viral-host interaction and the immunopathological mechanisms of the disease. Virus-specific antibody detection may also be possible in an asymptomatic individual and an indicator of successful immune response. Antibody screening will also be important in the evaluation of social immunity in patients who are known to have the disease and who were not immune plasma donors.

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), 2019 yılının sonunda Çin'de ortaya çıkmış olup hızla gelişerek dünya genelinde küresel salgına neden olmuştur. SARS-CoV-2'nin neden olduğu yeni koronavirüs hastalığının (COVID-19) klinik semptomları oldukça değişkenlik göstermekle birlikte hafif semptomdan şiddetli pnömoniye, solunum sıkıntısı sendromuna veya ölüme neden olabilmektedir (1). Birçok kişinin virüsü herhangi bir semptom göstermeden taşıyabildiği de belirlenmiştir (2).

Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2, bütün diğer virüsler gibi hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanarak hücre içine alınır. SARS-CoV-2'nin epitel hücresindeki reseptörü Anjiotensin Converting Enzim-2 (ACE2) iken lenfositlerde hem ACE2 hem de CD147'dir. Virüs genomunun konak hücresindeki replikasyonu ve virüs nükleokapsitinde yer alan spike (S), zarf (envelop, E) ve matris (M) proteinlerinin yapılmasından sonra virüs hücreden dışarı çıkar. Hücre içinde miktarı artan virüsün bir kısmı epitel hücresini patlatarak lizise uğratar ve epitel bariyerin bozulmasına sebep olur (3). Bu sırada dendritik hücreler (DH) virüs antijenlerini alıp CD4⁺ yardımcı T hücrelerine sunar ve CD4⁺ T hücreleri de makrofajları aktif hale getirebilir veya B hücresine yardım ederek virüse spesifik antikor yapımına (IgG ve IgA) sebep olabilir. Yine eş zamanlı olarak DH'ler, CD8⁺ sitotoksik T hücrelerine de bu antijenleri sunabilir. Böylece CD8⁺ T hücreleri, enfekte epitel hücre yüzeyindeki virüs antijenlerini tanıyıp enfekte epiteli ortadan kaldıracaktır. Hastalığı atlatan kişiler arasında diğer tüm virüslere karşı standart olarak verilen ideal immün yanıt sayesinde hastalıkla başa çıkabilmektedirler (4).

İmmünoglobulinler (Ig) kan, mukoza ve çeşitli vücut sıvılarında bulunan glikoprotein yapıda moleküllerdir. Mikroorganizmaların nötralizasyonunda, kompleman sisteminin aktivasyonunda, etkin fagositozda ve antikora bağlı hücrel sitotoksikite de görevlidirler. Yapısal olarak antijen bağlayıcı parça (Fab) ve kristalize parça (Fc) kısımlarından oluşan antikor molekülü, Fab kısmı ile antijenik moleküle yüksek afinite ile bağlanabilmektedir.

M, D, G, A ve E olmak üzere beş farklı izotipte bulunan Ig moleküllerinden IgM, naif B lenfositler yüzeyindeki B hücre reseptörü olarak görev alır ve aynı zamanda antijene karşı üretilen ilk antikordur. IgM kompleman sisteminin aktive edebilir, kan ve hücre dışı sıvıda en çok bulunan izotiptir. IgD, B lenfosit yüzeyinde yer alır ve sinyal iletiminde rol oynar. IgG patojenlerin kolayca fagosite edilebilmesi için etkili bir şekilde opsonizasyon sağlar. IgG, enfeksiyon veya aşılardan sonra uzun süreli bağışıklıktan sorumludur. IgG antikorları, bir enfeksiyon sonrasında yıllarca varlığını sürdürebilir, ancak aktif bir enfeksiyonu göstermek için belirteç olarak genellikle kullanılmaz (5). IgG pozitifliği kişinin hastalığı geçirdiğini göstermekle birlikte iki hafta ara ile artan IgG düzeyi akut enfeksiyonu da gösterebilir.

IgA barsak ve solunum yolları mukus salgılarında ve epitel yüzeyinde bulunur ve opsonizasyon etkisi düşük bir Ig tipidir. IgE antikorları kanda veya hücre dışı sıvılarda çok düşük seviyelerde bulunur. Mast hücreleri üzerindeki reseptöre yüksek aviditeyle bağlanırlar ve bu bağlanma sonucunda mast hücreleri kimyasal mediyatörleri serbest bırakır ve öksürük, hışırtı, kusma gibi reaksiyonları indükler (6).

COVID-19 semptomlarının başlamasıyla birlikte IgM, semptomların ilerlemesiyle birlikte de IgG tipinde koruyucu antikorlar meydana gelmektedir. Serumda antikorların saptanması, kişinin asemptomatik, atipik veya hafif enfeksiyonu hakkında bilgi vermektedir. Çoğu zaman bu kişilerde nazofaringeal sürüntüde SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilemediğinden, virüs antijenine karşı geliştirilen spesifik antikorların tespit edilmesi enfeksiyonun yaygınlığının tespiti için önemlidir (7).

Çalışmamızda Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitü (DETAE) personeline, anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG) kiti kullanılarak virüs spesifik antikor varlığına yönelik bir tarama yapılmış, aynı ortamda çalışan kişilerin küresel salgın döneminde immün bağışık olup olmadıklarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem Bilgileri

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar DETAE çalışanları dahil edildi. Bireylerden (n=77) 10 mL periferik kan örneği alındı. Kan örnekleri 3000 rpm de 5 dk santrifüj edildi ve elde edilen serum porsiyonlanarak çalışmanın yapılacağı güne kadar -20°C'de saklandı. Çalışma için yerel etik kurul onayı (İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu, 11/05/2020-81367) alındı ve çalışmaya dahil olan gönüllüler 'bilgilendirilmiş gönüllü onam formu'nu okuyarak imzaladı.

Serum IgG tipi antikor tayini

Elde edilen serum örneklerinde anti-SARS-CoV-2'ye spesifik IgG antikorunun varlığı, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile değerlendirildi. Geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısını desteklemek için, serumda SARS-CoV-2'ye karşı gelişen IgG sınıfı immünoglobulinlerin varlığı semi-kantitatif olarak belirlendi.

Kullanılan EUROIMMUN anti-SARS-CoV-2 kitinde (Medizinische Labordiagnostika AG, Almanya) SARS-CoV-2'nin rekombinant yapısal proteini S1 domaini ile kaplı 96 kuyucuklu mikropalaklar kullanıldı (Lot: E200429AG, Son kul. tarihi: 28.10.20). Çalışmaya başlamadan önce serumların ve kitin oda ısısına gelmesi sağlandı. Serumlar, kitin içindeki örnek tamponu ile 1:101 oranında sulandırıldı. Protokole göre kuyulara kalibratör, pozitif ve negatif kontroller ile sulandırılmış serum örnekleri eklendi, ardından +37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyular boşaltılarak yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı. Kuyuların her birine enzim konjugat (peroksidaz işaretli anti-human IgG) eklendi ve kuyuların ışık almaması sağlanarak, +37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Kuyular boşaltılarak üç kez yıkama tamponu ile yıkandı ve kromojen/substrat çözeltisi eklendi. Karanlıkta ve oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. Kuyulara yıkama yapılmadan stop solüsyonu eklendi. Renk yoğunluğunun fotometrik ölçümü (optik dansite/OD), 450 nm dalga boyunda (referans dalga boyu, 620 nm-650 nm) spektrofotometre cihazı ile (EL_x800, Bio-tek Instruments, INC.) gerçekleştirildi. Ölçümden önce, çözeltinin homojen bir şekilde dağılmasını sağlamak için mikropalak hafifçe karıştırıldı.

Sonuçlar için oran/indeks değeri hesaplandı (serum OD / kalibratör OD). Elde edilen oran, <0,8 ise negatif, ≥0,8 - <1,1 ise sınır ve ≥1,1 ise pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Antikoru pozitif çıkan olgularda bir ay sonraki değişimin anlamlı olup olmadığı paired t- testi ile değerlendirildi. Analizler ve grafik GraphPad Prism 5 programı kullanılarak yapıldı.

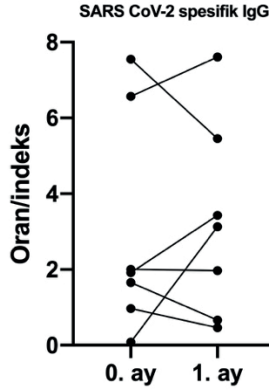
BULGULAR

Çalışmaya katılan donörlerin cinsiyet ve yaş ortalaması, ateş, öksürük, diare, koku-tat kaybı ve ek hastalık bilgileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Test sonucu pozitif çıkan kişilerin verileri detaylı olarak Tablo 2'de belirtilmiştir.

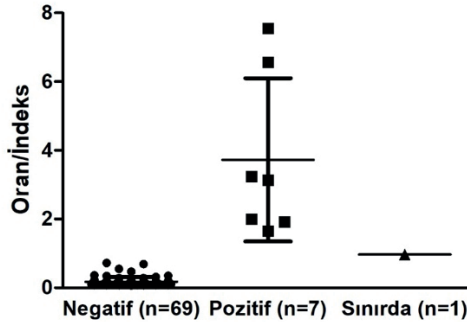
Çalışmada IgG antikor sonucu pozitif ve sınırdaki olarak saptanan personelin (n=7, antikor pozitif olan bir personelin serum örneğine ulaşım sağlanamamıştır, bu nedenle birinci ay antikor seviyesine bakılamamıştır) bir ay sonra alınan serum örneklerinde antikor seviyeleri tekrar edilmiştir. Yapılan değerlendirmede, 2 donörde antikor düzeyinin düştüğü, 2 donörde arttığı ve 1 donörde de belirgin bir fark olmadığı gözlenmiştir. Sınırdaki değer olduğu belirtilen donörün (CVD-42) 1 ay sonraki serum örneğinde antikor varlığı tespit edilmemiştir. Ancak kişi Kasım 2019'da (henüz Türkiye de COVID-19 vakası görülmemiş iken) şiddetli grip geçirdiğini belirtmiştir.

Çalışmaya alınan 77 olgudan temas öyküsü olan 4 kişi dışında, toplamda 73 kişide sadece 5 kişide antikor pozitifliği saptanmıştır. Hastalığı herhangi bir klinik belirti göstermeden asemptomatik olarak geçiren kişilerin oranı %6,85 olarak bulunmuştur.

Farklı zamanlarda alınan serumlarda, antikor düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (Şekil 1). Çalışmaya dahil edilen tüm personelin oran/indeks değeri hesaplanarak, serum OD/kalibratör OD değerleri grafiğe aktarılmıştır (Şekil 2).



Şekil 1. Antikor pozitifliği (6 olgu) ve sınırdaki pozitiflik (bir olgu) saptanan SARS-CoV-2 spesifik IgG düzeylerinin zamana bağlı değişimi



Şekil 2. Çalışmaya katılan tüm personelin ELISA IgG serum OD/kalibratör OD sonuçları OD: optik dansite

TARTIŞMA

Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) üzerinde yapılan çalışmalar, semptom başladıktan 2 hafta sonra hastaların %80-100'ünde virüse özgü antikorların tespit edilebilir olduğunu göstermiştir (8).

Seroprevalans çalışmaları, yakın zamanda veya geçmişte enfeksiyon geçirmiş kişilerin oranı ile ilgili bilgi sağlayabilmektedir. Enfeksiyon prevalansının izlenmesinin (semptomların geçmişi ne olursa olsun), hastane personeli arasındaki maruziyet düzeyini değerlendirmek ve yüksek riskli bölümleri belirlemek için yararlı olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, sağlık çalışanları arasında geçmiş enfeksiyon bilgisi, gereksiz karantinalardan kaçınmak ve sağlık kaynaklarının planlaması için de faydalı olabileceği öngörülmektedir.

IgG tipi antikor pozitifliği hastalığın geçirildiğini göstermekle birlikte iki hafta ara ile artan IgG düzeyi akut enfeksiyonu da gösterebilir. Bu nedenle kişinin hastalığı başkalarına bulaştırma ihtimali söz konusudur. Bu durumda, kişinin virüsü yayma ihtimalini en aza indirmek için toplumdan en az 14 gün izole kalması önerilmektedir (9).

Çalışmamızda sadece SARS-CoV-2 virüsünün S proteinine özgü IgG düzeyleri analiz edilmiş olup virüsün zarf ve nükleokapsid bölgelerine karşı oluşan antikor yanıtları analiz edilmemiştir. Güncel çalışmalar SARS-CoV-2'ye karşı primer yanıtların IgG ve IgM tipinde olsa da, mukozal ve sistemik IgA tipi antikorların da hastalığın patogeneğinde önemli rolü olabileceğini göstermektedir (10). Çalışmamızda temas/öykü hikayesi olan 4 gönüllüden sadece 2'sinde IgG tipinde antikor saptanırken iki kişi antikor negatif olarak bulunmuştur. Temas/öykü hikayesi olup IgG tipi antikor düzeyi negatif saptanan kişilerde diğer virüs belirteçlerine özgü IgG tiplerinin ve IgA antikor düzeylerinin analiz edilmesi prevalans çalışmalarında daha kesin veriler elde edilmesini sağlayacaktır.

SARS-CoV-2 prevalansını belirlemeye yönelik çalışmalardaki veriler farklı olmakla birlikte, Havers ve ark. geniş olgu gruplarında yaptıkları çalışmada San Francisco'da anti-SARS-CoV-2 IgG pozitifliğinin %1 olarak, New York'da ise %6,9 olarak saptamışlardır. A.B.D. Hastalık ve Korunma Merkezi (CDC)'nin A.B.D. deki 10 eyalette yaptığı prevalans çalışmasında, dağılımları %1,1-6,9 arasında (Connecticut'ta %4,9, Utah'da %2,2, Louisiana'da %5,8) saptamıştır (11). Çalışmamızda hastalığı asemptomatik olarak geçiren kişilerin oranı benzer şekilde %6,85 olarak belirlenmiştir.

Elde edilen bu veriler salgının başlarında hastalığı asemptomatik olarak geçiren kişi sayısının fazla olduğunu öne süren görüşlerin doğru olmadığını, toplumsal bağışıklığın hala çok düşük olduğunu göstermektedir. Özellikle asemptomatik enfeksiyon oranını ortaya çıkarmak ve morbidite/mortalite hakkında tahminler elde etmek için serolojik analizlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca bu tür analizler aşı denemelerinin sonuçlarının değerlendirilmesi ve terapötik antikorların geliştirilmesi için de yol göstericidir (12).

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) tabanlı viral RNA tespiti hastalığın tanısında önem arz etmekte ve SARS-CoV2 enfeksiyonunu etkili bir şekilde doğrulamaktadır. Verilerimiz ise, asemptomatik bireylerde de SARS-CoV-2 virüsüne spesifik antikor saptanmasının önemli olabileceğini göstermektedir. Küresel salgın sırasında hastalık semptomlarının görülmemesi başarılı bir immün yanıt gelişebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu kişilerin sayısının oldukça az olacağı aşıkardır. Hastalığı geçirdiği bilinen ve immün plazma vericisi olmayan olgularda da antikor taraması yapılması toplumsal bağışıklığın değerlendirilmesi bakımından önemli olacaktır.

Teşekkür

Çalışmaya gönüllü katılan Aziz Sancar DETAE çalışanlarına ve anti-SARS-CoV-2 kitlerini sağlayan EUROIMMUN, Türkiye firmasına çok teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. 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(18): 1708-20.
2. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(10): 2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
3. Juno JA, Tan HX, Lee WS, Reynaldi A, Kelly HG, Wragg K, et al. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26(9): 1428-34.
4. Zhang N, Bevan MJ. CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity.* 2011; 35(2): 161-8.
5. Wang X, Mathieu M, Brezski RJ. IgG Fc engineering to modulate antibody effector functions. *Protein Cell.* 2018; 9(1): 63-73.
6. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2Suppl 2): S73-80.
7. Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet.* 2020; 395(10230): 1101-2.
8. Meyer B, Drosten C, Muller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res.* 2014; 194: 175-83.
9. Jacofsky D, Jacofsky EM, Jacofsky M. Understanding Antibody Testing for COVID-19. *J Arthroplasty.* 2020; 35(7S): S74-S81.
10. Yu HQ, Sun BQ, Fang ZF, Zhao JC, Liu XY, Li YM, et al. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2020 Aug; 56(2): 2001526. doi: 10.1183/13993003.01526-2020
11. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4130
12. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2020; 58 (6): e00512-20. doi: 10.1128/JCM.00512-20

9. BÖLÜM / CHAPTER 9

Women's Health and COVID-19

Kadın Sağlığı ve COVID-19

Zeynep Ece Utkan Korun¹ , Erkut Attar¹ 

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Yeditepe University Medical School, Istanbul, Turkey
e-mail: dreattar@gmail.com
ORCID: Z.E.U.K. 0000-0002-1595-569X; E.A. 0000-0002-8459-2538

ABSTRACT

COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, has spread rapidly all over the world, causing considerable mortality and morbidity. It has become a pandemic with a total of 15.000.000 cases and 620.000 deaths worldwide as of July 2020. In this period, guidelines have been created in gynecology, as in many other areas, to ensure safe access to health services and to use resources responsibly. During the outbreak, digital technologies have become surrogates of in-person visits in certain situations. In this review, suggestions to guide the gynecological practice during COVID-19 pandemic are summarized. Triage is mandatory for all patients admitted to the gynecology outpatient clinic. Patients can be counseled through teleconference about contraception, urogynecological problems, or postoperative follow-up in certain situations. In emergency situations, all patients with stable vital signs should be screened for COVID-19 initially. When the intervention cannot be postponed until the test results, it should be managed assuming the test is positive. Situations, where a face-to-face meeting is critical in ensuring accurate diagnosis and treatment, continue inevitably. It is imperative to continue preventive measures until an effective treatment or vaccine against COVID-19 is found. The fight against the pandemic can be efficient only if the guidelines can be dynamically adapted based on ever-increasing new data.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, gynecology, gynecologic surgery

ÖZ

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19, tüm dünyada hızla yayılarak önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olmuştur. 2020 yılı Temmuz ayı itibarıyla, dünya çapında toplam 15.000.000 vaka ve 620.000 ölüm bildirilmiş ve küresel salgın halini almıştır. Bu dönemde, diğer birçok alanda olduğu gibi jinekolojide de sağlık hizmetlerine güvenli erişim sağlamak ve kaynakları doğru kullanmak için rehberler oluşturulmuştur. Salgın sırasında, dijital teknolojiler belli noktalarda yüz yüze görüşmenin yerini almaktadır. Bu derlemede, COVID-19 salgını sırasında jinekolojik uygulamaya rehberlik edecek öneriler özetlenmiştir. Jinekoloji polikliniğine ayaktan başvuran tüm hastalar için triyaj yapılması zorunludur. Hastalara kontrasepsiyon, ürojinekolojik sorunlar ya da belirli durumlarda postoperatif dönemdeki takipler hakkında telekonferans yoluyla bilgi verilebilir. Acil durumlarda, vital bulguları stabil olan tüm hastalara öncelikle COVID-19 taraması yapılmalıdır. COVID-19 tarama testi sonuçlanana kadar müdahalenin ertelenmediği durumlarda, COVID-19 tarama testinin pozitif olduğu varsayılarak işlem yapılmalıdır. Doğru teşhis ve tedavinin sağlanmasında yüz yüze görüşmenin kritik olduğu durumlar kaçınılmaz olarak devam etmektedir. COVID-19'a karşı etkili bir tedavi ya da aşı bulunana kadar önleyici tedbirlere devam etmek zorunludur. Küresel salgına karşı mücadele, ancak rehberlerin elde edilen verilere göre dinamik olarak düzenlenmesi durumunda başarılı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, jinekoloji, jinekolojik cerrahi

INTRODUCTION

COVID-19, caused by the new type of coronavirus, SARS-CoV-2, emerging in China in December 2019, has become a pandemic with a total of 16800000 cases and 660000 deaths worldwide as of July 2020. In our country, 228900 cases and 5600 deaths were reported in the same period (1). The rapidly increasing number of cases has required the urgent development of new strategies for easy access to health services and the efficient use of resources. Gynecological counseling and management practices for women have also been affected in this period, and the focus of the scientific community has shifted to produce diagnosis and treatment guidelines that prioritize the safety of both women and health professionals.

Triage is mandatory for all patients admitted to the gynecology outpatient clinic. Patients with symptoms such as fever, cough, or contact history should be referred to the COVID-19 clinic initially. For this purpose, before the patient enters the outpatient clinic, COVID-19 symptoms should be questioned in terms of travel and contact history, and fever should be measured. In-person visits of patients with a suspected or definitive diagnosis of COVID-19 should be postponed until the patient is free of COVID-19 (2). Patients can be counseled through teleconferencing or videoconferencing where available.

Clearly, contraception can be consulted through teleconference. New users can be counseled, medical eligibility criteria can be screened, and some side effects can be managed without in-person contact (3). There is evidence that patients without risk factors can continue with the contraceptive method they are familiar with (4). Removal of long-acting contraceptive methods such as intrauterine devices or implants may have coincided with the pandemic period. Current evidence suggests that the risk of pregnancy while using a long-acting contraceptive method for more than 1 to 2 years after the expiration date remains extremely low (4). In a systematic review, the pooled pregnancy rate for the levonorgestrel intrauterine device was found to be 0.02 per 100 person-years in year 7. For copper IUD, it was 0.0 per 100 person-years in year 12 (5). These data indicate that the removal of a long-acting method can be extended for a while during the pandemic period.

The use of hormonal methods has become controversial as the new type of coronavirus is associated with hypercoagulopathy (6). Venous thromboembolism related to contraception use is rare in young women without risk factors (4). Combined oral contraceptive therapy can be continued in COVID-19 negative women who are not prone to thrombophilia. Also, there is insufficient evidence to support quitting hormone therapy for peri and postmenopausal women who are COVID-19 negative. However, in COVID-19 positive women, some recent reports recommend the use of hormonal methods, based on the clinical presentation. According to current data, pharmacological interactions between available hormonal contraceptive methods and promising COVID-19 therapies are negligible (4). Therefore, women with mild COVID-19 symptoms may continue hormone therapy, if needed. These patients may be offered low-molecular-weight heparin (LMWH) at prophylactic doses. On the other hand, for women with confirmed COVID-19 who meet the criteria for hospitalization, systemic hormone therapy should be withdrawn. In this case, LMWH administration at therapeutic doses should be considered. If it is not possible to discontinue hormonal preparations, transdermal estrogen, progesterone only pills or vaginal estrogen preparations should be preferred (3-6). When these patients are fully recovered and actively mobilized, they can return to the pre-COVID treatment regimen (6).

Another controversial issue is the cessation of assisted reproductive treatments during the outbreak. At the beginning of the pandemic, American Society for Reproductive Medicine (ASRM) recommend-

ed to cancel new, non-urgent treatment cycles and embryo transfers immediately (8). However, it seems like the SARS-CoV-2 virus spread is yet to be over and, assisted reproductive treatments should be rearranged following local regulations. Fertility preservation, advanced maternal age, and diminished ovarian reserve are considered as urgent indications. Stimulation and cryopreservation are recommended for these patients (9). European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) stated that the risk of any viral contamination in gametes and embryos in the laboratory would be minimal because of repeated washing steps for culture and freezing protocols (10).

Urogynecological problems can be evaluated without in-person contact in some cases. Uncomplicated urinary tract infections can be treated with empirical antibiotic therapy through teleconference (11). Prior culture results can be used to guide empiric therapy (12,13). If complicated urinary tract infection is suspected, initiation of broad-spectrum antibiotic therapy may be recommended. When the symptoms are severe or there is a lack of response to oral antibiotics, the patient should be admitted to hospital (14,15). Providers should keep in mind that COVID-19 may present with some atypical symptoms along with fever (11).

Stress, urge, or mixed urinary incontinence can be discussed and treated through teleconference. Patients can perform behavioral interventions, including bladder training, yoga, and Kegel exercises, without leaving home (16). Patients using pessary should be supported to remove, clean, and reinsert it (17). On the other hand, studies show that complications such as vaginal bleeding or erosion, and fistula formation are quite rare, even when the pessary remains in place for 6 to 24 months (18,19).

Evaluation of pelvic organ prolapse can be challenging without physical examination (11). It has been reported that only 10-20% of diagnosed women progressed within two years. Therefore, the treatment plan can be delayed until the end of the pandemic period (20,21). Weight loss, reducing activities that strain the pelvic floor, smoking cessation, and avoiding constipation may improve symptoms (22).

Patients with premalignant and malignant lesions are another group that should be evaluated with precision during the COVID-19 outbreak. It is recommended that fertility-sparing surgeries continue during this period (23). Patients scheduled for conization due to cervical dysplasia can be operated on because the operation time is short and hospitalization is usually not necessary (23). In the absence of a macroscopic lesion, interventions may be postponed for a maximum of three months (24). Similarly, endometrial lesions should be evaluated by hysteroscopic examination or the simplest technique available in out-patient settings (23). If endometrial carcinoma is excluded, hormonal treatment options should consider instead of surgery (25). Adnexal mass should be evaluated with tumor markers and ultrasound exam as before the outbreak. If malignancy is concerned, surgery should be planned (25).

Treatment of malignant lesions should be planned based on the disease stage to provide the shortest hospitalization time possible (23,25). As for endometrial cancer, it is convenient to recommend to schedule surgery after a comprehensive evaluation of both tumor characteristics and risk of COVID-19, when the tumor is less aggressive (26). Postoperatively, most of the patients can be followed up through teleconference. As the evidence does not support routine follow-up in asymptomatic patients, follow up visits can be postponed until the end of the outbreak for these women (23).

Despite all these measures, in some cases, hospital admission can be inevitable. These include cases with urinary retention, acute weight loss, rectal bleeding, persistent nausea, vomiting, and abdominal pain or failure to respond to the recommended treatment. There is not enough data to predict the

risk of transmission of COVID-19 in any given hospitalized patient. It is conceivable that advanced age, immunosuppression, and diabetes mellitus can prove to be risk factors regarding morbidity and mortality of both coronavirus infection and the existing pathology (27). Since the risk of COVID-19 transmission and associated mortality is considerable even in patients without any risk factors, it would be prudent to avoid any hospital admission unless necessary.

In emergent situations, all patients with stable vital signs should be screened for COVID-19 initially. Providers should consider conservative treatments as the first option whenever possible. Whenever surgical intervention is inevitable, such as ovarian torsion, or ruptured ectopic pregnancy, available data suggest COVID-19 testing and risk assessment, depending on the degree of urgency (28). When the operation cannot be postponed until the test results, it should be managed assuming the test is positive.

In infected patients, SARS-CoV-2 can be found in the abdominal cavity and can be nebulized from body fluids during surgery (25). Although the risk of aerosol spread appears to be lower with laparotomy, there is no evidence that laparoscopic gynecological surgery increases virus spreading if personal protective equipment is used correctly (29). The presence of the virus in feces makes operations involving the intestines riskier than gynecological procedures (30). Therefore, emergency gynecological operations that carry a risk of bowel involvement should be performed by laparotomy (29). On the other hand, the advantages of laparoscopy, such as reduced morbidity, shorter hospitalization time, and faster recovery, will provide additional benefits to use hospital resources more effectively during the outbreak (31). When performing laparoscopy, suction devices, smoke evacuation filters, retrieval devices, and swabs are recommended to prevent aerosol and droplet transmission (29). Also, regardless of the preferred method, the operation should be held in a room with negative air pressure. All theatre staff must use personal protective equipment. Additionally, disposable equipment should be preferred wherever possible (2).

When the rate of spread of the virus slows down, several factors should be taken into account when re-planning elective operations. Factors such as hospital resources, local data, test capacity, access to personal protective equipment should be taken into consideration (32). It would be appropriate to compare the risk of SARS-CoV-2 infection with the morbidity caused by the existing benign pathologies on a patient basis. It may be considered to postpone surgical procedures that will require long-term hospitalization or rehabilitation in the postoperative period until an effective treatment or vaccine is found. The experience from China is that the second wave is almost inevitable (33,34). Thus, it would be rational to protect the appropriate wards for COVID-19 patients in health institutions for a while.

For patients who are COVID-19 negative after elective surgery, but infected in the postoperative period, some risk factors including advanced age, presence of comorbidity, and complexity of operation have been reported to be poor prognostic factors. These patients require intensive care unit admission more frequently than patients who have similar features and have not had surgery (35). The success of clinics in returning to the pre-COVID-19 period also depends on conducting adequate and appropriate screening and diagnostic tests (32).

All these recommendations are based on limited data and common sense. The fight against the pandemic can be efficient only if the guidelines can be dynamically adapted based on ever-increasing new data. Digital technologies have become indispensable for the maintenance of the 'new normal'. Nevertheless, situations where a face-to-face meeting is critical in ensuring accurate diagnosis and treatment continue inevitably. It is imperative to continue preventive measures until an effective treatment or vaccine against COVID-19 is found.

REFERENCES / KAYNAKLAR

1. World Health Organization Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [cited 2020 Jul 30]. Available from: <https://covid19.who.int>
2. Qiu L, Morse A, Di W, Song L, Kong B et al. Management of gynecology patients during the coronavirus disease 2019 pandemic: Experts from the Chinese Obstetricians and Gynecologists Association *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jul; 223(1): 3-8.
3. Nanda K, Lebetkin E, Steiner MJ, Yacobson I, Dorflinger LJ. Contraception in the Era of COVID-19. *Glob Heal Sci Pract*. 2020; 8(2): 166-8.
4. Ferreira-Filho ES, de Melo NR, Sorpreso ICE, Bahamondes L, Simões RDS, Soares-Júnior JM, et al. Contraception and reproductive planning during the COVID-19 pandemic. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020; 13(6): 615-22.
5. Ti AJ, Roe AH, Whitehouse KC, Smith RA, Gaffield ME, Curtis KM. Effectiveness and safety of extending intrauterine device duration: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(1): 24-35.e3.
6. Ramírez I, De la Viuda E, Baquedano L, Coronado P, Llaneza P, Mendoza N, et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemos. *Maturitas*. 2020; 137: 57-62.
7. Paschou SA, Goulis DG, Lambrinoudaki I, Papanas N. Menopausal hormone therapy for women with obesity in the era of COVID-19. *Case Reports Women's Health*. 2020; 27: e00233. doi: 10.1016/j.crwh.2020.e00233
8. American Society for Reproductive Medicine. American Society for Reproductive Medicine Patient Management and Clinical Recommendations during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic Update #4 (May 11, 2020 through June 8, 2020). Available from: <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforceupdate4.pdf>
9. Requena A, Cruz M, Vergara V, Prados N, Galliano D, Pellicer A. A picture of the covid-19 impact on IVIRMA fertility treatment clinics in Spain and Italy. *Reprod Biomed Online*. 2020; 41(1): 1-5.
10. ESHRE news and statements. Assisted Reproduction and Covid-19. An updated statement from ESHRE. Available from: https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News#COVID19_April2.
11. Grimes CL, Balk EM, Crisp CC, Antosh DD, Murphy M, Halder GE, et al. A guide for urogynecologic patient care utilizing telemedicine during the COVID-19 pandemic: review of existing evidence. *Int Urogynecol J*. 2020; 31(6): 1063-89.
12. MacFadden DR, Ridgway JP, Robicsek A, Elligsen M, Daneman N. Predictive Utility of Prior Positive Urine Cultures. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(9): 1265-71.
13. Vellinga A, Cormican M, Hanahoe B, Murphy AW. Predictive value of antimicrobial susceptibility from previous urinary tract infection in the treatment of re-infection. *Br J Gen Pract*. 2010; 60(576): 511-3.
14. Hsueh P-R, Hoban DJ, Carmeli Y, Chen S-Y, Desikan S, Alejandria M, et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *J Infect*. 2011; 63(2): 114-23.
15. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. 2010; 122(6): 7-15.
16. Balk E, Adam GP, Kimmel H, Rofeberg V, Saeed I, Jeppson P, et al. Nonsurgical treatments for urinary incontinence in women: a systematic review update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Aug. (Comparative Effectiveness Review, No. 212.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53>
17. Manchana T. Ring pessary for all pelvic organ prolapse. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284(2): 391-5.
18. Miceli A, Fernández-Sánchez M, Polo-Padillo J, Dueñas-Díez J-L. Is it safe and effective to maintain the vaginal pessary without removing it for 2 consecutive years? *Int Urogynecol J*. 2020. doi: 10.1007/s00192-020-04240-5
19. Thys SD, Hakvoort RA, Asseler J, Milani AL, Vollebregt A, Roovers JP. Effect of pessary cleaning and optimal time interval for follow-up: a prospective cohort study. *Int Urogynecol J*. 2020; 31(8): 1567-74.
20. Bradley CS, Zimmerman MB, Qi Y, Nygaard IE. Natural history of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(4): 848-54.

21. Gilchrist AS, Campbell W, Steele H, Brazell H, Foote J, Swift S. Outcomes of observation as therapy for pelvic organ prolapse: a study in the natural history of pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn.* 2013; 32(4): 383-6.
22. Dumoulin C, Hunter KF, Moore K, Bradley CS, Burgio KL, Hagen S, et al. Conservative management for female urinary incontinence and pelvic organ prolapse review 2013: Summary of the 5th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35(1): 15-20.
23. Bogani G, Brusadelli C, Guerrisi R, Lopez S, Signorelli M, Ditto A, et al. Gynecologic oncology at the time of COVID-19 outbreak. *J Gynecol Oncol.* 2020; 31(4): e72. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e72
24. Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Mosca L, Chiappa V, Rossetti D, et al. LASER treatment for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: A propensity-matched analysis on the efficacy of ablative versus excisional procedures. *Lasers Surg Med.* 2018; 50(9): 933-9.
25. Chiofalo B, Baiocco E, Mancini E, Vocaturo G, Cutillo G, Vincenzoni C, et al. Practical recommendations for gynecologic surgery during the COVID-19 pandemic. *Int J Gynecol Obstet.* 2020; 150: 146-50.
26. Wang Y, Zhang S, Wei L, Lin Z, Wang X, Wang J, et al. Recommendations on management of gynecological malignancies during the COVID-19 pandemic: Perspectives from Chinese gynecological oncologists. *J Gynecol Oncol.* 2020; 31(4): e68. doi:10.3802/jgo.2020.31.e68
27. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-13.
28. Brücher BLDM, Nigri G, Tinelli A, Lapena JFF, Espin-Basany E, Macri P, et al. COVID-19: Pandemic surgery guidance. *4open.* 2020; 3: 1. doi: <https://doi.org/10.1051/fopen/2020002>
29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2020). RCOG – BSGE Statement on gynaecological laparoscopic procedures and COVID-19. Published 26 March 2020. Available from: <https://mk0britishsocioep8d9m.kinstacdn.com/wpcontent/uploads/2020/03/Joint-RCOG-BSGE-Statement-ongynaecological-laparoscopic-procedures-and-COVID-19.pdf>
30. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020; 323(18): 1843-4.
31. Snyman L, Makulana T, Makin JD. A randomised trial comparing laparoscopy with laparotomy in the management of women with ruptured ectopic pregnancy. *S Afr Med J.* 2017; 107(3): 258-63.
32. Paraiso MFR, Brown J, Abrão MS, Dionisi H, Rosenfield RB, Lee TTM, et al. Surgical and Clinical Reactivation for Elective Procedures during the COVID-19 Era: A Global Perspective. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27(5): 1188-95.
33. Leung K, Wu JT, Liu D, Leung GM. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. *Lancet.* 2020; 395(10233): 1382-93.
34. Xu S, Li Y. Beware of the second wave of COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10233): 1321-2.
35. Ross GL. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. What are the implications for the commencement of elective surgery? *EclinicalMedicine.* 2020; 23: 100385. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100385

10. BÖLÜM / CHAPTER 10

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) During Pregnancy and Breastfeeding

Gebelik ve Emzirme Döneminde Coronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)

Tanju Demirören¹ , Rukset Attar¹ 

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Yeditepe University Medical School, Istanbul, Turkey
e-mail: rattar@yeditepe.edu.tr
ORCID: T.D. 0000-0003-4922-0920; R.A. 0000-0001-8770-9562

ABSTRACT

We aimed to review the present data about Coronavirus Disease 2019 which is also called COVID-19, during the pregnancy and breastfeeding. We have reviewed publications on COVID-19 during pregnancy and breastfeeding period up until 31 July, 2020. COVID-19 was called a pandemic disease by the World Health Organization (WHO) because of its rapid spread around the world within months. This disease is highly contagious and there is no definitive treatment and prevention from this fatal virus infection. All of these facts caused major concerns about COVID-19 during breastfeeding and pregnancy as there are more than 100 million pregnant women around the world. Expecting mothers and their babies are at risk for COVID-19. There may be increased abortion, preterm delivery, preeclampsia when women have COVID-19 during their pregnancy. Also, the risk of cesarean delivery increases. Their babies are at risk of stillbirth, neonatal death and intensive care unit stay. There is no definitive data about vertical transmission of the virus. There is also no common opinion among health providers about breastfeeding for women with COVID-19. Current management of expectant mothers with suspected or diagnosed COVID-19 is the same as women who are not pregnant. Present data about breastfeeding of women with COVID-19 is controversial.

Keywords: COVID-19, pregnancy, breastfeeding, delivery, newborn babies

ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) aylar içinde çok hızlı bir şekilde dünya'da yayıldığı için COVID-19'u pandemi (küresel salgın) olarak adlandırdı. Hastalık çok bulaşıcı olup şu an için kesin tedavisi yoktur ve bu öldürücü virüs hastalığından kesin korunma yöntemi henüz mevcut değildir. Dünya üzerinde 100 milyondan daha fazla gebe kadın olması nedeniyle bütün bu gerçekler gebelik ve emzirme dönemindeki kadınlarda COVID-19 ile ilgili oldukça endişe uyandırdı. Anne adayları ve onların bebekleri COVID-19 için risk altındadırlar. Gebelik sırasında COVID-19'a yakalandıklarında düşük, erken doğum, preeklampsi riski artabilir. Ayrıca sezeryan ile doğum riski de artmaktadır. Bebeklerinde ölü doğum, yenidoğan ölümü ve yoğun bakıma girme riskleri vardır. Virüsün vertikal geçişi ile ilgili kesin bilgi yoktur. Sağlıkçılar arasında COVID-19'lu emziren kadınların emzirmesi ile ilgili görüş birliği yoktur. COVID-19 şüphesi olan veya tanı alan anne adaylarına mevcut yaklaşım gebe olmayan kadınlarla aynı olmakla birlikte COVID-19'lu kadınların emzirmesiyle ilgili mevcut bilgiler çelişkilidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, gebelik, emzirme, doğum, yenidoğan bebekler

INTRODUCTION

In December 2019, Center for Disease Control and Prevention of China (China CDC) along with health authorities of Wuhan City reported a pneumonia outbreak in Wuhan City due to an unknown virus which was later identified as coronavirus in January 2020 (1,2).

The World Health Organization (WHO) named this new coronavirus as Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and the disease as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (3). On March 11, the WHO named Coronavirus Disease 2019 as a pandemic disease because of its rapid spread within months.

There were two other outbreaks of coronavirus in the past. These were caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) and The Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). The transmission of these infections were via respiratory droplets and contact. It is the same for COVID-19 infection and the median incubation period is 5 days, ranging from 2–14 days.

R_0 value which is also referred to as the reproduction number indicates how contagious and infectious a disease is. R_0 values for COVID-19, 2-3; for SARS, 2-5 and for MERS, <1 (4). Case fatality rate for COVID-19 is 3.8% for SARS 9.6% and for MERS 34.4% (5).

As of July 31, 2020, COVID-19 had been confirmed in around 210 countries or territories. According to WHO Coronavirus disease (COVID-2019) situation report-193, the number of infected people was 17106007 people, and the death number was around 668910 (www.who.int). According to the Turkish Ministry of Health's reports, the number of total confirmed cases was 230873 and total deaths were 5691 as of 31 July 2020 (<https://hsgm.saglik.gov.tr>).

The symptoms vary from one patient to another. Some patients may be asymptomatic while others may have severe infection and even may die. Fever, fatigue and dry cough are common symptoms. Nasal congestion, anosmia/hyposmia and rhinorrhea are rare. Sore throat, and myalgia are also rare symptoms (6). Fever and respiratory symptoms appear 3–7 days after contact. Palpitation, diarrhea, and headache precedes respiratory symptoms. The clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection ranges from asymptomatic to severe disease.

Several complications of COVID-19 have been described. These are; acute respiratory distress syndrome (ARDS), arrhythmias, acute cardiac injury, shock, thromboembolic complications, including pulmonary embolism and acute stroke, Guillain-Barré syndrome, a multisystem inflammatory syndrome with clinical features similar to those of Kawasaki disease and toxic shock syndrome, and laboratory evidence of an excessive inflammatory reaction which resembles cytokine storm (6-12). Although secondary infections seem not to be common complications of COVID-19, a review of nine studies showed that the rate of bacterial or fungal coinfections including respiratory infections and bacteremia was 8% (13). Recovery time is around 2 weeks for mild infections. It is about 3-6 weeks for severe disease.

Women with fever, cough and dyspnea, severe lower respiratory tract illness, myalgias, diarrhea, and abnormalities of smell or taste are suspected of infection.

COVID-19 risk increases if the patient has been to high risk areas, has come in close contact (stayed within six feet (about two meters) of an individual with COVID-19 for more than 15 minutes) or has come in contact with people diagnosed or suspected with COVID-19 in the past 14 days without

personal protective equipment (PPE). It also increases when there is direct contact with infectious secretions without wearing PPE.

Transmission of this infection from one person to another is via respiratory droplets during coughing, sneezing or talking. It can be transmitted when there are mucous membranes contaminated directly. Infection can be also transmitted by touching eyes, nose, or mouth after touching an infected surface. SARS-CoV-2 has been detected in stool, blood, eye excretions as well as in semen. However, their importance in transmission is not clear (14-16). There are several articles which show SARS-CoV-2 RNA in stool specimens, even after viral RNA vanishes from upper respiratory systems (16). Rarely, live viruses can be cultured from stool (17). Fecal-oral transmission has not been clinically described, yet. According to the WHO China joint report, this route is not in transmission of COVID-19 (18).

Virus RNA was found in blood (19-21). However, respiratory viruses are usually not transmitted via blood. Also, transmission of SARS-CoV-2, MERS-CoV and SARS-CoV via transfusion has not been reported yet. There is also no evidence that SARS-CoV-2 can be transmitted through contact with non-mucous membrane sites such as abraded skin.

The experiences with MERS-CoV and SARS-CoV pandemics showed that pregnant women and their babies are prone to poor outcomes. Also, this disease is highly contagious and there is no definitive treatment and prevention from this fatal virus infection. All of these facts cause major concerns about COVID-19 during breastfeeding and pregnancy.

Clinical and Research Effects

Pregnant women are prone to infections due to the physiological and mechanical changes, and alterations in cell mediated immunity during pregnancy. Immaturity of the innate and adaptive immune systems of the newborns cause babies to be susceptible to infections (22).

Current management and delivery mode of expectant mothers with suspected COVID-19 is the same as women who are not pregnant.

COVID-19 and Pregnancy

As the COVID-19 infection spread, prevention and treatment during pregnancy and breastfeeding became a major concern as previous experiences with SARS-CoV and MERS-CoV caused poor outcomes and higher mortality rate in pregnant women (22). There are more than 100 million pregnant women around the world. 145 million births occur around the world each year and 400.000 babies are born everyday (23). Expectant mothers and their babies are at risk of COVID-19. It was shown that there may be an increased risk of abortion, preterm delivery, preeclampsia when women have COVID-19 during their pregnancy (24). Also, the risk of cesarean delivery increases. Their newborns are at risk of stillbirth, neonatal death and intensive care unit stay.

During SARS-CoV and MERS-CoV pandemics, expectant mothers were more commonly admitted to intensive care units and mortality rates were higher. However, current data shows that the rate of intensive care unit admissions of expectant mothers who have COVID-19 pneumonia is the same as the population who are not pregnant.

Clinical manifestations of the disease are the same as patients who are not pregnant, ranging from mild to severe disease and respiratory failure. It is important to keep in mind that patients may be asymptomatic on admission for an obstetric indication and may be SARS-CoV-2-positive on universal screening and develop symptoms during their delivery and postpartum period. In a systematic review

including 295 pregnant patients, 4.7 percent of the patients were admitted to an intensive care unit (ICU) (25).

The United States experience from New York City including 43 pregnant patients with confirmed COVID-19 showed that the disease course was mild in 37 (86%), severe in 4 (9.3%), and critical in 2 (4.7%) (26).

The WHO-China Joint Mission Report including 147 pregnant patients and another report of 118 pregnant patients in Wuhan showed that the illness was severe in 8% and critical in 1% (18). These percentages are the same as the ones for nonpregnant women at reproductive-ages.

Current data states that childbearing does not increase the risk of COVID-19 and does not worsen its clinical outcome when compared with nonpregnant women at the same age (27). Also more than 90% of expectant mothers with COVID-19 recover without undergoing delivery.

Mothers with confirmed COVID-19

A meta-analysis showed a greater risk for abortion, preterm delivery, preeclampsia, and sectio delivery, especially in persons who are hospitalized with pneumonia (24). The complications in their offspring were risk for stillbirth, neonatal death and ICU admission.

At present, there are published guidelines on the management of COVID-19 during pregnancy and delivery (28-31). The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) has developed algorithms to evaluate pregnant outpatients who are suspected of or diagnosed with COVID-19 (32). General algorithms and guidelines for screening, testing and management of pregnant patients not only as an outpatient but also on the Labor and Delivery Unit during the COVID-19 pandemic are currently available (23,32,33). The mode of delivery is decided on the basis of expectant mother's general health and obstetric indications.

There are also major concerns about transmission of the virus to the babies during pregnancy and breastfeeding. Carosso et al. reported a possible vertical transmission during vaginal birth of a woman whose rectal and stool swabs were positive (34). Yet, there is no definitive data about vertical transmission of the virus.

Currently, it is recommended to choose the delivery mode according to obstetric indication for expectant mothers with COVID-19 (35).

COVID-19 and Breastfeeding

Currently, there is no common opinion among health providers about breastfeeding for infected mothers. The National Health Commission of China proposed to place newborn babies of mothers suspected of or diagnosed with COVID-19 in separate places for 2 weeks or longer and not to breast-feed because the risk of infection is high (36). They also suggested breastfeeding only for mothers who are SARS-CoV-2 negative.

On the other hand, the CDC and the WHO propose that the decision to breastfeed or not be left with the parents and healthcare providers (37,38). They also advise to take preventive measures to prevent contaminating the newborn before breastfeeding. These measures are; covering the face with a mask, cleaning hands and breasts with soap and water. Mother may want to expel milk. In that case, she has to be warned that she has to strictly follow disinfection rules for using milk expelling instruments. Drugs may be excreted into mother's milk and may cause adverse effects in babies (39).

Up until now, there is not any data about the presence of the virus in the patient mother's milk. Recently, a meta-analysis including eight studies which investigated the presence of viral RNA in the mother's milk of expectant mothers with COVID-19 after 28 weeks of gestation was published (40). These studies included pregnant women with symptoms and signs of COVID-19 (36,37,41-46). Most of the women delivered by section (91.7%). Two of the newborns had low birthweight (< 2.500 g). As soon as the babies were delivered, samples were taken from the upper respiratory system of the babies and from placental tissues to examine the presence of SARS-CoV-2 by real time polymerase chain reaction (RT-PCR) test. The test results were negative. The mothers' milk was also examined for the presence of the virus and there was no evidence of the virus again (40).

Current data about breastfeeding of infected women is limited and controversial. The WHO recommends mothers to breastfeed their babies exclusively for the first 6 months after birth and continue breastfeeding until the child is 2 years of age and beyond, if possible. It is important to note that breastfeeding plays a role in preventing childhood illnesses and has a positive effect on mother to infant interaction (40). Information regarding the importance of breastfeeding and appropriate hygiene and safety practices while breastfeeding should be given to women suspected of or diagnosed with COVID-19 (47).

CONCLUSION

As the COVID-19 infection spreads, prevention and treatment during pregnancy and breastfeeding became a major concern as previous experiences with SARS-CoV and MERS-CoV showed that pregnant women had poor outcomes. During these two pandemics, pregnant women were more commonly admitted to intensive care units and had higher mortality rates. However, current data shows that the rate of intensive care unit admissions of expectant mothers with COVID-19 pneumonia is the same as in the population who are not pregnant. Current data on COVID-19 in expectant mothers suggest that pregnancy and delivery do not increase the risk of infection and do not worsen the infection compared with nonpregnant women of the same age.

Clinical manifestations in pregnant women are the same as in women who are not expecting a baby, ranging from mild symptoms to severe disease and respiratory failure.

It was shown that there may be an increased risk of abortion, preterm delivery, preeclampsia when women have COVID-19 during their pregnancy (24). Also, the risk of cesarean delivery increases. Their newborns are at risk of stillbirth, neonatal death and intensive care unit stay.

Current practice for expectant mothers with suspected or diagnosed COVID-19 is the same as for women who are not pregnant. The mode of delivery is decided on the basis of the expectant mother's general health and obstetric indications. At present, general algorithms and guidelines for screening, testing and management of pregnant patients not only as an outpatient but also on the Labor and Delivery Unit during the COVID-19 Pandemic are available.

There are also major concerns about transmission of the virus to the babies during pregnancy and breastfeeding. There is no definitive data about vertical transmission of the virus.

Currently, there is no common opinion among health providers about breastfeeding for women with COVID-19. The CDC and WHO propose that the decision to breastfeed or not be left with the parents and healthcare providers.

REFERENCES / KAYNAKLAR

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 401-2.
2. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol.* 2020;79:104212. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104212
3. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63(4): 119-24.
4. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—a quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.* 2020; 22(2): 69-71.
5. Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Beltekian D, Mathieu E, Hasell J, Macdonald B, Giattino C, et al. Coronavirus disease (COVID-19)—Statistics and research. Our World in data, 2020. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
6. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 568-76.
7. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020; 369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966
8. 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(11): 1061-9.
9. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong Maria, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020; 323(16): 1612-4.
10. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Abous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145-7.
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall ST, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033-4.
12. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2574-6.
13. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchirst M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa530. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
14. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020; 323(18): 1843-44.
15. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordini L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med.* 2020; 173(3): 242-3.
16. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 81-95.
17. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA.* 2020; 323(16): 1610-2.
18. 2020 Report of the WHO-China Joint Mission of Coronavirus 2019 (Covid19). 16-24 February. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
19. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 469-73.
20. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1443. doi: 10.1136/bmj.m1443
21. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Yü et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 793-8.

22. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99: 823-9.
23. Boelig RC, Manuck T, Oliver EA, Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, et al. Labor and Delivery Guidance for COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2(2): 100110. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100110.
24. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19). During pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2(2): 100107. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
25. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2081-90.
26. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2(2): 100118. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118
27. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcomes: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 56(1): 15-27.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Interim considerations for infection prevention and control of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in inpatient obstetric healthcare settings. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>. Accessed April 2, 2020.
29. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice advisory: novel coronavirus 2019 (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>.
30. Society for Maternal Fetal Medicine. Coronavirus (COVID-19) and pregnancy: what maternal fetal medicine subspecialists need to know. 2020. Available at: <https://www.smfm.org/covid19>. Accessed April 8, 2020.
31. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(5): 415-26.
32. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Outpatient assessment and management for pregnant women with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.smfm.org/covid19/>. Accessed April 2, 2020.
33. Stephens AJ, Barton JR, Bentum NA, Balckwell SC, Sibai BM. General Guidelines in the Management of an Obstetrical Patient on the Labor and Delivery Unit during the COVID-19 Pandemic. *Am J Perinatol.* 2020; 37(8): 829-36.
34. Carosso A, Cosma S, Borella F, Marozio L, Coscia A, Ghisetti V, et al. Pre-labor anorectal swab for SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: is it time to think about it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 249: 98-9.
35. Carosso A, Cosma S, Serafini P, Benedetto C, Mahmood T. How to reduce the potential risk of vertical transmission of SARS-CoV-2 during vaginal delivery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 250: 246-9.
36. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the pre-vention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med.* 2020; 8(3): 47.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy & Breastfeeding. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus>
38. World Health Organization. Home care for patients with COVID- 19 presenting with mild symptoms and management of their contacts. Interim guidance. 2020 p. 1–4. Available from: <https://www.who.int>
39. Anderson PO. Breastfeeding and Respiratory Antivirals: Coronavirus and Influenza. *Breastfeed Med.* 2020; 15(3): 128.
40. Martins-Filho PR, Santos VS, Santos HP. To breastfeed or not to breastfeed? Lack of evidence on the presence of SARS-CoV-2 in breastmilk of pregnant women with COVID-19. *Rev Panam Salud Publica.* 2020; 44: e59. doi: 10.26633/RPSP.2020.59
41. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020; 395(10226): 809-15.

42. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020; 323(18): 1846-8.
43. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa226. doi: 10.1093/cid/ciaa226.
44. Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(6): 1335-6.
45. Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L, Chen J, Zhang B, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a case series. *Preprints 2020*, 2020020373.
46. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, Feng L. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 853-7.
47. Williams J, Namazova-Baranova L, Weber M, Vural M, Mestrovic J, Carrasco-Sanz A, et al. The Importance of Continuing Breastfeeding during Coronavirus Disease-2019: In Support of the World Health Organization Statement on Breastfeeding during the Pandemic. *J Pediatr*. 2020; 223: 234-6.

11. BÖLÜM / CHAPTER 11

COVID-19 Hastalığı Pandemisi ve Anne Sütü

COVID-19 and Breastmilk

Fatma Narter¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye
e-posta: fatmakaya06@yahoo.com.tr
ORCID: F.N. 0000-0001-6858-790X

Öz

Koronavirüs 2019 (COVID-19) hastalığı, SARS-CoV-2'nin sebep olduğu viral bir enfeksiyon olup, ağır akut solunum yetmezliğine neden olmaktadır. İlk vaka Kasım 2019'da bildirilmiş olup hızla global bir pandemi (küresel salgın) oluşmuş hem medikal, hem sosyal hem de ekonomik pek çok sonuca yol açmıştır. Bu etkilerin en önemlilerinden biri de SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gebelerin doğum sonrası yönetiminde, anne ile bebeklerin birbiriyle temasında ve anne sütüyle beslenmesi üzerine olmuştur. COVID-19'un anneden bebeğe vertikal geçişi ile ilgili şimdiye kadar kesin kanıt yoktur. COVID-19 enfeksiyonlu annelerden bebeklerine anne sütü ile virüs bulaştığı rapor edilmemiş olsa da enfeksiyonun solunum damlacıklarından veya yakın anne-çocuk teması ile bebeğe bulaşmasına ilişkin endişeler devam etmektedir. Bebeklere kısa ve uzun vadede bilinen çok sayıda faydası ve eşsiz özellikleri olan anne sütünün özellikle viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı korunmada çok önemli bir rolü vardır. Anne sütünde özellikle kolostrumda yüksek salgısal immünglobulin (Ig)A, özgün diğer immünglobulinler ve bazı antiviral faktörler ve biyoaktif maddeler, hücresel bileşenler bulunmaktadır. Daha da ötesi anne sütünde SARS-CoV-2'ye karşı antikorlar anekdotal olgularda tespit edilmiştir. Bu nedenle tüm dünyayı etkileyen bir salgında anne sütüyle beslenmenin devam etmesi özellikle önemlidir. Bu derlemenin amacı anne sütünün enfeksiyonlardan koruyucu özelliklerini belirtmek; COVID-19 enfeksiyonu olan anne bebeklerinde anne sütü ile beslenme sırasında alınması gereken önlemleri mevcut bilimsel veriler ışığında sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, anne sütü, emzirme

ABSTRACT

Coronavirus 2019 (COVID-19) disease is a viral infectious disease caused by SARS-CoV-2, causing severe acute respiratory failure. The first case was reported in November 2019 and quickly caused a global pandemic which has led to many medical, social and economic consequences. One of the most important of these effects was the SARS-CoV-2 infection in the postpartum management of pregnant women, the contact of the mother and the babies, and breastfeeding. To date, there is no clear evidence of COVID-19's vertical transmission from mother to baby. Although the transmission of viruses with breast milk from mothers with COVID-19 infection has not been reported, concerns remain about the transmission of the infection to the baby through respiratory droplets or during close mother-child contact. Breast milk, which has many benefits and unique features known to babies in the short and long term, has a very important role in protection against viral and bacterial infections. In breast milk, especially in colostrum, high secretory immunoglobulin (Ig)A, other specific immunoglobulins and some antiviral factors and bioactive substances, cellular components are present. Therefore, it is especially important to continue breastfeeding during an outbreak that affects the whole world. The aim of this review is to indicate the protective properties of breast milk from infections and to present the precautions that should be taken during breastfeeding in the babies of the mothers with COVID-19 infection in the light of current scientific data.

Keywords: COVID-19, breastmilk, breastfeeding

EXTENDED ABSTRACT

Coronavirus 2019 (COVID-19) disease is a viral infectious disease caused by SARS-CoV-2, causing severe acute respiratory failure. The first case was reported in November 2019 and quickly caused a global pandemic which has led to many medical, social and economic consequences.

One of the most important of these effects was the SARS-CoV-2 infection in the postpartum management of pregnant women, the contact between the mother and the babies, and breastfeeding. To date, there is no clear evidence of COVID-19's vertical transmission from mother to baby. Although the transmission of viruses with breast milk of mothers with COVID-19 infection has not been reported, concerns remain about the transmission of the infection to the baby through respiratory droplets or during close mother-child contact.

Breast milk, which has many benefits and unique features known to babies in the short and long term, has a very important role in protection against viral and bacterial infections. In breast milk, especially in colostrum, high secretory immunoglobulin (Ig)A, other specific immunoglobulins and some antiviral factors and bioactive substances, cellular components are present. Moreover, antibodies to SARS-CoV-2 has been detected in breast milk in anecdotal reports. Therefore, it is especially important to continue breastfeeding in an outbreak that affects the whole world.

In the initial period of the pandemic, it was suggested that the baby should be separated from the mother and isolated until obtaining the negative test results, fed with formula, and milk of the mother was expressed.

The possible advantage of this recommendation is that it reduces the risk of passage by eliminating the risk of milk contamination during breastfeeding or milking. However, if the contact and isolation precautions are not taken into consideration other than milk, the risk continues, and the possible infections may be more severe in the baby who cannot receive breast milk especially colostrums. In the light of the most recent data, in the case of an asymptomatic or paucisymptomatic suspected or confirmed COVID-19 mother feeling able to manage the newborn independently, it is recommended that mother and newborn can be managed together and breastfeeding can be started or maintained. The room should be isolated, not allowing visits of relatives and friends. The mother should wear a surgical face mask during breastfeeding and close contact with the newborn and comply with hand hygiene rules firmly. When a mask is not worn, mother and the baby must remain at a minimum distance of 2 meters apart, and a curtain should be placed between the mother and the baby.

During expressing breast milk, the mother should wash her hands before touching any pump or bottle parts and follow recommendations for proper pump cleaning after each use.

If the mother has evidence of any respiratory infection symptoms (fever, cough and respiratory secretions, dyspnoe) or too sick to care for the newborn, it is recommended that mother and infant should be transiently separated and expression, transportation and administration of fresh mother's milk to newborn by a COVID-19 negative person is recommended.

These measures should be taken until the mother's symptoms disappear completely and there should be two negative SARS-CoV-2 tests reported at least 24 hours apart.

Consequently, the preferred option should be the joint management of mother and newborn and the promotion of breastfeeding. The decision about whether or not to separate mother and neonate, transiently feeding with expressed breast milk must be individualized according to their health status.

GİRİŞ

Ağır akut solunum yolu sendromu -Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu yeni koronavirüs hastalığına (COVID-19) neden olmaktadır. İlk olarak 2019 yılı sonunda Çin'in Wuhan şehrinde bir hayvan pazarında ortaya çıkarak tüm dünyada hızla yayılmıştır. SARS-CoV-2 farklı vücut sıvılarında bulunabilirse de insandan insana bulaşma damlacık yoluyla olmaktadır. Transplental geçiş olasılığı (1-4) bildirilse de kanıtlar yeterli değildir. Bu nedenlere yenidoğanlara geçişin, antenatalden ziyade doğum sonrası solunum yolu ile olduğu kabul edilmektedir (5).

Yenidoğanlara SARS-CoV-2'nin direkt anne sütü yoluyla geçmeyeceği (6,7); olası bulaş yolunun emzirme sırasında enfekte annelerin solunum yolu damlacıkları ile olabileceği bildirilmiştir (8). Yine mevcut verilerle neonatal COVID-19 enfeksiyonunun daha büyük yaş gruplarına göre hafif semptomatik veya asemptomatik olduğu görülmüştür (5).

Ciddi akciğer patolojilerine ve ölüme de neden olması, özellikle salgının başında kesin bir tedavisinin ve henüz aşısının olmaması tüm dünyada panik ve korkuya neden olmuştur. COVID-19 hastalığı olan annelerin doğum sonrası bebeklerine anne sütü vermelerinin emniyeti bu süreçte gündeme gelmiş, salgının başlangıcından itibaren anne sütü ile ilgili farklı öneri ve görüşler olmuştur.

Bu bölümde anne sütünün bilinen antiviral etkileri, COVID-19 enfeksiyonu olan bir annenin bebeğini anne sütüyle beslemesi ile güncel öneriler ve alınması gereken önlemler bilimsel veriler ışığında özetlenecektir.

TARTIŞMA

COVID-19 küresel salgını tüm dünyada yayılırken COVID-19 şüpheli veya tanımlı annenin bebeğini emzirmesi ile endişeleri de beraberinde getirmiştir. Ülkemizde ise ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de tespit edilmiştir.

Aralık 2019'da Çin'de başlayan hastalığın hızla yayılması ve yüksek mortalitesi nedeniyle ilk veriler ile COVID-19 şüphesi ya da tanısı olan annenin bebeğini anne sütüyle beslenmemesi, annede ve anne sütünde test negatif ise süt verilebileceği şeklinde bir öneri bildirilmiştir (9). Ancak bu öneriyi destekleyen bir kanıt verilememiştir. Anne sütünde SARS-CoV-2 virüsü tespit edilmediği bildirilirken (6,10), Mayıs 2020'de Cochrane veri tabanı çalışmada hepsi COVID-19 pozitif olan 43 annenin 3'ünde anne sütünde canlı olmayan virüs RNA partikülleri saptanmıştır (11). Ancak bu annelerin ikisinin bebeğinde COVID-19 negatif, bir bebekte pozitif olsa da virüsün bebeğe süt yoluyla mı yoksa yakın temas sırasında damlacık yoluyla mı geçtiği net değildir. Ayrıca anne sütünde PCR ile saptanan viral genetik materyal virüsün yaşayabilme veya enfeksiyon yeteneği hakkında net bir veri sağlayamamaktadır. Bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir başka çalışmada COVID-19 olan 15 annenin 12'sinde COVID-19 virüsüne karşı salgısal IgA yanıtı saptanmıştır (12). Daha önceki yıllarda 2002-2003 SARS-CoV epidemisindeki benzer olarak (13) COVID-19'lu anneden özgül SARS-CoV-2 antikorlarının hastalığın başlangıcından birkaç gün içinde anne sütü yoluyla bebeğe geçebileceği, böylece bebekte enfeksiyon kliniğini hafifletebileceği düşünülmüştür. Ayrıca anne ile bebeğin rutin ayrılması hem anne çocuk bağına zarar verebilmekte, hem de asemptomatik dönemdeki bulaşmayı önlemede gecikmeye neden olabilmektedir.

Anne sütünün bağışıklık üzerine olumlu etkileri

Anne sütünün besinsel değerleri dışında, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı immünolojik, enfeksiyonları önleyici ve immünomodülatör gibi önemli koruyucu etkileri bulunmaktadır. Hücre

bileşenleri; makrofajlar, polimorf nüveli lökositler, lenfositler ve kök hücreleridir. Özellikle kolostrum hücre açısından çok zengin olup miktarı ilk aylardan sonra azalmaktadır. Anne sütünde T lenfositleri ağırlıklı olmak üzere T ve B lenfositleri, makrofajlar ve kök hücreleri bulunmaktadır. Anne sütünde immünglobülinler (Ig) ve özellikle en fazla salgısal IgA bulunmaktadır. Kolostrum özellikle salgısal IgA açısından çok zengindir. Salgısal IgA solunum ve bağırsak enfeksiyonlarından korunmada pasif doğal bağışıklama sağlamaktadır. Anne sütünde antiviral etki sağlayan antikorlar ve interferon bulunmaktadır. Anne sütünde bulunan laktoferrin demir bağlayıcı bir protein olup virüsler başta olmak üzere birçok patojenin bağırsakta çoğalmasını durdurabilmektedir. Yine anne sütünde bulunan lizozimin antimikrobiyal özellikleri bilinmektedir. Bifidus faktör koruyucu bir bakteri olan Laktobasilus bifidus'un bağırsakta artmasını sağlar. Ayrıca anne sütünde antiviral özeliği olan lipidler, makromoleküller, alfa-2 makroglobulin, alfa-1 antitripsin, komplemanlar, oligosakkaridler, interlökinler ve nükleotidler gibi biyoaktif maddeler bulunmaktadır (14).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve anne sütü ile ilgili uygulamalar

Anne COVID-19 pozitif ve bebeği negatif ya da test sürecinde olduğunda anne sütü verme ile ilgili üç yaklaşım düşünülebilir (2).

Seçenekleri sunan ile annenin ortak kararının bu bebek için en uygun beslenme seçeneği olması anneye bu seçeneklerin ayrıntılarıyla anlatılması gereklidir. Bu önlemler annenin semptomlarının kaybolup (antipiretik almadan da ateşsiz olması şartı mevcuttur) en az 24 saat ara ile iki negatif SARS-CoV-2 testi oluncaya kadar sürdürülmelidir.

Bu seçenekler

1. Seçenek: Bebeğin formül mama ile beslenmesi, annenin sütünü sağıp atmasıdır. Bu seçeneğin olası avantajı emzirme ya da sağma sırasında sütün kontaminasyon riskini ortadan kaldırarak geçiş riskini azaltmasıdır. Ancak süt dışında da temas ve izolasyon önlemlerine dikkat edilmezse riskin devam ettiğini, ayrıca özellikle kolostrum gibi enfeksiyonlardan koruyucu maddeleri bol miktarda içeren anne sütünü alamayan bebekte olası enfeksiyonların daha ağır geçebileceğinin belirtilmesi gereklidir.

2. Seçenek: Annenin el hijyen kurallarına uyararak maske takarak göğsünü su ve sabunla yıkayıp sütünü sağlamasıdır. Sağlıklı bir aile bireyi veya hemşire tarafından sağılmış anne sütü bebeğe verilmelidir. Anne pompaya ve şişesine dokunmadan önce ellerini iyice yıkamalı ve göğüs pompasını her kullanımdan sonra cihazın kullanma talimatlarına uygun olarak temizlemelidir.

Bu seçeneğin olası avantajı, geçiş riskini sınırlarken bebeğin anne sütünün tüm faydalarından yararlanmasını sağlamak ve anne bebek bağlanmasını kolaylaştırmaktır.

3. Seçenek: Annenin cerrahi maskesini takıp, ellerini ve göğsünü su ve sabunla yıkayıp bebeğini emzirmesidir. Olası avantajı anne ve bebek bağlanmasını kolaylaştırmasıdır. Hasta, bu yaklaşımla geçiş ihtimalinin kesin olmasa da var olduğunu bilmelidir.

Bu üç seçenek içinde ilk seçenekteki annenin COVID-19 pozitifliği nedeni ile bebeğe anne sütü verilememesinin riskleri mevcuttur. Çünkü annenin hastalık sırasında COVID-19'a karşı ürettiği, anne sütüne geçen koruyucu proteinlerden ve anne sütünde bulunan doğal bağışıklık sağlayıcı özelliklerden yararlanması engellenmektedir (14). Yine emzirmenin annenin klinik seyrini olumsuz etkilediğini gösteren kanıt bulunmamakta olup, izolasyon ile annede oluşabilecek ayrılık kaygısı ve stres, anne sütünü verme süresi ve annenin hastalık seyrini olumsuz etkileyebilir (15).

Anne sütünün doğrudan göğüsten veya sağılarak verilmesi uygulaması ile ilgili mevcut öneriler incelendiğinde;

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gerekli önlemler alınarak emzirmenin hemen başlatılmasını ve devam etmesini desteklemektedir. Annelerin, anne sütünün koruyucu özellikleri ve yararlarının, virüsün geçiş riski olasılığından çok daha fazla olduğunu bilmeleri gerektiğini önermektedir (16).

Hastalık kontrol ve önleme merkezinin (CDC) bu seçenekler arasında kesin bir önerisi bulunmamaktadır. Eğer anne COVID-19 incelemesinde veya COVID-19 pozitif ise, anne ve yenidoğanın ayrı odalarda olmasının ilk tercih olarak düşünülmesi önerilmiştir. Ancak bu tercihin emzirmeyi etkileyebileceği ve formül mama ile beslenmeyle sonuçlanabileceği aileye anlatılmalıdır (5). Emziren anne ve bebek birlikte kalacaksa viral enfeksiyon geçiş önlemlerinin alınmasını yani bebeğin öpülmemesi, erişkinlerin öksürük ve solunum sekresyonlarından korunması (beslerken ve bebeğe yakın iken maske takılması), ellerin yıkanması (özellikle beslemeden önce) ve ziyaretçi alınmaması önerilmiştir.

İngiliz çocuk hekimleri birliği de anne sütü ile beslenmenin sorun olmayacağını belirtmektedir (14).

İngiliz Kadın Hastalıkları ve Doğum Akademisi (RCOG) çok net olarak anne ve bebeğin birlikte tutulmasını tavsiye etmektedir. Anne ve bebeğin ayrılmasını ancak annenin genel durumunun iyi olmaması ya da yenidoğanın tedavi gereksinimi varlığında düşünülmesini gerektiğini vurgulamıştır. Yine yararlarının potansiyel risklerinden fazla olması nedeniyle emzirmenin tavsiye edilmesini belirtmiştir (5).

Uluslararası Kadın hastalıkları ve Doğum Ultrason Birliği (ISUOG) de anne ve bebek ağır etkilenmemişse anne ve bebeğin ayrılmamasını ve emzirmenin sürdürülmesini tavsiye etmektedir (17).

İtalyan Ulusal Sağlık Enstitüsü, güncel bilgiler ve anne sütünün koruyucu özelliklerini dikkate alarak genel durumları iyi ise ve anne de istiyorsa direkt emzirecek veya sağarak anne sütü başlaması ve devam etmesini önermektedir. Bebeğe geçişi önlemek için besleme sırasında el temizliği ve yüz maskesi gibi koruyucu önlemler tavsiye edilmiştir (5).

Emzirme Tıp Akademisi, şüpheli veya kanıtlanmış COVID-19'lu annelerin, aynı odada kalmak ya da anne ve bebeğin ayrılması biçiminde iki tercihinin olduğunu bilmesini ve seçimin başlıca annenin genel sağlık durumuna bağlı olduğunu ve anne ile ailenin kararın içinde olmasını önermiştir. Direkt göğüsten emzirmeye alternatif olarak sağılmış sütün de emniyetli bir alternatif olabileceğini belirtmiştir (5).

Türk Neonatoloji Derneği, COVID-19 yönetimi ile ilgili önerisinde, emzirme seçeneğinin anne ve ailenin kararı olması gerektiğini önermektedir. Kararın annenin sağlık durumuna göre verilmesini, anne sütünün devamlılığını sağlamak için sağılmasını, annenin emzirirken dikkatli bir el yıkama ile beraber yüz maskesi takmasını, virüs kontaminasyonu ile ilgili önerilere uymasını, sütünü sağarken ellerini göğüs pompasına dokunmadan önce ve her sağma sonrası yıkanmasını ve pompa dezenfeksiyonunun sağlanmasını önermiştir. Yine bu önerilerin yeni klinik bulgular ve tecrübeler ışığında güncellenmeye muhtaç olabileceğini vurgulamıştır (18).

İtalyan Neonatoloji Derneği (SIN) ve Avrupa Neonatoloji ve Perinatoloji Derneği Birliği (UENPS) de eğer anne ve bebeğin sağlık durumları iyi, asemptomatik veya hafif semptomlu ise anne ve bebeğin ayrılmasını, annede ağır solunum yolu bulguları (ateş, öksürük, solunum yolu sekresyonu) varsa ya da bebeğine bakacak kadar iyi hissetmiyorsa yenidoğan ile geçici olarak ayrılmasını önermiştir. Ancak, bu kararın, her hasta özelinde değerlendirilmesi ve anneden aydınlatılmış onam alınmasının gerekliliğine de dikkat çekilmiştir.

COVID-19 hastalığı olan annenin, bebeğiyle birlikte kaldığında; enfeksiyonun damlacık yoluyla ya da solunum yolu sekresyonları ile geçmesini önlemek için hijyen kurallarına sıkı bir şekilde uymasını, odanın izole edilmesini, arkadaş ve akraba ziyareti olmamasını, bebek beşiğinin anne başından 2 metre uzakta olmasını ve anne ile bebek arasında perde kullanımının düşünülebileceği de belirtilmiştir. Annenin emzirirken ve bebeğine dokunmadan önce ellerini dikkatlice yıkaması ve cerrahi yüz maskesi takması önerilmiş olup FFP2 ya da FFP3 yüz maskesine ihtiyaç olmadığı da vurgulanmıştır (5).

COVID-19 antiviral tedavisi sırasında anne sütü ile beslenme

Antiviral tedavilerin anne sütü verme açısından emniyeti henüz net değildir. 'Remdesivir'in anne sütüne geçişi bilinmemektedir. Ebola enfeksiyonu olup Remdesivir alan bir yenidoğanda yan etki bildirilmemiştir (19).

COVID-19'un potansiyel tedavisi olan 'Hidroksiklorokin' ile emzirme ile bebeklerde herhangi bir yan etki görülmemiştir. İnterlökin-6 reseptörüne karşı monoklonal IgG1 antikorunu olan 'Sarilumab'ın gebelik ve emzirme sırasında emniyeti ile ilgili bilgi henüz paylaşılmamıştır (20).

SONUÇ

Mevcut bilgilerin ışığında anne sütünün yararları ve antiviral özellikleri göz önüne alındığında gerekli koruyucu önlemler alınarak; kendini iyi hisseden ve semptomu olmayan ya da hafif semptomu olan COVID-19 enfeksiyonu veya şüphesi olan annenin emzirmesi, aksi durumda annenin sütünü uygun koşullar sağlanarak sağması ve bebeğin sağılmış anne sütüyle biberon yerine kaşık veya fincanla beslenmesi akılcı bir uygulama olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020; 323: 1846-7.
2. Zeng H, Xu C, Fan J, Yueting Tang Y, Deng Q, Zhang W. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA* 2020; 323(18): 1848-9.
3. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol*. 2020; 37(08): 861-5.
4. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6
5. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr*. 2020; 16(3): e13010. doi: 10.1111/mcn.13010
6. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395: 809-15.
7. Lang GJ, Zhao H. Can SARS-CoV-2-infected women breastfeed after viral clearance? *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020; 21: 405-7.
8. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222: 415-26.
9. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng J, Mu D, et al. Chinese expert consensus on perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med*. 2020; 8(3): 47. doi: 10.21037/atm.2020.02.20
10. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020; 9(1): 51-60.

11. Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Garcia-Casal MN, Ghezzi-Kopel K, et al. Transmission of novel coronavirus-19 through breast milk and breastfeeding. A living systematic review of the evidence. *Ann N Y Acad Sci.* 2020. doi: 10.1111/nyas.14477
12. Fox A, Marino J, Amanat F, Krammer F, Hahn-Holbrook J, Zolla-Pazner S, et al. Evidence of a significant secretory-IgA-dominant SARS-CoV-2 immune response in human milk following recovery from COVID-19. *medRxiv* 2020.05.04.20089995. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20089995>
13. Robertson CA, Lowther SA, Birch T, Tan C, Sorhage F, Stockman L, et al. SARS and pregnancy: a casereport. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(2): 345-8.
14. Gökçay G, Keskindemirci G. Breastmilk and COVID-19. *Ist Faculty Med.* 2020; 83(3): 286-90.
15. Stuebe A. Should infants be separated from mothers with COVID-19? First, do no harm. *Breastfeed Med.* 2020; 15(5): 351-2.
16. World Health Organization. Breastfeeding and COVID-19. Scientific Brief. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332639>
17. Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: Information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55(5): 700-8.
18. Erdeve Ö, Çetinkaya M, Baş AY, Narlı N, Duman N, Vural M, et al. The Turkish Neonatal Society proposal for the management of COVID-19 in the neonatal intensive care unit. *Turk Pediatri Ars.* 2020; 55(2): 86-92.
19. Anderson PO. Breastfeeding and respiratory antivirals: Coronavirus and influenza. *Breastfeed Med.* 2020; 15(3): 128. doi: 10.1089/bfm.2020.29149.poa
20. Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, et al. Neonatal resuscitation and post resuscitation care of Infants born to mothers with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. *Am J Perinatol.* 2020; 37(8): 813-24.

12. BÖLÜM / CHAPTER 12

COVID-19 Pandemisinde Üroloji Uygulamaları

Urology Practice in the era of the COVID-19 Pandemic

Fehmi Narter¹ 

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Kadıköy Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-posta: fehminarter66@gmail.com
ORCID: F.N. 0000-0003-2057-0142

Öz

Koronavirus 2019 hastalığı (COVID-19) pandemisi (küresel salgını) son yıllardaki en ciddi sağlık tehdidi haline almıştır. COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2)'nin sebep olduğu viral bir enfeksiyon olup, ağır akut solunum yetmezliğine neden olabilmektedir. Medikal ve cerrahi tedaviler bu süreçte dramatik olarak değişmiş ve farklı şekilde uygulanabilir hal almıştır. Bu değişiklikler seçili hastalar için ziyaretlerin ve operasyonlarının ertelenmesi, etkinliklerin acil vakalara ve COVID-19 hastalarına göre düzenlenmesini içermektedir. Bu süreçte yoğun bakım yatakları, ventilatörler, operasyon odaları, kan ve kan ürünlerinin stoklarının gözden geçirilmesi ve yeniden planlanması gerekmektedir. Çalışma saatlerinin ayarlanması, personel kapasitesinin gözden geçirilmesi, onam formlarının bu hastalığa göre düzenlenmesi gibi bir dizi hazırlık yapılmalıdır. Kişisel koruyucu ekipmanları (maske, önlük, eldiven vb) bütün personelin kullanması, kullanımının öğrenilmesi için uygun eğitimlerin verilmesi gerekmektedir. Mümkün olduğunca, acil ürolojik girişimler yapılmalı, onkolojik cerrahinin bile bir süre ötelenebileceği akılda tutulmalıdır. Ürolojik cerrahide mümkün olduğunca klasik en hızlı cerrahi metod uygulanmalı, laparoskopik cerrahi gibi bulaş riskinin arttığı işlemler tercih edilmemelidir. Radyoterapi, kemoterapi gibi ilave tedaviler de bu sürede en az zararlı şekilde düzenlenmelidir. İmmün sistemi etkileyebilecek tedavilerden uzak durulmalıdır. Bu derleme üroloji alanında COVID-19 küresel salgını esnasındaki değişiklikleri güncel literatüre uygun olarak özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, üroloji, SARS-CoV-2

ABSTRACT

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has become the most serious health threat. The disease of COVID-19 is a viral infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and causing severe acute respiratory failure. Medical and surgical treatments have changed during the process and started to be applicable in different ways. These changes include postponing visits and operations for elective patients and organizing work according to emergency cases and COVID-19 patients. In daily urology practice, emergency and unpostponable problems are only 5-10% of the total. Total obstruction of the urinary tract, serious trauma of the urinary tract, severe urinary tract infections and some advanced urinary tract cancers cannot be postponed. For these problems, medical procedures should be converted as soon as possible, with maximal protection procedures. This review summarizes the changes in the field of urology in accordance with the current literature. In this review, we provide guidance on the diagnosis and management of COVID-19, the influence of it on urological practice and consider the long-term implications that may be of consequence for years to come. There is a need for more well designed research against this horrible threat.

Keywords: COVID-19, urology, SARS-CoV-2

EXTENDED ABSTRACT

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is the most dangerous health problem for all world countries. The COVID-19 disease is a viral infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and causing severe acute respiratory failure. Currently, there is no well defined treatment modality for this disease. Some researchers have reported that this disease can be transmitted through stool, urine or ejaculate, in addition to droplets. All treatment procedures have to be changed and reorganized according to the abilities and resources in hospitals by health authorities and professionals. Novel planning of the health system has to include: an intermittent flexible working system, postponements of all elective outpatient visits, conservative treatment procedures except for emergency medical problems, reorganizing the intensive care unit and ventilator capacities, replanning the operation theatre and blood transmission stock, reorganization of human sources and medical equipment. During this period, healthcare professionals should protect the patient and themselves due to the risk of mutual contamination. Using protective equipment, keeping social distance, and maximum attention for personal cleaning are major factors for blockage of the transmission of viral disease.

In daily urology practice, emergency and unpostponable problems are only 5-10% of the total. Total obstruction of the urinary tract, serious trauma of the urinary tract, severe urinary tract infections and some advanced urinary tract cancers cannot be postponed. For these problems, medical procedures should be done as soon as possible and with maximum protection procedures. On the other hand, minimally invasive surgical procedures have a greater risk for transmission of viral disease due to aerosolization and are not recommended. Many urooncological procedures can be postponed for 3 months or more, especially the early stage cancers of the urinary tract. Additional therapy options such as chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy and hormone therapy should be redesigned according to a benefit-risk ratio. Some of them could be harmful due to immunological changes. If possible, short term surgical procedures, local anesthetic attempts, and focal treatment modalities are preferable. Some authors have reported that surgical stress on the tissue is harmful due to excessive inflammation in addition to viral cytokine storm, and therefore cause increased mortality and morbidity rates.

Newly revised consent forms that contain COVID-19 should be used for all medical procedures. Preoperative tests should be expanded with computerized tomography, polymerase chain reaction tests for virus, and serum D-dimer and ferritin tests in addition to the serologic and biochemical tests.

This review summarizes some related changes in the urology field according to the current literature. In this review we provide guidance on the diagnosis and management of COVID-19, the influence it has on urological practice and consider the long-term implications that may be of consequence for years to come. There is a need for more well designed research against this horrible threat.

GİRİŞ

İstinasız tüm dünyayı pandemi (küresel salgın) oluşturarak etkisi altına alan şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun sağlık sistemine getirdiği aşırı yük sebebiyle yaşanan bu süreçte bütün uzmanlık branşları gibi ürologlara da görevler düşmektedir. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını birçok şeyi değiştirdiği gibi üroloji pratiğimizi de etkilemiştir. Bu süreçte hastalarımızın tedavi, takip protokollerinin gözden geçirilmesi ve düzenlenmesi gerekmektedir. COVID-19 sürecinde ürolojik girişimlerde oluşan, gelişen yeni protokoller her an güncellenmekte ve değişebilmektedir. Tıbbın yeni karşılaştığı bu ciddi problem konusunda kanıta dayalı tıp açısından çalışmalar son derece az olup, bu güncellemelerin büyük kısmı gözlemler ve uzmanların kanaat düzeyinde kişisel görüşlerine dayanmaktadır. Giderek artan, çok sayıda araştırmanın sürekli ve değişken olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu süreçte elektif cerrahi vaka prosedürlerinin yönetimi ve hazırlık aşamalarını anlatan bilgilendirilme rehberleri ulusal / uluslararası meslek kuruluşlarının raporları göz önünde bulundurularak hazırlanmıştır (EAU: Avrupa Üroloji Derneği, AUA: Amerikan Üroloji Derneği, ÜCD: Ürolojik Cerrahi Derneği, ÜOD: Üroonkoloji Derneği vb) (1-4). Bu tavsiye kararlarının bağlayıcı olmamakla beraber her kurum/hekim tarafından, kendi şartlarına göre azami uygulanması önerilmektedir. Bu derlemede bu rehberlerdeki üroloji alanındaki öneriler toparlanarak özetlemeye çalışılmıştır.

TARTIŞMA

Öneriler 3 ana başlıkta derlenip aktarılmaya çalışılmıştır:

- 1) Genel uyulması gereken öneriler
- 2) Üroloji alanındaki cerrahi ve tedavilere ait öneriler
- 3) Multidisipliner tedavilere ait öneriler.

1) Genel uyulması gereken öneriler

- Çalışma ortamında COVID-19'la temas sorunları bulunmasa da buna hazırlanmak gereklidir. Zaman ve planlama, süreçte çok önemlidir. Dikkatli olmak ve bu önerilerin hemen yerine getirilmeye başlaması için çalışma ortamında planlamaların yapılması çok önemlidir. Lokal, ulusal ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gibi sağlık otoritelerinin önerileri takip edilmeli ve uygulanmalıdır.
- Sağlık sistemleri, hastaneler ve cerrahlar tüm tıbbi prosedürleri gözden geçirerek elektif işlemleri, endoskopileri veya diğer invaziv işlemleri salgına maruz kalmanın tahmin edilen azalma noktası geçilene kadar asgariye indiren, erteleyen veya iptal eden bir plan hazırlamalıdır. Üroloji pratiği, hayati ve acil vakalarla sınırlı olmak koşuluyla kısıtlanmalıdır. Sadece aktif ağrı, kanama, kanser progresyonları gibi ertelenemeyecek vakaların operasyon/tedavileri planlanmalıdır. Üroloji pratiğinin eskinin yaklaşık %70-80'i seviyesinde azalması beklenmektedir. Komorbiditelerin, hasta yaşının göz önüne alınması ve yatak kullanımının optimizasyonu gerekmektedir. Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) skorlamasını göz önünde bulundurularak mecbur kalmadıkça yoğun bakım yataklarının doldurulmaması gereklidir. Ertelemeye girişimler için tanımlanmış COVID-19 olmayan hastanelere veya hastanenin COVID-19 olmayan cerrahi alanlarına transferi kuvvetle önerilmektedir. Bu, klasik günlük iş hacminin yaklaşık %10-15'ine düşmesine tekabül etmektedir.
- Kritik hastaların cerrahisi için planlama yapılmalı ve bu hastalara bakmak için ek alanlar, triyaj bölgeleri, ayrı izole operasyon odaları belirlenmelidir. Bilinen veya şüphelenilen COVID-19 hastalarının tedavisi için acil servis, yoğun bakım ünitesi ve diğer hasta bakım alanlarında alternatif ve ayrı alanlar kullanılması ve bu hastaların diğer hastalardan ayrılması gerekmektedir. Hazırlıklarda

personel kısıtlamasına gidilmeli, mümkün olan en az sayıda insan ile vardiyalı olarak çalışma düzeni planlanmalıdır. COVID-19 hastalarına bakım yapacak özel personelin belirlenmesi gereklidir. Hastayı ve hekimin karşılıklı bulaş risklerinden azami korunması gerekmektedir. Bu amaçla kişisel korunma ekipmanlarının (KKE) kullanılması hayati önem taşımaktadır.

- Yoğun bakım ünitesi yatakları, servis yatakları, operasyon odaları (ameliyathaneler), KKE, temizlik malzemeleri, ventilatörler, ilaç ve ekipmanlar dahil hastaların bakımı için gerekli olan tüm temel maddelerin kullanımını en aza indiren planlamalar yapılmalıdır.
- Kan ve kan ürünlerinin teminindeki sorunlar sebebiyle kullanımından mümkün oldukça kaçınmak veya zorunlu hallerde iyi bir planlama ile kullanılmaları önerilmektedir. Kan sulandırıcı tedaviler göz önüne alınmalıdır.
- Virüs bulaşan ve farkında olmadan başkalarını COVID-19 ile enfekte edebilen birçok semptomsuz bulaştırıcı taşıyıcı bulunabilir. COVID-19 hakkında cerrahların kurumlarında '*Enfeksiyon Kontrol Komitesi*' tarafınca işlemlere nasıl hazırlanacakları konusunda eğitilmeleri gerekmektedir.
- Elektif yatarak tedavi ve cerrahi işlemler, uygun olduğunda, ayaktan tedavi ortamlarına ve seçeneklerine kaydırılmalıdır. Belirgin sağkalım avantajı sağlayan tedavi ve girişimler ön plana alınmalıdır. Palyatif etkili tedavilerin gözden geçirilmesi ve ertelenmesi önerilmektedir.
- Hastaların, refakatçilerinin veya ziyaretçilerin hastanelere gereksiz ziyaretleri sınırlandırılmalıdır. Hastanelerde yığılımı önlemek için randevu saatleri minimuma indirilmeli, sosyal temas için mesafe ve izolasyona dikkat edilmelidir. Çalışma saatlerinde ve planlamasında esneklik sağlanmalıdır. Hasta ile yüz yüze görüşme ve ziyaret sıklığı ise en asgari düzeye indirilmelidir.
- Tele-tıp uygulamaları gündeme getirilmelidir. Tele-tıp ve sanal ortamda yapılan görüşmeler planlanabilir ve hizmet bu şekilde sunulabilir. Hastaları çevrimiçi kronik hastalık tedavisi gibi acil olmayan tıbbi hizmetlere erişmeleri için yönlendirip, hastanelerde ziyaret sayısı azaltılmalıdır. Enfeksiyon riskini azaltmak ve başkalarıyla temastan kaçınmak için hastaların dijital self servis cihazlarından yararlanmaya teşvik edilmesi önerilmektedir.
- Kritik servisler belirlenmeli ve desteklenmelidir. Kemoterapiler kısıtlanarak, mümkün olan ideal şartlarda seçili vakalarda devam edilebilir, ancak yeni başlayacaklar konusunda seçilerek en uygun şartlarda medikal onkologlarla beraber karar verilmelidir. Kanser ilaçlarının dağılımı, erişimi ve alternatif olarak radyoterapi tedavilerinin planlanması gereklidir.
- Tıbbi yürütülen çalışmalar gözden geçirilmeli, ertelenmeli, mümkün olan az sayıda ziyaret ile planlanmalıdır.
- Büyüme faktörleri ve antibiyotik kullanımının hastane dışında uygulanması tercih edilmelidir. Kortikosteroid gibi immün baskılayıcı tedaviler veya immün sisteme olumsuz etki yapabilecek uygulamalar/ilaçlar mümkünse uygulanmamalıdır.
- N95/cerrahi solunum maskeleri, gözlük, eldiven, siperlik, önlük, tulum vb gibi KKE ve el dezenfektanlarının temin edilmesi, kullanımının öğrenilmesi ve günlük uygulamalarda kullanımı gereklidir. Amerikan Gastrointestinal ve Endoskopik Cerrahlar Derneği (The Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons;SAGES) tam ve eksiksiz tüm hastalar için, şüphe olmasa bile (COVID-19 bağımsız) KKE kullanımını önermektedir.

- Çalışmalarda virüsün idrar ile bulaşıcılığı henüz tartışmalı olsa da bulaş riskine karşı tedbirli olunması önerilmektedir. Gayta veya ejakulatta virüsü gösteren çalışmalar olduğu için her türlü vücut atığı veya sekresyonuna karşı tedbir önerilmektedir. Ling ve ark., iyileşmekte olan hastaların %6,9'unun idrarlarında COVID-19 pozitifliği bildirmiştir (5), diğer çalışmalarla da ürologların idrar temaslı kontaminasyon konusunda uyarılması önerilmiştir (6,7). Özellikle perinefritik kirlenmenin pnömoni gelişmesinin erken aşamalarında veya esnasında akla getirilmesi önerilmiştir (8). Li ve ark.'nın ejakulatta virüsü gösterdikleri ilk çalışmaya, yaşı 15 ve üstü, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile COVID-19 tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. 23 katılımcı (%60,5) klinik iyileşme sonrası ve 15 vaka ise (%39,5) akut enfeksiyon evresindedir. Semen analizinde 6 hastada (%15,8) SARS-CoV-2 saptanmıştır, 15 hastanın 4'ü (%26,7) akut enfeksiyon evresinde iken, 23 hastanın 2'sinde ise (%8,7) iyileşmiş hastalarda bildirilmiştir. Bu çalışmada SARS-CoV-2 semende gösterilmiş ve iyileşen hastalarda da semende virus saptanmıştır. Virüsün kan testis/deferens/epididim bariyerini geçebildiği bildirilmiştir. Araştırmacılar semende viremide bugüne kadar 27 virüs tanımlamışlardır, belki bildiğimizden daha sık semende virus mevcudiyeti olabilir ve geleneksel nonseksüel geçen virüslerin genital sekresyonlarda olmadığı varsayılmamalıdır. SARS-CoV-2'nin seksüel geçişi bulaşmanın önlenmesinde önemli olacaktır, özellikle iyileşen hastalarda semende saptanması çok önemlidir. SARS-CoV-2'nin iyileşen bir hastanın sperminde hayatta kalması başkalarına bulaşma olasılığının sürmesini sağlamaktadır (9).
- COVID-19 küresel salgını için kapsamlı aydınlatılmış onam formunun hazırlanıp tıbbi işlemler öncesinde uygulanması gereklidir. Bu dönemde tercihen elektif yapılan bir cerrahi işlem sonrası oluşabilecek zararların malpraktise sebep olabileceği, istenmeyen durum kapsamı dışına çıkılabileceği unutulmamalıdır. Bu konuda zorunlu mesleki sorumluluk sigortalarının kapsayıp/kapsamayacağı konusunda da bilgi alınması ve konunun netliğe kavuşturulması önerilmektedir.
- Hastaların inkübasyon döneminde saptanabilmesi için operasyon öncesi kesin tanımlayıcı RT-PZR testi yapılmalıdır. Ancak bu testin uygulanma güçlükleri, teste ulaşım kısıtlılıkları ve virüsün örnek alınan yerde o an olmaması gibi sebeplerle çok yüksek oranda yalancı negatif sonuç verebildiği unutulmamalıdır. Yeni iş akış diyagramlarında operasyon öncesi asgari 2 negatif RT-PZR testi ve uygun vakalarda operasyon öncesi akciğer grafisi yerine düşük doz toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmesi önerilmektedir.
- Ailesel yardım, psikososyal destek ve bilgilendirme de bu dönemde büyük öneme sahiptir.

Bu önerilerdeki ortak amaçlar: Sosyal mesafeyi sağlamak, hastane ve sağlık sisteminin yükünü azaltmak ve kapasitesini etkin kullanmak, hastaları ve personeli karşılıklı bulaş riskinden ve ek morbidite ile mortalitelerden korumak ve hizmetlerin sürekliliğini sağlamaktır.

2) Üroloji uygulamaları ile ilgili öneriler

- Prostat kanseri gibi hastalıklarda uzun süredir kullanılan kortikosteroid tedavilerinin değerlendirilmesi gereklidir.
- Üst üriner sistem obstrüksiyonları için perkütan girişimler yerine üretral stent tercih edilmeli ve her ikisinin de lokal anestezi altında uygulanması tercih edilmelidir.
- Ürogenital travmalarda hemodinaminin bozulmadığı vakalarda konservatif kalınmalı, hastane yatışı ve kan kullanımı mümkünse kısıtlanmalıdır Konservatif takip, endovasküler embolizasyon ve üretral replasman tercih edilmelidir.

- Üroonkolojik girişimler değerlendirildiğinde sınıflandırmanın; ertelenemez, kısmi ertelenebilir, ertelenebilir, diğer bir tedavi ile değiştirilebilir şeklinde yapılması önerilebilmektedir.

Kısmi ertelenebilir girişimler: Yüksek ve orta risk prostat kanseri (PCa) grubunda radikal prostatektomi (RP), küçük veya düşük dereceli mesane kanseri, cT1b evresinde böbrek kanserinde parsiyel veya radikal nefrektomi sayılabilir. Çoğu kanser cerrahileri ertelenebilir veya başka tedavi ile değiştirilebilir kabul edilmiştir. cT1a gibi ufak tümörlerde böbrek kanserinde kısmi nefrektomi yerine genel anestezi gerektirmeyen ablatif tedaviler, testis kanserinde retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) gerekiyorsa radyoterapi (RT) / kemoterapi (KT) tercih edilebilir. Ama KT uygulamaları için uyarılara dikkat edilip iyi değerlendirme gerekmektedir. Yüksek risk ve lokal ileri PCa da genel anestezi gerektirmeyen RT uygulanabilir. Ancak bu hastaneye giderek kontaminasyon riskini arttırdığından yerine androjen deprivasyon tedavisi (ADT) tercih edilebilir.

- Benign hastalıklar: Tam üst üriner sistem obstrüksiyonu yapan taşlar hariç tüm taş vakaları, benign prostat hiperplazisi (BPH), alt üriner sistem semptomları (AÜSS), inkontinans, genitoüriner prolapsuslar, elektif rekonstrüktif cerrahiler, erkek üretral hastalık operasyonları, protez cerrahileri, infertilite cerrahileri salgın sonuna kadar ertelenmelidir. Basınç akım çalışmaları dahil tüm tanısal metotların ertelenmesi önerilir.
- COVID-19 pozitif hastalarda acil ürolojik operasyonlar özel tanımlanmış merkez ve cerrahi salonlarda yapılmalıdır. Bu hastalarda oluşan ve riski çok artan komplikasyonlar için sonuçlar çalışmalarda bildirilmektedir. Lei ve ark. asemptomatik taşıyıcıların %1 civarında olduğunu ve operasyon olmayan COVID-19 hastalarında yoğun bakım ihtiyacı %26 iken, ameliyat olanlarda bu oranın %44'e çıktığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada Wuhan-Çin bölgesinde yaşları 21-84 (ort. 55) olan 34 vaka raporlanmıştır. Bu asemptomatik olan operasyon sonrası RT-PCR ile tanıları konulan hastaların 15'inin (%44,1) organ yetmezlikleri sebebiyle progrese olup, yoğun bakım ihtiyacı olduğunu bildirmişlerdir. Bu 15 yoğun bakım gereken hastanın 11 tanesinde (%32) akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişmiş olup 7 tanesi (%21) ortalama 16 gün sonra kaybedilmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olanlar olmayanlara göre daha yaşlı ve ek komorbidite oranları yüksek bir gruptu (55 vs 47 yaş, komorbidite %80 vs %42). Tüm vakalarda cerrahi sonrası pnömoni gelişmiştir. Tüm çabalara rağmen 7 vaka (34-83 yaş) kaybedilmiştir. Sonuç olarak yaş, komorbiditeler, operasyon süresi, operasyonun zorluğu olumsuz prognostik risk faktörlerdir. Cerrahi girişimler COVID-19 hastalık progresyonunu ilerletebilmekte ve hastalığın ilk semptomunun ortaya çıkarma süresini kısaltmaktadır (2,5 gün vs 5-8 gün). COVID-19 için ortalama mortalite %2,3, yoğun bakım ihtiyacı olan multidisipliner nonkardiyak cerrahilerde oran %7,9 iken cerrahi sonrası bu oran %20,6 olarak bulunmuştur. İlk semptom ortaya çıkmasından ölüme kadar geçen sürede cerrahi geçiren hastalarda bu süre daha kısa saptanmıştır. Cerrahi stres bu hastalığın inkübasyon döneminde progresyon ve ciddiyetini arttırmakta olup virüsü aktive ettiği söylenebilir. İmmün sistemin durumunun ve sitokin fırtınasının bu hastalığın progresyonundaki rolü ortadadır. Makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu, sitokin ve kemokin artışı olur (lökositler, nötrofiller, CRP, sitokinler artar, lenfositler ise azalır). Ameliyat sadece immün fonksiyonlarda ani bozulmaya neden olmakla kalmaz, aynı zamanda erken sistemik inflamatuvar yanıtı da tetikler. 14 gün izolasyon periyodunun önemi ve elektif cerrahi öncesi hastalığın dışlanması küresel salgın döneminde büyük önem arz etmektedir şeklinde raporlamışlardır (10). Nepogodiev ve ark. yaptıkları çok merkezli ve çok uluslu çalışmada 1128 hastada perioperatif SARS-CoV-2 olan hastaların yarısında pulmoner ameliyat sonrası komplikasyonların geliştiği ve yüksek mortalite gösterdikleri raporlanmıştır. Özellikle 70 yaş üstü riskin yüksek olduğu ve

acil olmayan girişimlerin ertelenmesinin veya non-operatif tedavilerle değiştirilerek cerrahinin geciktirilmesi veya sakınılması önerilmiştir (11).

- En tecrübeli ekiple, en iyi bilinen metotla ve en hızlı şekilde operasyonların tamamlanması gereklidir. Operasyon aralarında temizlik ve hazırlık için geçen sürelerin uzunluğu göz önüne alınmalıdır.
- Barsak kullanılan veya transperitoneal yaklaşımlı laparoskopik girişimlere özellikle dikkat edilmelidir, CO₂ ile virüs geçişi bildirilmiştir. Oral fekal geçiş konusunda dikkatli olunması ve pnömoperiton esnasında filtrasyon sistemleri önerilmektedir. Aerosol saçılmanın önlenmesi, pnömoperiton basıncının azaltılması, elektrokoter güç ayarlarının asgariye indirilmesi, bipolar koter uygulanmasının tercih edilmesi önerilmektedir (12).
- Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) ürolojik vaka sınıflandırılması oldukça detaylıdır. Vakalar: Düşük öncelik (yeşil): Erteleyin, 6 ay ertelemeye klinik zarar (progresyon, metastaz, fonksiyon kaybı) beklenmiyor. Orta öncelik (sarı): Erteleyin, 3 ay ertelemeye klinik zarar beklenmiyor (progresyon, metastaz, fonksiyon kaybı), 3 aydan çok erteleme önerilmiyor, kapasite artışında tekrar değerlendirilir. Yüksek öncelik (kırmızı): En son ertelenecek, >6 hafta üstü gecikmeyin. Klinik zarar (progresyon, metastaz, fonksiyon kaybı ve ölüm >6 hafta ertelemelerde olası). Acil (siyah): 24 saatten çok ertelemeyin. Hayati tehlike ve organ kaybı tehditlerinde şekilde sınıflandırılmıştır (4).

Bu sınıflandırmada 1) Ertelemenin primer kazançlara etkisi (onkolojik genel sağkalım, kansere özgü sağkalım (CSS), metastaz riski, transplantlarda böbrek kaybı vb), 2) Ameliyat odası ihtiyacı duymadan alternatif metodların olasılığı, 3) Komorbiditelerin varlığı ve artmış istenmeyen durum riskleri, 4) Bu işlemin hemen yapılmamasında hayatın tehlikeye girmesi, 5) Tedavi yapılmazsa kalıcı organ fonksiyon kaybı tehlikesi, 6) Zamanla hızlı ilerleyen ciddi semptomlar riski göz önünde bulundurulmuştur.

Operasyon planlamalarında hastanede kalış süresi, operasyona özel tedavi esnasında hastanın veya sağlık çalışanının karşılıklı bulaş riski, COVID-19 test olanakları göz önüne alınmalıdır. Operasyonlar esnasında dikkat edilecek noktalar; kapasite yeterli ise COVID-19 cerrahisi hariç orta öncelikli hastaları tedavi etmeyi planlanmalıdır, yaşlı ve komorbiditeli hastalar COVID-19 enfeksiyon riski ve mortalite açısından iyi değerlendirilmelidir, sadece cerrahi, tek alternatif ve yüksek öncelikli vakalarda tercih edilmelidir. Yoğun bakım kapasitesi ve ventilatör kapasitesi yüksek öncelikli hastalarda tercihen lokal öneriler ve yaş ile komorbiditelere göre ayarlanmalıdır. Ameliyat esnasında KKE, DSÖ'nün önerileri doğrultusunda COVID-19 pozitif hastalarda kullanılmalıdır (çift eldiven, önlük, virus geçirmeyen maske, yüz siperliği-gözlük vb). Entübasyon ve ekstübasyon, mümkünse negatif basınçlı odalarda yapılmalıdır. Esas ekip dışında hiç kimse operasyon odasında bulunmamalıdır. Elektrocerrahi etki sağlayabilecek aletler en az güç düzeyine ayarlanmalıdır. Partikül aerolizasyonuna sebep oldukları için monopolar elektrocerrahi, ultrasonik disektörler ve ileri bipolar cihazların kullanımından sakınılmalı veya mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Mümkünse, duman aspiratör cihazı ve avuç içi monopolar diyatermi cihazları kullanılmalıdır. COVID-19 pozitif veya şüpheli vakaların cerrahi ekipmanlarının ayrı temizliği gereklidir.

EAU COVID-19 hasta cerrahisindeki önlemleri (kısmen COVID-19 negatif hastalarda da) şu şekilde sıralamıştır. Tam donanımlı özel bir ameliyathane odası hazırlanmalıdır, endoüroloji, radyolojik görüntüleme kullanımı için bir mobil C-kollu floroskopik X-ışını sistemi ile beraber deneyimli personel özel ameliyathanede olmalıdır. Operasyon odasındaki ameliyat ekibi (cerrahlar, anestezi uzmanları, hemşireler,

teknisyenler, sağlık çalışanları ve hastane hizmetlileri için) COVID-19 enfeksiyonuna karşı tamamen korunmalı ve yeterli koruma cihazları olmalıdır. Ameliyathane odasında hiçbir dış gözlemciye izin verilmez. Tüm minimal invaziv prosedürler tercihen deneyimli cerrahlar tarafından ve gereken minimum sürede yapılmalıdır (13). Minimal invaziv karın cerrahisi sırasında salınan COVID-19 virüsünü aerosol varlığında gösteren veriler tartışmalı da olsa laparoskopik ameliyatlar sırasında, aerosol haline gelmiş partikülleri, CO₂ filtreleyebilen aktif filtrelenmiş duman tahliye özelliğine sahip sistemlerin kullanılması tercih edilmelidir. Aerolize partiküllerin uygun şekilde filtrelenmesi ile kapalı bir sistemle CO₂ insüflasyonu kullanılmalıdır. Redüktörsüz 12 mm da Vinci trokarına 8 mm alet yerleştirilmemesi, redüktör yerinde olsa bile 12 mm da Vinci trokarına 5 mm'lik bir alet yerleştirilmemesi, CO₂ insüflasyonunun kapatılması ve numune ekstraksiyonundan önce gazın bir filtreden havalandırılması, maksimum filtrasyonu ve uygun ayarları seçebilmek için hastaninizde kullanılan CO₂ insüflasyon üreticisine danışmanız gerekebilir (14). Robot destekli laparoskopi ve retroperitoneoskopi için akıllı entegre insüflasyon sistemlerinin kullanılmasıyla, en düşük karın içi basıncı önerilir. Özellikle laparoskopik cerrahide cerrahi duman üretimini azaltmak için elektrokoter güç ayarının mümkün olduğunca düşürülmesi önerilir. Elektrokoter otomatik emme sistemi ile sağlanmalıdır. Endoürolojik prosedürler (sistoskopi, TURB, BPH endoskopik cerrahi, URS, RIRS, PCNL) sırasında sulama sıvısının tahliyesi kapalı bir sistemle toplanmalıdır.

EAU COVID-19 döneminde operasyon öncesi hasta değerlendirilmesi önerileri olarak bu noktalara dikkat çekmiştir. Ateş ve solunum sıkıntısı gibi semptomu olanlar ile yurt dışı seyahat veya hastayla temas hikayesi olanlarda preop COVID-19 testleri mutlaka yapılmalıdır. Acil bir durumda hem hastalar hem de sağlık çalışanları için bulaşma riskini azaltmak için bu hastaların COVID-19 pozitif hasta olarak ele alınması önerilir.

Klinik semptomu olmayan, endemik alanlara seyahat hikayesi olmayan, son 2 haftada pozitif hasta ile temas hikayesi olmayanlarda: Poliklinik ortamında ameliyattan 48 saat önce mümkünse elektif hastaların test edilmesi önerilir. Önce RT-PZR testi ile araştırılmaya başlanmalı ve RT-PZR pozitifse toraks tomografisi vermelidir. Tüm bu testler hastaneyi daha az ziyaretle halledilebilecek şekilde, bir seferde lokal ve hızlı planlanmalıdır. Kuluçka dönemindeki hastaların operasyon sonrası komplikasyonlara daha yatkın oldukları bilinmektedir (sitokin fırtınasına ek olarak cerrahi stres), hasta ve sağlık çalışanlarının karşılıklı bulaş riskinin yanı sıra, hastanede yatan diğer hastaları, komorbiditesi olanları daha yüksek risk grubuna sokmaları söz konusu olabilir.

3) Multidisipliner tedavilere ait öneriler (15,16):

- Palyatif adjuvan/neoadjuvan tedaviler (KT) özel dikkat gerektirir. Ürotelyal kanserlerin perioperatif sürecinde olduğu gibi risk/fayda (kar/zarar) oranına göre sağkalım katkısı sınırlı ve kanıtlanmamış tedaviler tercih edilmemelidir. Ancak aksine neoadjuvan tedavi cerrahi/radyoterapi servisin hizmet verememesi sebebiyle ötelemek amaçlı tercih sebebi de olabilir.
- Bölgesel, ulusal veya hatta uluslararası düzeyde uzman yüksek hacimli merkezler ağı, onkolojik bakımın sürekliliğine uygun bir şekilde tedavileri garanti etmeli, hastanede yatmanın yatış sürelerini ve yeni hastaların zamanında yönetimini sağlamalıdır.
- Optimum tedavi sunmak için uzaktan konsültasyon ve multidisipliner ekip önerilir. SARS-CoV-2 testi herhangi bir yüksek doz KT öncesi düşünülmelidir.
- Metastatik ileri evre kanserlerde kullanılan kontrol noktası baskılayıcılarının (check point inhibitors) kullanılmasının ertelenmesi yaygın kanaattir. Bunlar için immün sistemi güçlendirerek faydalı ola-

bileceği veya aksine sitokin fırtınası ile zararlı olabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır. Birkaç dozun atlanıldığı aralıklı (intermittan) kullanımı gündeme gelebilir. Özellikle stabil hastalarda bu doz atlaması mantıklı gözükmemektedir. Metastatik böbrek kanserinde sunitinib, nivolumab vb yerine mümkün olan en az ilaçla oral olarak evde uygulanabilen monoterapiler tercih edilmelidir (oral VEGF inhibitörü gibi).

- Mesane kanserinde kısmi faydası olan neoadjuvan KT uygulamaları hastane ve olası enfeksiyon riski sebebiyle gözden geçirilmelidir. Öte yandan mesane kanseri için evre atlama süresi olarak değerlendirilen 3 aylık dönem için radikal operasyonların ertelenmesi de dikkate alınmalıdır.
- KT uygulamaları genelde immün sistemi baskıladığı ve enfeksiyon riskini arttırdığı için tercih edilmemektedir. Tercihen minimize edilebilir, ancak genel durumu iyi hastalar için sisplatin tedavilerinin yapılabileceği yönünde görüş vardır (BEP uygulanabilirliği tartışılmaktadır). İmmün baskılayıcı tedaviler ise önerilmemektedir. Bu yüzden kortikosteroid ihtiyacı olacak tedavi seçeneklerinden kaçınılmalıdır. En azından adjuvan, palyatif, yüksek riskli ve immün baskılayıcı tedavilerin en az 2 hafta veya daha ötesine ertelemek gerekmektedir.
- Düşük riskli prostat kanserinde tedavide erteleme riski olmadığı düşünülmektedir. PSA takiplerinin ve aktif izlem protokollerinin gevşetilmesi / ötelenmesi hastane yükünü azaltmak için mantıklı olabilir. Bu süreçte hastalar için iyilik ve gereklilik hallerinin optimizasyonu gerekmektedir. Dosetaksel tedavisi yerine enzalutamid, apalutamid, abirateron tercih edilebilir.
- Kanserlerin hemen hemen hepsi için takip takvimleri 6. aydan 9-10. aylara ötelenebilir. Androjen reseptörü üzerinden çalışan tedaviler tercih edilmelidir.
- Bu hastalık için kullanılacak remdesivir, tocilizumab, lopinavir/ritonavir, klorokin gibi ilaçlar ile hastaların diğer ilaçlarının etkileşimlerinin araştırılması gerekmektedir. Bunlar dışında non steroid anti enflamatuvarlar (NSAID) ve ACE inhibitörleri gibi ilaçlar içinde birçok bilinmezlik bulunmaktadır.
- PD-1 ve PD-L1 inhibitörlerinin enfeksiyon riskini arttırabileceği öne sürülmektedir. PD-1 inhibitörü nivolumab ve CTLA-4 inhibitörü ipilimumab yerine tirozin kinaz baskılayıcıları (TKI) kullanılabilir.
- Komorbidite, hastaneye müracaat, küresel salgının evresi, sağlık kapasitesi, kanserin evresi, kişinin enfeksiyonlara yatkınlığı, yaş gibi faktörler riski belirlemektedir. Hastaneye müracaat, yataklı tedaviler, IV ilaç uygulamaları dikkatle değerlendirilmelidir. Belirgin sağkalım avantajı olan tedavi rejimlerine öncelik verilmeli, küratif tedavilerin esas olması yanında diğerleri yarar/zarar oranlarına göre değerlendirilmelidir. Semptomatik gerekliliklerde palyatif etkiler dikkatli tartışılmalıdır. Büyüme faktörleri ve antibiyotikler hastanede uygulanma kapsamında iyi değerlendirilmelidir, tercihan hastane dışı uygulamaları tercih edilmelidir.
- Doz ayarlamaları febril nötropeniden kaçınılacak şekilde düzenlenmelidir. Uygunsa profilaktik antibiyoterapi önerilir. Kortikosteroid gibi immün baskılayıcılardan sakınılmalı veya bulantı için azaltılmalıdır. Terapinin uygulanması COVID-19'a potansiyel maruz kalmayı içeriyorsa, bisfosfonatlar gibi iskeletle ilişkili olayların insidansını azaltan ajanların uygulanmasından kaçınılmalıdır. Neoadjuvan tedavi cerrahi/RT ihtiyacını öteleyebildiğinden tercih edilebilir ama bunun planlamasının multidisipliner olarak yapılması yararlı olabilir.

Birçok ürolojik kanser için evre atlama ve ikilenme (progresyon) süreleri göz önünde bulundurularak tedavi ertelenmesi kar/zarar hesaplaması sonrası tercih edilebilir (3 ay ve ötesi gibi).

Ürolojik operasyonlarda mümkünse günlük ve lokal tıbbi işlemler tercih edilmelidir.

EAU, COVID-19 döneminde, 17 farklı ürolojik hastalık için öneri rehberleri hazırlamış ve yayınlamıştır, bunlar Ürolojik Cerrahi Derneği (ÜCD) tarafınca Türkçe'ye çevrilmiş ve yayınlanmıştır. Yer sorunu sebebiyle bu öneri rehberleri burada verilmemiş olup gerekli durumlarda ilgili internet sayfalarından bakılarak uygulanmaları önerilmektedir. Bu listelerin başlıkları kasa invaze olmayan mesane kanseri (NMIBC), kasa invaze mesane kanseri (MIBC), üst üriner sistem kanserleri, prostat kanseri, böbrek kanserleri, testiküler kanserler, penis kanserleri, nonnörojenik erkek alt üriner sistem semptomları (LUTS), idrar inkontinansı, nöroüroloji, renal transplantasyon, ürolitiazis (taş hastalığı), ürolojik enfeksiyonlar, seksüel ve üreme sağlığı, çocuk ürolojisi, kronik pelvik ağrı, ürolojik travmalar konularındadır (4).

Bu dönemde kateter/dren ile diversiyon, enfekte materyalin alınması, retansiyonda kateterizasyon (nefrostomi, ureter kateteri, suprapubik veya uretral kateterizasyon), dilatasyon, akut enfeksiyonla mücadele (dren veya medikal), acil durumun eksplorasyonu irrigasyonu, detorsiyonu, aspirasyonu, kanama kontrolü esas alınmalıdır. Nakil konusunda ise, canlı nakillerde immün baskılamanın risklerinden dolayı sadece kadavradan nakiller önerilmektedir.

Mesane kanseri için yüksek riskli hastalarda evre atlama 3 ay olarak öngörülmektedir. 2 cm altında erken evre ve düşük riskli hastalarda operasyonlar ertelenebilirken, radikal sistektomi ve yüksek riskli hastalar ve dirençli karsinoma *in situ* (CIS) varlığında önerilebilir. Ancak diversiyonlarda barsak hazırlığında gaita bulaş riski göz önünde bulundurulmalıdır. Radikal sistektomi yerine trimodal tedavi seçeneği planlanabilir. Takiplerde sitoloji ve ultrasonografi (USG) tetkiki ön plana alınabilir.

Testis kanserlerinde radikal orşiektomi ertelenmez, ama klinik uygun ise RPLND yerine KT ya da RT önerilebilir.

Böbrek kanserlerinin T1-T2 tümörlerin 3 ay ertelenmesi sonucunda, kansere bağlı sağkalım ya da genel sağkalım üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir. Bu yüzden parsiyel nefrektomiler yerine fokal ablyasyon tedavileri uygulanabilir, cerrahinin sadece renal ven / IVC trombusu olan cT3-4 RCC tümörlü hastalarda nefrektomi ve trombektomi olarak uygulanması önerilmektedir.

Prostat kanseri ikilenme zamanı uzun bir kanser olduğundan çoğu prostatektomiler (Düşük, orta ve seçilmiş yüksek risk hastalar) ertelenmelidir (Gleason skoru: GS 8 altı). Radikal prostatektomi (GS 8 ve üstü, yüksek risk veya lokal ileri, RT almaya uygun olmayan) hastalar uygulanabilir (yüksek risk hastalarda bile tedavinin 12 ay geciktirilmesi cerrahi sonuçlarını, kansere bağlı mortalite ve diğer oranları etkilememektedir), ancak alternatif RT değerlendirilebilir (17,18). Tanı amaçlı prostat biyopsileri de ertelenebilir (aciliyet durumu çok uzarsa yüksek klinik şüphede prostat biyopsisi kararı gözden geçirilmelidir). Basit ve lokal yapılabilecek bir operasyon olan kastrasyon amaçlı orşiektomi gerçekleştirilebilir. Androjen reseptörü hedefli tedaviler tercih edilmelidir.

Üst üriner sistem tümörlerinde yüksek grad ve/veya cT1+ tümörler için nefroüretrektomi önerilir. Çünkü bu hastalarda 3 aylık gecikme hastalık progresyonu ve kas invaziv hastalarda kansere özgü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Adrenal kitleler için >6 cm tümörlerde adrenaletomi bu kanserin hızlı progresyon göstermesi ve R0 anında en iyi yaşam şansını sağladığından önerilmektedir.

Taş kırma (ESWL), ürodinami, intravezikal kemoterapiler (yüksek riskli mesane kanserleri hariç), kontrol sistoskopisi (fleksibl tercih edilebilir) gibi işlemlerin küresel salgında ertelenebilirliği düşünülmektedir.

Ertelenemeyecek ürolojik işlemler

- Akut üriner obstrüksiyonlar / ürosepsis (Acil URS, üreteral kateterizasyon, nefrostomi)
- Renal abse, renal travma, makroskopik hematüri
- Ürogenital sistem travması
- Fournier gangreni
- Priapizm
- Radikal nefrektomi
- Radikal sistektomi
- Radikal orşiektomi
- TUR-M
- Yüksek riskli prostat kanserinde radikal prostatektomi
- Akut skrotum cerrahileri
- Kadavra transplantasyonları olarak belirlenmiştir

Tablo 1: Ürolojik aciller ve önerilen işlemler (20,21,22).	
ACİL DURUMLAR	ÖNERİLEN TEDAVİLER
Üst üriner sistem obstrüksiyonu ve enfeksiyonu	Nefrostomi Lokal veya genel anestezi ile üreteral stent
Akut üriner retansiyon	Üretral veya suprapubik kateter
Pıhtı retansiyonu	Pıhtı boşaltılması, mesane tümörü veya prostatın hemostatik transüretral rezeksiyonu (transfüzyon ihtiyacı olmadan)
Üriner sistem travması	Genel anestezi ihtiyacı olmayan üreteral stent takılması veya endovasküler embolizasyon Sadece hemodinamik stabil olmayan hastalarda cerrahi
Spermatik kord torsiyonu	Tercihen elle detorsiyon, olmazsa cerrahi eksplorasyon ve orşidopeksi
Enekte penil protez veya artifisyal üriner sfinkter	Enekte cihazın çıkarılması
Skrotal abse, Fournier Gangreni	Drenaj ve olmazsa cerrahi işlem
Priapizm	Lokal anestezi altında korpus kavernozum irrigasyonu ve aspirasyonu Olmazsa cerrahi şant

Tablo 2: Sistemik Tedaviler için öneriler (15).				
	Prostat kanseri	Renal kanser	Germ hücreli kanser	Urotelyal kanserler
Tedaviye mümkün olduğunca başlanılmalıdır	Metastatik hastalık için birincil tedavi	IMDC (intentional metastatic renal cell carcinoma database) orta ve zayıf riskli metastatik hastalıkta öncü tedavi (oral VEGF hedefli terapi tercih)	Küratif amaçlı tedavi	Metastatik hastalık için birinci basamak tedavi
Tedaviye gerekçe gösterilmeden başlanılmamalıdır	COVID-19 riski taşıyan KT hastalarında (genç yaşta ve komorbiditesi olmayanlarda risk düşük)	Metastatik hastalık için nefrektomi	Evre I hastalık için orşiektomi sonrası adjuvan tedavi	Platin bazlı tedavilere dirençli KT Opere edilebilir hastalıkta KT (Neoadjuvan KT cerrahiye kadar zaman kazandırabilir)
Tedavi gerekçe olmadan durdurulmamalıdır	AR hedefli tedavi	Metastatik hastalığın öncü tedavisi	Metastatik hastalık için ikincil sıra tedavisi	Metastatik hastalığın birincil tedavisi
Dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra durdurulabilecek veya ertelenebilecek tedavi (hasta ile beraber fayda/zarar değerlendirmesi)	KT periyodlarını en aza indirmek veya uzatılmış siklus süreleri uygun olabilir Kanser tedavisinde steroidler	İmmün kontrol baskılayıcıları veya oral VEGF hedefli tedavi (uzamış dönem 1-2 yıl) (uzun süreli intervaller 4 hafta nivolumab, 6 hafta pembrolizumab)		Tedaviye yanıt vermeyen platine dirençli hastalarda KT Perioperatif 3'den çok siklus KT
Diğer seçeneklere kıyasla tercihli olarak verilebilecek tedaviler	KT'den çok oral AR hedefli tedavi	IV immün tedaviler yerine oral VEGF tedavi	Yüksek doz tedaviler yerine konvansiyonel doz	PD-L1 pozitif birincil metastatik hastalıkta KT den çok immün kontrol baskılayıcıları

SONUÇ

Yeni ve zorlu bir süreç olan COVID-19 küresel salgınında üroloji pratiklerinin düzenlenmesi ve yeniden planlanarak hasta ve hekim karşılıklı faydalanımları göz önünde tutularak bu öneri rehberleri hazırlanmaktadır. Zamanla daha geniş serili, kanıta dayalı tıp açısından kıymetli çalışmaların bildirilmesi ile ileride önümüzü daha net görebileceğiz. Bu süreçte hastalara azami fayda sağlamak ve asgari risk olarak süreci yönetmek önemlidir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Üroonkoloji Derneği COVID19 Pandemisi Ve Üroonkoloji Kilavuzu. Available from: <http://uroonkoloji.org/wpcontent/uploads/2020/04/ÜROONKOLOJİ-DERNEĞİ-COVID19-PANDEMİSİ-VE-ÜROONKOLOJİ-KILAVUZU.pdf>.
2. Ürolojik Cerrahi Derneği Ürologlar İçin Covid-19 Öneri Rehberi. (cited 2020 June 15). Available from: <http://uropedia.com.tr/covidBilgilendirme.aspx>
3. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) web sites (cited: 2020 June 15). Available from: <https://www.auanet.org/covid-19-info-center/covid-19-info-center>
4. Avrupa Üroloji Derneği web sitesi (cited 2020 june 15) Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Office-Rapid-Reaction-Group-An-organisation-wide-collaborative-effort-to-adapt-the-EAU-guidelines-recommendationsto-the-COVID-19-era.pdf>
5. Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133(9): 1039-43.
6. Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 991-3.
7. Kashi AH, de la Rosette J, Amini E, Abdi H, Fallah-karkan M, Vaezjalali M. The Presence of COVID-19 in Urine: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *medRxiv* 2020.05.15.20094920. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.20094920>
8. Gross O, Moerer O, Weber M, Huber TB, Scheithauer S. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet*. 2020; 395(10236): e87-e88.
9. Diangeng L, Meiling J, Pengtao B, Weiguo Z, Shixi Z. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(5): e208292. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
10. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020; 21: 100331. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100331
11. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020; 396(10243): 27-38.
12. The American College of Surgeons (ACS) (cited 2020 June 15). Available from: <https://www.facs.org/about-acs/covid-19>
13. Avrupa Üroloji Derneği ERUS grubu web sitesi (cited: 2020 june 15). Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/ERUS-guidelinesfor-COVID-def.pdf>
14. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) web sitesi (cited: 2020 June 15). Available from: <https://www.sages.org/resources-smoke-gas-evacuation-during-open-laparoscopic-endoscopic-procedures/>
15. Gillissen S, Powles T. Advice Regarding Systemic Therapy in Patients with Urological Cancers During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol*. 2020; 77(6): 667-8.
16. Burki TK. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. *Lancet Oncol*. 2020; 21(5): 629-30.
17. The *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* web sitesi (cited: 2020 June 15). Available from: https://www.nccn.org/covid-19/pdf/NCCN_PCa_COVID_guidelines.pdf
18. The *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* web sitesi. Recommendations for Prostate Cancer Early Detection During the COVID-19 Pandemic 4/1/2020 (cited: 2020 June 15). Available from: https://www.nccn.org/covid-19/pdf/Prostate_Early_Detection.pdf
19. Stensland KD, Morgan TM, Moinzadeh A, Lee CT, Briganti A, Catto JWF, Canes D. Considerations in the Triage of Urologic Surgeries During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol*. 2020; 77(6): 663-6.
20. Guys and St Thomas Hospital surgery web sitesi (cited: 2020 June 15). Available from: <https://www.guysandstthomas.nhs.uk/patients-and-visitors/infection/coronavirus.aspx>.
21. Ficarra V, Novara G, Abrate A, Bartoletti R, Crestani A, De Nunzio C, et al.; the Research Urology Network (RUN). Urology practice during the COVID-19 pandemic. *Minerva Urol Nefrol* 2020; 72: 369-75.
22. Chan MC, Yeo SEK, Chong YL, Lee YM. Stepping Forward: Urologists' Efforts During the COVID-19 Outbreak in Singapore. *Eur Urol*. 2020; 78(1): e38-e39. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.004

13. BÖLÜM / CHAPTER 13

Çocuklarda COVID-19 Hastalığı

COVID-19 Disease in Childhood

Özge Kaba¹ , Ayper Somer¹ 

¹Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: ozgekabamd@gmail.com
ORCID: Ö.K. 0000-0002-8381-3255; A.S. 0000-0002-7827-1113

Öz

Günümüzde insanlar dahil birçok canlıda enfeksiyon tablosuna neden olduğu bilinen koronavirüs ailesine 2019 yılı Aralık ayı itibarıyla bir yenisi daha eklenmiştir. Atipik pnömoni tablosu ile öne çıkan ve tüm yaş gruplarını etkileyebilen bu yeni tip koronavirüse, Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV) 1'e benzerliği nedeniyle SARS-CoV-2 adı verilmiştir. Özellikle de alt solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirilen koronavirüslerin bazıları, farklı zamanlarda yüksek mortalite oranlarına sahip pnömoni salgınları ile tüm dünyada endişe uyandırmıştır. Pediatrik yaş grubuna ait çeşitli kohortlar ele alındığında etkilene oranının erişkin yaş grubuna göre daha düşük olduğu ortaya konmuş ve vaka oranının %1 ile %5 arasında olduğu bildirilmiştir. Çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer nitelikte hafif hastalık tablosu ile ilişkili olan bu virus, yakın zamanda tanımlanan multisistemik inflamatuvar sendrom nedeniyle endişeleri artırmaktadır. Birinci tedavi yaklaşımının destek tedavi olduğu kabul edilen bu enfeksiyon hastalığı için etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmış herhangi bir virüs spesifik tedavi henüz bulunamamıştır. Doğru ve uygun maske kullanımı, el temizliği ve sosyal mesafenin korunması ile sağlanacak olan fiziksel bariyer, günümüzde küresel salgına neden olan bu enfeksiyonu önlemenin tek yolu olarak kabul edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, çocuk, multisistemik inflamatuvar hastalık

ABSTRACT

As of December 2019, a new one of coronavirus was added to the coronaviruses family, which is known to be the cause of infection in many living beings, including humans. This new type of coronavirus, which is featured with atypical pneumonia and can affect all age groups, is named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) 2 because of its similarity to SARS-CoV-1. In particular, some of the coronaviruses associated with lower respiratory tract infections have aroused worldwide concern, with pneumonia outbreaks with high mortality rates at different time periods. When the various cohorts belonging to the pediatric age group, which is less affected than the adult age group, are evaluated, the case rate is between 1-5%. This virus, predominantly associated with a mild disease like upper respiratory tract infection, raises concern due to the recently identified multisystemic inflammatory syndrome. In this infectious disease where supportive treatment is the first step, there is no virus-specific treatment option with proven efficacy and safety. The physical barrier to be provided with appropriate mask use, hand hygiene and preserved social distance are currently considered the only way to prevent infection which causes the pandemic.

Keywords: SARS-CoV-2, child, multisystemic inflammatory disease

EXTENDED ABSTRACT

As of December 2019, a new coronavirus was added to the coronavirus family, which is known to be the cause of infection in many living beings, including humans. This new type of coronavirus, which is featured with atypical pneumonia and can affect all age groups, is named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) 2 because of its similarity to SARS-CoV-1. Coronaviruses, especially those associated with lower respiratory tract infections, are responsible for pneumonia outbreaks with high mortality rates occurring at different time periods. The spread of this infectious agent to six continents resulted in a pandemic declaration on March 11, 2020. SARS-CoV-2, the largest known RNA virus, can synthesize both structural and non-structural proteins due to its positive polarity structure. The spike protein responsible for attachment and fusion is expressed in many tissues such as the heart, lung, ileum, and vascular endothelium organs. This causes the respiratory, circulatory and digestive systems to be affected. The virus enters the host cell after attachment and fusion produces both cellular and humoral immune system response. When the increasing proinflammatory cytokines cannot be controlled, a supraphysiological hyperinflammatory response may occur, similar to a cytokine storm and macrophage activation syndrome. The primary route of transmission is a droplet infection. The incubation period varies between 5-7 days. This virus, which has been shown to be in various body fluids such as urine, tears, and stool, has not been shown yet in amniotic fluid or breast milk. Although it is claimed that it can stay on various surfaces for a long time, it can be neutralized with appropriate disinfectants due to its envelope structure.

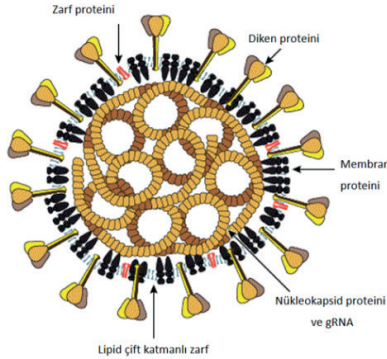
When the pediatric age group, which is less affected than the adult age group, are evaluated, the case rate is between 1-5%. This virus, predominantly associated with a mild disease like upper respiratory tract infections, raises concern due to a recently identified multisystemic inflammatory syndrome. In this infectious disease where supportive treatment is the first step, there is no virus-specific treatment option with proven efficacy and safety. In the adult age group, some agents thought to have antiviral effects such as hydroxychloroquine, favipiravir, and remdesivir are tailored to patients. In cases where a hyperinflammatory response is observed, the use of various immunosuppressive treatments such as anakinra, canakinumab, and tocilizumab may also be needed. There is no treatment option that can be used specifically for a virus, or any method that can provide active or passive protection. Currently, the only way to prevent infection is through the use of a physical barrier provided by the use of an appropriate mask and social distancing.

GİRİŞ

Hem insan hem de hayvanlarda pek çok enfeksiyona yol açan koronavirüsler ilk defa 1937 yılında gösterilmiştir (1). 2000'li yıllara gelindiğinde, insanda hastalık meydana getirdiği bilinen 4 tip koronavirüs bilinmekte idi. 2019 yılı Aralık ayında Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan kentinde deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir marketin çalışanları ve ziyaretçilerinde görülen atipik pnömoni vakalarının kümelenmesi üzerine etken olarak yeni tip bir koronavirüsün varlığı gösterilmiştir (2). 5 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü'nün tüm dünyayı varlığından haberdar ettiği bu etken, 7 Ocak 2020'de 2019 yeni koronavirüsü (2019-nCoV) olarak isimlendirildi. Ülke sınırlarını aşarak küresel bir sorun haline gelen bu hastalık ise Koronavirüs hastalığı 19 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) olarak tanımlanmıştır (3). Bildirilmiş ilk vakaların, erişkin yaş grubuna ait olduğu ileri sürülse de 20 Ocak 2020'de ilk çocuk vakanın duyurulması ile pediyatrik yaş grubunun da etkilendiği ortaya konmuştur (4). 11 Mart 2020'de küresel salgın ilanına neden olan bu hastalık, Haziran 2020 sonu itibarıyla 216 ülkede görülmüş olup, 11.301.850 kişinin enfekte olması ve 531.806 kişinin de ölümü ile küresel bir tehdit olarak varlığını sürdürmektedir (5).

VİROLOJİ VE PATOGENEZ

Otuz kilobaz boyutundaki gösterilebilen en büyük viral RNA'ya sahip olan koronaviruslar, zarflı, segmentsiz ve pozitif polariteli pleomorfik RNA virüsleridir. Adını, zarf yüzeyindeki diken benzeri glikoprotein yapıların taç "corona" şekline benzerliğinden almıştır (6). Yapısal görünümü Şekil 1'de gösterilmektedir (7).



Şekil 1. Koronavirüsün yapısal görünümü (7)

Filogenetik dağılımda Yunan harflerine göre alfa, beta, gama ve delta olmak üzere gruplanan dört cins koronavirusa, alfa ve betanın insanlarda hastalık meydana getirdiği bilinmektedir (8). Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirilen koronaviruslar, farklı dönemlerde mortalite hızı yüksek pnömoni tabloları ile kendinden söz ettirmiştir. İlk olarak 2003 yılında çıkış merkezi Çin olan ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirusu (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV) %11 fatalite hızı ve daha sonra da 2012 yılında çıkış merkezi Suudi Arabistan olan Orta Doğu solunum yolu sendromu koronavirusu (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV) ise %35-50 fatalite hızı ile endişe uyandıran birer etken olmuşlardır (6). Beta koronavirus cinsi 2b soyuna ait olan 2019-nCoV'un yarasadan izole edilen, Bat SARS benzeri koronavirus izolatu bat-SL-CoVZC45 ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Yapılan genetik dizilemeler sonrasında SARS-CoV ile %82-89 oranında benzer olduğu kanıtlanan bu virus SARS-koronavirusu 2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmiştir (9).

Virüs dikensi (S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteini gibi yapısal proteinler ile 16 adet yapısal olmayan proteini barındırmaktadır (10). Pozitif polariteli yapısı nedeniyle kalıp görevi gören genom üzerinden, yapısal ve yapısal olmayan proteinler sentezlenmektedir. Genom büyüklüğü replikasyon sırasında virüsün hücreye daha az bağımlı olmasına yardımcı olmaktadır. Konak hücre tropizminin belirlenmesinde etkili olan S proteini konak hücre reseptörüne bağlanmadan sorumlu S1 ve membran füzyonundan sorumlu S2 alt birimlerinden meydana gelmektedir. SARS-CoV ile S1 proteininin benzerliği oldukça yüksek olan bu virüsün de anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) aracılı bağlanma gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (8). Kalp, akciğer, ileum, vasküler endotel gibi çeşitli dokularda eksprese edilen bu reseptöre S proteinin aracılı bağlanmasıyla oluşan füzyon ile virüs insan hücrelerine girmektedir (11). S proteininin ayrıca MERS-CoV'un da kullandığı, DPP4 reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir (12). Hücre içine giren virüsün replikasyon basamakları ilerlerken immün yanıt da gelişmeye başlamaktadır. Antijen sunumu ile uyarılan T hücrelerinden CD4+ hücreler ile virüs spesifik antikor üretimini, CD8+ hücreler ile de enfekte hücrelerin yıkımını tetiklemektedir (13). Virüs patojen ilişkili moleküler patern (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) yapıları, toll-benzeri reseptörler (Toll like receptor, TLR) tarafından tanınır ve interferon (IFN) sentezi başlatılmaktadır. Süreçte tetiklenen nükleer faktör kappa B ile proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmaktadır. Oluşan immün yanıtta IFN yanıtının gecikmesi ve proinflamatuvar sitokinlerin artışının sitokin fırtınası adı verilen duruma neden olabileceği düşünülmektedir (14). Yine T lenfosit yüzeyindeki CD147 reseptörünün, virüs lenfositte girişinde etkili olarak lenfopeni patogenezinde rol alabileceği de öngörülmektedir (15).

EPİDEMIYOLOJİ

Çıkış merkezi olan Çin'den sonra yayılan bu enfeksiyon, Antarktika dışındaki altı dünya kıtasında da gösterilmiştir. İnsandan insana damlacık yolu ile bulaştığı bilinmekte olup, enfekte kişinin saçtığı damlacıklarla doğrudan veya dolaylı temas hastalığın yayılmasına sebep olmaktadır. Virüs gaita, idrar, gözyaşı ve kan gibi vücut sıvılarında da gösterilmiştir (16). Minimum bulaş süresinin 2 gün, maksimum bulaş süresinin 14 gün olarak bildirildiği hastalıkta, ortalama kuluçka süresi 5-7 gündür. Hastalık dönemi boyunca saçılımın sürdüğü ve hatta 60 günden daha uzun süre saçılımın gösterildiği vakalar mevcuttur (17). Entübasyon, nebülizasyon gibi aerosol oluşumuna neden olacak işlemlerin de bulaştırıcı olması nedeniyle özellikle nozokomiyal bulaşta rol oynadığı bilinmektedir (18). Yine enfekte hastaların gaitalarında da virüs saçılımının gösterilmesi nedeniyle, henüz kanıtlanamamış olsa da fekal-oral bulaş açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır (19). COVID-19 tanılı gebelerden alınan amniyon sıvısı ve plasenta örnekleri ile doğum sırasında alınan kordon kanı ve doğum sonrasında alınan anne sütünde de virüsün varlığına dair kanıt bulunamamıştır. Vertikal geçiş doğrulanmamıştır (20).

Virüsün saçılım sonrası yüzeylerde kalabilme süresi tam olarak bilinmemekle birlikte diğer koronavirüslerin, in vitro uygun şartlar sağlandığında 6 güne kadar cansız yüzeylerde kalabildiği iddia edilmektedir (21).

KLİNİK

Hastalık seyrinde görülen semptomların erişkin yaş grubu ile benzerlik gösterdiği pediatrik yaş grubunda hastalık daha hafif seyretmektedir (22). Bunun nedeni olarak korunmuş damar ve endotel yapısı, geçirilen viral enfeksiyonlarla kazanılmış çapraz koruma, ACE2 reseptörlerinin kısmi fonksiyonel yapısı, doğal immün sistemin immatürasyonu, daha az oranda komorbid hastalık varlığı gibi hipotezler öne sürülmektedir. Mart ayında bildirilen pediatrik kohortlara bakıldığında çocuk vaka oranının %1-5 arasında değiştiği gözlenmiştir. Küresel salgın merkezinin, çıkış noktası olan Çin'den Amerika Birleşik Devletleri'ne kayması ile bu bölgede bildirilen pediatrik vaka oranları %4,2'ye kadar yükselmiştir (23).

Retrospektif olarak derlenen vaka serileri demografik, epidemiyolojik ve klinik özellikler açısından Tablo 1’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. Farklı vaka serilerine ait demografik, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	CDC COVID-19 Response Team (24)	Dong ve ark. (25)	Lu ve ark. (26)	Garazzino ve ark. (27)	Parri ve ark. (28)	Tezer ve ark. (29)	Chang ve ark. (30)
Doğrulanmış vaka sayısı	2572	728	171	168	130	117	93
Ortalama yaş (yıl)	11	7	6,7	2,3	6	8	5,3
Ağırlıklı yaş grubu	MD	10 yaş üzeri (%46,1)	6-10 yaş arası (%33,9)	1 yaş altı (%39,3)	10 yaş üzeri (%34,6)	11-15yaş arası (%28,2)	MD
Erkek cinsiyet	%56,5	%57,5	%60,8	%55,9	%56,2	%52,9	%52
Ev içi temas	%91,3	MD	%76,6	%67,3	%51,5	MD	%75
Semptomatik	%11,3	%87,1	%84	MD	%86,9	%51,2	%26
Ateş	%56	MD	%41,5	%82,1	%51,5	MD	%59
Öksürük	%54,3	MD	%48,5	%48,8	%41,5	MD	%46

MD: Mevcut değil

En yaygın semptomların ateş ve öksürük olduğu bilinmekle birlikte kas ağrısı, diyare, kusma gibi yakınmalar da bildirilmektedir (31). Virüsün saptandığı hastalardaki gastrointestinal bulgular ince bağırsakta ACE2 reseptörlerinin mevcudiyeti ile açıklanmaktadır (25). Bunun yanında patogenezi ile ilgili süreç netleştirilemese de makül, papül, vezikül gibi birçok döküntü çeşidi ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (32). Dong ve ark.’ları (25) 2135 çocuk hastayı incelemiş ve buradan yola çıkarak hastalık ciddiyetinin sınıflandırılmasında kullanılacak olan tanımlamaları oluşturmuşlardır (Tablo 2).

Tablo 2. Var olan semptom, bulgu ve laboratuvar parametrelerine göre hastalık ciddiyetinin sınıflandırılması (Dong ve arkadaşlarına ait çalışmadan uyarlanmıştır (25))

<p>Asemptomatik enfeksiyon</p> <p>Herhangi bir klinik belirti ve bulgunun yokluğu VE</p> <p>Normal toraks görüntülemesi VE</p> <p>PZR test pozitifliği</p>
<p>Hafif hastalık</p> <p>Üst solunum yolu enfeksiyonunu düşündüren semptomlar (ateş, halsizlik, miyalji, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı) VE</p> <p>Oskültasyonla patolojik solunum sesi olmayışı</p>
<p>Orta hastalık</p> <p>Pnömoni (sıklıkla ateş ve öksürük ile birlikte) VE</p> <p>Dispne gibi hipoksemi bulgularının olmayışı</p>
<p>Ciddi hastalık</p> <p>Ateş, öksürük gibi erken respiratuvar semptomların varlığı veya gastrointestinal semptomların varlığı VE/VEYA</p> <p>Oksijen satürasyonunun <%92 olması VEYA</p> <p>Dispne bulgularının varlığı</p>
<p>Kritik hastalık</p> <p>ARDS veya solunum yetersizliği varlığı VEYA</p> <p>Şok, ensefalopati, miyokardiyal hasar, kalp yetersizliği, koagülasyon disfonksiyonu ve akut böbrek yetersizliği varlığı</p> <p>PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu</p>

Virüsün ortaya çıkmasından itibaren çocuklarda, hafif hastalık tablosu oluşturduğu çıkarımı; Mayıs 2020'de CDC tarafından yayınlanan, hastaneye yatış oranı %2,5-4,1 ve yoğun bakım ihtiyacı <%1 oranı ile de doğrulanmıştır (33). Her ne kadar çoğunlukla hafif seyrediyor olsa da, özellikle Nisan 2020 itibarıyla başta Avrupa ve Amerika'da olmak üzere toksik şok sendromu veya inkomplet Kawasaki sendromu benzeri hastalık tabloları görülmeye başlanmıştır (34). Virüse karşı verilen suprafizyolojik immün yanıtın sitokin fırtınası benzeri bir tabloyu tetikleyerek makrofaj aktivasyon sendromu, sitokin salınım sendromu veya Kawasaki hastalığına benzer bir durum meydana getirdiği düşünülmektedir. Görülen tablonun akut bir enfeksiyon tablosundan ziyade immundisregülasyona bağlı olduğu öngörülmektedir. Pediatrik hiperinflamatuvar sendrom, pediatrik multisistemik inflamatuvar sendrom, pediatrik hiperinflamatuvar şok gibi çeşitli adlandırmalar yapılmıştır. Sağlık Bakanlığı COVID-19 çocuk hasta yönetim rehberinde de "COVID-19 ile Olası İlişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom" olarak yer verilen durum için kriterler Tablo 3'te belirtilmiştir (35). Kriterleri karşılayan hastalar için hemodinamik stabilite ve yeterli perfüzyon için uygun hidrasyon ile birlikte gereğinde inotrop ajanlar, bakteriyel etkenler dışlanana kadar uygun antibiyoterapi ve Kawasaki hastalığı kriterlerini sağlayan hastalar için aspirin ile intravenöz immunglobulin önerilmektedir. Ayrıca interlökin (IL)-1 inhibitörü olan anakinra, kanakinumab ve IL-6 inhibitörü olan tosilizumab'ın da inflamasyonun baskılanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (35). Yüz seksen altı vakanın raporlandığı bir çalışmada mortalite oranı %2 olarak bildirilmiştir (36).

Tablo 3. COVID-19 ile Olası İlişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom Kriterleri

1	0-21 yaş arasında olmak
2	24 saatten uzun süren >38,0°C ateş varlığını
3	Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (En az 2 veya daha fazlasının varlığı)
	<ul style="list-style-type: none"> • Artmış C-reaktif protein • Artmış sedimantasyon • Artmış fibrinojen • Artmış prokalsitonin • Artmış d-dimer • Artmış ferritin • Artmış laktat dehidrogenaz • Artmış interlökin-6 seviyesi • Artmış nötrofil sayısı • Lenfositopeni • Hipoalbüminemi
4	Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu
5	Çoklu organ sistem tutulumu (En az 2 veya daha fazlasının varlığı)
	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiyovasküler (Şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal eko bulguları, aritmi) • Solunum (Pnömoni, ARDS, pulmoner emboli) • Böbrek (Böbrek yetersizliği) • Nörolojik (Konvülsiyon, inme, aseptik menenjit) • Hematolojik (Koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi) • Gastrointestinal (Yüksek karaciğer enzimleri, diyare, ileus) • Dermatolojik (Eritrodermi, mukozit, diğer döküntü)
6	Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi)
7	Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı)
	<ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 RT-PZR pozitifliği • SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği • SARS-CoV-2 antijen pozitifliği • Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması
COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 19, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, SARS-CoV-2: Ciddi akut solunum yolu sendromu Koronavirüsü-2, BNP: Beyin natriüretik peptid, RT-PZR:Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu	

Vertikal geçişi gösterilemeyen bu virüsün yenidoğanlarda saptanması, doğum sırasında veya doğum sonrasında hasta kişilerle temas sonucu damlacık aracılığı ile enfekte olduklarını düşündürmektedir. Virüsün saptandığı yenidoğanlarda hastalığın genellikle hafif seyrettiği gözlenmiş olup hastalıktan ziyade prematürite, sepsis gibi ikincil nedenlerin klinik tabloyu ağırlaştırdığı da düşünülmektedir (37).

TANI

Epidemiyolojik ve klinik bulguların birlikteliği söz konusu olduğunda yapılması gereken, orofarenks ve nazofarenksten sürüntü örneği alınması ve tanı koymada kabul gören gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemi ile virüsün gösterilmesidir (38). Nükleik asit amplifikasyon testleri, virüse ait gen bölgelerinin tanımlandığı spesifik testlerdir (39). Örneğin alınma yöntemi, uygun ortama ekimi ve alınan örneğin gereken şartlar sağlanarak transportu test sonucunu etkileyebilecek pretest basamaklarıdır. Yanlış negatiflik oranı, %40'a kadar çıkabildiğinden, klinik veya radyolojik şüphenin devamı halinde 24-48 saat ara ile test tekrarlanmalı ve hatta mümkünse de alt solunum yolu örnekleri tercih edilmelidir (40). Virüs kültürü, uygulama zorluğu nedeniyle kullanılmamaktadır.

Dolaşımda mevcut olan antijen ve antikorların değerlendirildiği serolojik testler de mevcuttur. Bir saatten kısa sürede sonuçlanan fakat duyarlılığı nükleik asit amplifikasyon testlerinden daha düşük olan antijen testleri yaygın olarak önerilmemektedir. Antikor testleri ise serokonversiyon gelişme süreci tam olarak bilinemediğinden akut hastalık tablosuna tanı koymada yetersiz kalabilir. Bu nedenle konvalesan dönemde edinilen örneklerin çalışılması önem kazanmaktadır. Ortalama 9-14 gün serokonversiyon süresi iddia eden yayınlar olmakla birlikte mevcut antikor miktarının hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir (41).

Virüs saptanan hastalarda; lökosit sayısı, lenfosit sayısı, akut faz reaktanları (C-reaktif protein, sedimentasyon, prokalsitonin, ferritin, interlökin-6), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, D-dimer gibi birçok laboratuvar testinde anormal değerler gözlenebilmekte olup, bunlardan herhangi biri COVID-19 hastalığı ile spesifik olarak bağdaştırılmamıştır. Ancak lenfopeni ile interlökin 6, D-dimer ve prokalsitonin parametrelerinde görülen artış kötü prognostik laboratuvar parametreleri olarak kabul görmüştür (42).

Tanı koymada erişkin yaş grubunda olduğu gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yeri yadsınamaz. Bilgisayarlı toraks tomografinin erken dönemde negatif sonuçlanan nükleik asit testleri ve subklinik tabloya rağmen lezyonları ortaya koyabildiği gösterilmiştir (43). Unilateral veya bilateral subpleval buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar ve hava bronkogramları sık görülen lezyonlardandır (44). Yaş grubu itibarıyla, diğer viral etkenlere sıklıkla olan maruziyet ve gelişebilecek hastalık tablosu sebebiyle diğer viral etiyolojiler de her zaman ayırıcı tanıda yer almalıdır.

TEDAVİ

Güvenilirlik ve etkinliği bilimsel olarak yeterli derecede kanıtlanmış herhangi bir virüs spesifik tedavi bulunmamaktadır. Virüsün hücreye tutunması, penetrasyonu ve replikasyonu gibi pek çok farklı basamakta durdurulması hedeflenmektedir. Erişkin yaş grubunda sınırlı sayıda yayın ile hidroklorokin/klorokin, azitromisin, interferon, favipiravir, remdesivir, interlökin inhibitörleri ve konvalesan plazma gibi çeşitli tedavi seçeneklerinin uygulandığı ve bazılarının kısmen yararlı bazılarının da kısmen zararlı olduğu ortaya konmuştur (45). Pediyatrik hasta grubunda sıklıkla hafif hastalık seyri görüldüğünden destek tedavisinin yeterli olduğu düşünülmektedir. Hidrasyon desteği ve parasetamol ile yapılacak olan ateş kontrolü başlıca önerilerdir. Hipoksiyi düşündürecek dispne, takipne gibi bulguların varlığın-

da yüksek akımlı nazal oksijen veya invaziv olmayan mekanik ventilasyon yöntemleri önerilmektedir (46). Sitokin fırtınası tablosunun taklit edildiği hiperinflamatuvar yanıt varlığında ise tosilizumab, anakinra, kortikosteroid ve intravenöz immünglobülin gibi tedavilerin seçilmiş kritik hastalarda kullanılabilmesi vurgulanmaktadır (29).

KORUNMA

Aşı çalışmaları devam eden ve enfeksiyonun geçirilmesi ile sağladığı seropozitiflik oranları oldukça düşük olan bu viral enfeksiyondan korunma basamağı her zaman geçerli olan tek ve en önemli basamaştır. Kalabalık ortamlardan kaçınarak en az 1,5 m olması gereken sosyal mesafenin korunması ve maske kullanımı ise bu basamağın olmazsa olmazlarını oluşturmaktadır (38). El hijyeni sağlanmasında su ve sabunla en az 20 sn. el yıkamak temel alınmalı, ellerin yıkanamadığı durumlarda ise en az %60 oranında alkol içeren el dezenfektanları kullanılmalıdır.

Yenidoğan bebeklerin korunmasında da yukarıda bahsi geçen fiziksel önlemler vurgulanmaktadır. Sosyal mesafenin korunması şartı ile anne ile aynı oda paylaşılabilir. Annenin el hijyeni ve tıbbi maske kullanımı sağlandıktan sonra sağdığı sütün, sağlıklı bir başka birey tarafından bebeğe verilebileceği veya annenin el hijyeni ve N95 maske kullanımı sağlandıktan sonra bebeğini emzirebileceğine dair çeşitli öneriler mevcuttur (47).

Temmuz 2020 itibarıyla 129'u prelinik aşamada, 18'i ise klinik aşamada olan aday aşı çalışması yürütülmekte olup replikatif olmayan viral vektörün kullanıldığı ChAdOx1-S aşısı Faz 3 aşamasında değerlendirilmektedir (48).

Her yaş grubundan bireyi etkileyen bu enfeksiyon tablosunun radikal bir çözüme ulaşması için hem ilaç hem de aşı çalışmalarına devam edilmektedir. Erişkin yaş grubu ile karşılaştırıldığında, pediatrik grupta hem vaka sayısının azlığı hem de klinik tablonun hafifliği nedeniyle yapılan çalışmalar oldukça yetersiz olup tanı ve tedavi sürecine ilişkin yürütülecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Beaudette FR, Hudson CB. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *J Am Vet Med Assoc.* 1937; 90: 51-8.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224): 565-74.
3. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
4. Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63 (4): 125-32.
5. World Health Organization (WHO). Emergencies, Diseases, Coronavirus disease 2019 (cited: 2020 June 6). Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
6. Englund J, Kim Y, McIntosh K. Human coronaviruses, including Middle East respiratory syndrome coronavirus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases [Internet]. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. [1 online resource (xxvi, 2696)]. Available from: Clinical Key <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20141033200>
7. Masters PS, Perlan S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, Eds. *Fields Virology*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2013; 825-58.
8. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270-3.

9. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020.02.07.937862; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
10. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965): 450-4.
11. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020; 14 (2): 185-92.
12. Li Y, Zhang Z, Yang L, Lian X, Xie Y, Li S, Xin S, Cao P, Lu J. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike. *iScience*. 2020; 23(8): 101400. doi: 10.1016/j.isci.2020.101400
13. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020; 215: 108427. doi:10.1016/j.clim.2020.108427
14. Mavi D, İnkaya AÇ. COVID-19: İmmün patogenezi. *Flora*. 2020; 25. doi: 10.5578/flora.69606
15. Wang K, Chen W, Zhou YS, Lian JQ, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.14.988345
16. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020; 119(3): 670-3.
17. Shin KS, Park HS, Lee J, Lee JK. Environmental Surface Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) during Prolonged Isolation of an Asymptomatic Carrier. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020; 41(11): 1328-30.
18. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Scientific brief. 29 March 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
19. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; S1542-3565(20)30481-X. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.001
20. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 111.e1-14.
21. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020; 104 (3): 246-51.
22. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39: 355-68.
23. United States Centers for Disease Control and Prevention. Cases in the US. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html> (June 17, 2020).
24. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 422-6.
25. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
26. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): 1663-5.
27. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(18): 2000600. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600
28. Parri N, Magistà AM, Marchetti F, Cantoni B, Arrighini A, Romanengo M, et al. Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks. *Eur J Pediatr*. 2020; 1 79(8): 1315-23.
29. Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci*. 2020; 50 (SI-1): 592-603.
30. Chang TH, Wu JL, Chang LY. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. 2020; 119 (5): 982-9.

31. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020; 383(2): 187-90.
32. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020; 183(1): 71-7.
33. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SB, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 759-65.
34. World Health Organization, Newsroom, Commentaries, Detail, Scientif Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (June 24, 2020).
35. T. C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19, Yeni Koronavirüs Hastalığı, Rehberler, Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavisi, 3 Haziran 2020. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_COÇUK_HASTA_YONETIMI_VE_TEDAVI.pdf
36. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383(4): 334-46.
37. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, Zhou W. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(7): 722-5.
38. T. C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19, Yeni Koronavirüs Hastalığı, Rehberler, Genel Bilgiler Epidemiyoloji ve Tanı, 29 Haziran 2020. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJI_VE_TANI.pdf
39. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
40. Long DR, Gombor S, Hogan CA, Greninger AL, O'Reilly-Shah V, Bryson-Cahn C, et al. Occurrence and Timing of Subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR Positivity Among Initially Negative Patients. *Clin Infect Dis.* 2020: ciaa722. doi: 10.1093/cid/ciaa722
41. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020: ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344
42. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-13.
43. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
44. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020; 17(6): 701-9.
45. US FDA. Remdesivir letter of EUA. Available from: <https://www.fda.gov/media/137564/download>
46. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420-2.
47. Gokcay G, Keskindemirci G. Breastmilk and Covid-19. *J Ist Faculty Med.* 2020; 83(3): 286-90.
48. World Health Organization, Health Topics, Coronavirus disease (COVID-19), Research and Guidance, Global Research, Update on WHO Solidarity Trial-Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine, Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Available from: <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

14. BÖLÜM / CHAPTER 14

Cardiac Surgery During COVID-19 Pandemic and in New Normal

COVID-19 Küresel Salgını ve Yeni Normal Dönemde Kardiyak Cerrahi

Atike Tekeli Kunt¹ , Yıldırım Gültekin¹ , Hatice Keleş² , Zeynep Nur Akçaboy³ 

¹Department of Cardiovascular Surgery, Kırıkkale University School of Medicine, Kırıkkale, Turkey

²Department of Internal Medicine, Kırıkkale University School of Medicine, Kırıkkale, Turkey

³Department of Anesthesia and Reanimation, Kırıkkale University School of Medicine, Kırıkkale, Turkey
e-mail:atikemd@gmail.com

ORCID: A.T.K. 0000-0001-9764-7393; Y.G. 0000-0002-9384-0556; H.K. 0000-0003-1460-2099; Z.N.A. 0000-0003-0748-7889

ABSTRACT

The pandemic caused by a new type of coronavirus namely SARS-CoV-2 was initially reported in China in December 2019. After that time, it has become a major global health concern and spread to 216 countries worldwide. The first COVID-19 case was diagnosed in Turkey on March 11, 2020, and again, on 11 March 2020, the World Health Organization (WHO) declared COVID-19 as global pandemic. The major mode of transmission of SARS-CoV-2 is human to human through droplets, respiratory aspirates, direct exposure, feces, and aerosols transmission. Due to its rapid transmissibility and the need for health care resources, nearly all elective cardiac surgical procedures have been cancelled worldwide. The COVID-19 outbreak has had a major impact on healthcare systems globally, necessitating organizational changes in hospitals such as the reallocation of intensive care units for victims of COVID-19. Only urgent or emergent operations could be performed during the COVID-19 outbreak to protect healthcare workers and uninfected patients with cardiovascular disease. Vaccine studies have not been completed yet and an antiviral agent that will directly affect SARS-CoV-2 has not been produced. The aim of this review is to provide the most current information regarding COVID-19 and cardiac surgery.

Keywords: COVID-19, pandemic, cardiac surgery

ÖZ

Yeni bir koronavirüs tipi olan SARS-CoV-2 virüsü nedeniyle ortaya çıkan küresel salgın ilk olarak Aralık 2019 tarihinde Çin'de rapor edilmiştir. O tarihten sonra da önemli bir global sağlık sorunu haline gelmiş ve tüm dünyada 216 ülkeye yayılmıştır. Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde tanı almıştır ve aynı tarihte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19'u global bir küresel salgın olarak ilan etmiştir. SARS-CoV-2 insandan insana bulaşmaktadır. Başlıca bulaş yolları ise; damlacık, respiratuvar aspiratlar, direkt temas, feçes ve aerosol oluşturan işlemlerdir. İnsandan insana hızlı bulaş olması ve sağlık bakımı kaynaklarına ihtiyaç olması nedeniyle hemen hemen tüm elektif kardiyak cerrahi prosedürler hem ülkemizde hem de tüm dünyada ertelenmiştir. COVID-19 salgını, küresel olarak sağlık hizmetleri sistemleri üzerinde büyük bir etkiye sahip olmuştur. Bu sebepten dolayı da COVID-19 hastaları için yoğun bakım ünitelerinin yeniden tahsisi gibi hastanelerde organizasyonel değişiklikler yapılması gerekmiştir. Küresel salgın döneminde sağlık çalışanlarını ve kardiyovasküler hastalığı olan enfekte olmamış hastaları korumak için sadece acil ve acele operasyonlar yapılabilmektedir. Henüz aşı çalışmaları tamamlanmamış ve direkt SARS-CoV-2'ye etki edecek bir anti-viral ajan da üretilmemiştir. Bu yazımın amacı COVID-19 ve kardiyak cerrahi ile ilgili en son bilgileri derlemektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, küresel salgın, kardiyak cerrahi

INTRODUCTION

A new type of coronavirus namely SARS-COV-2 originated from Wuhan, China, spread to 216 countries worldwide and now is responsible for the current pandemic of coronavirus disease (COVID-19). As of 02 July 2020, the World Health Organization (WHO) has reported a total of more than 10 million COVID-19 confirmed cases with more than 500.000 deaths (1). The major mode of transmission of SARS-CoV-2 is human-to-human through droplets, respiratory aspirates, direct exposure, feces, and aerosols transmission (2). In addition to aerosolization, contamination through the oxygenator or chest drains used in cardiac surgery is also an important issue of viral spread (3). Studies about COVID-19 in Turkey began on January, 10, 2020 and the Scientific Advisory Committee of the Turkish Ministry of Health was established and started to take measures and publish guidelines. Like all over the world, this committee advised to postpone elective interventions and operations for all patients including patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 (4). The COVID-19 outbreak has had a major impact on healthcare systems globally, necessitating organizational changes in hospitals such as the reallocation of intensive care units for victims of COVID-19 (5,6). Cardiac surgery is dependent on resources such as anesthesia staff, perfusionists, intensive care units and blood products both perioperatively and postoperatively, and it is known that the numbers of blood donors have reduced during the pandemic. These requirements of cardiac surgery lead Cardiac Surgery Units to operate at a major central unit for emergency or urgent cases, thus in this way the healthcare resources could be used effectively, and the elective cases could be postponed. In many countries, a sudden lack of health care resources occurred such as operating rooms were transformed into intensive care units, ventilators and healthcare staff were required to take care after patients with COVID-19 (7). In Turkey, we, as surgeons, were lucky that we had no lack of healthcare resources, however, to protect patients and healthcare providers, the Scientific Advisory Committee of Turkish Ministry of Health recommended to stop performing elective operations. Additionally, the patients did not want to come to hospitals due to the fear of infection. The major problem in adult cardiac surgical patients is that of which patient is elective, as delaying cardiac surgical procedures may lead to unexpected results and mortality. The Turkish Society of Cardiovascular Surgery determined an algorithm of cardiovascular surgery patients in COVID-19 pandemic according to Level of Priority (LoP); LoP I refers to elective cases, LoP II refers to urgent cases, LoP III refers to emergent cases, and LoP IV refers to salvage cases (8). This algorithm helped the Heart Team to decide the timing of the surgical procedures during the COVID-19 pandemic.

Emergent or urgent cardiac surgery is another challenge during the pandemic period especially in patients with active or recent COVID-19 infection. It is reported that the long-term outcomes of these patients are not well documented and the effects of cardiopulmonary bypass (CPB) that result in an "iatrogenic" cytokine storm namely systemic inflammatory response syndrome (SIRS) should be determined (9).

In Turkey and in many other countries, the incidence of new cases of COVID-19 are declining. As the pandemic has been taken under control, the need for other health services has gradually increased, specifically elective cardiac surgeries. However, the resumption of cardiac surgery requires thoughtful and appropriate caution due to uncertainties of this global pandemic (10,11). Cardiac surgery requires more resources than other surgical specialties as mentioned above, and the need for CPB during cardiac surgery is another problem, as CPB has harmful effects on the lungs and also results in a SIRS that depresses myocardial function and lung injury, and lead to these patients to be vulnerable to COVID-19 infection (12). The Society of Thoracic Surgeons published a COVID-19 task force for guiding

the ramping up delivery of cardiac surgery during the COVID-19 pandemic and stated in a summary that, “adult cardiac surgical programs may begin to ramp up the care delivery in a deliberate and graded fashion as the COVID-19 pandemic burden begins to ease” (11). They recommended three principles while delivering care as; “collaboration” for balancing the needs of patients waiting for surgery and health care resources, “prioritization” of patients awaiting surgery and “reevaluation” of healthcare conditions continuously. All of these recommendations are for the protection of patients, healthcare providers and also the whole society.

Recently, the Scientific Advisory Committee of Turkish Ministry of Health published a guideline on working in healthcare institutions during the normalization period during the COVID-19 pandemic (10) and PCR testing for all patients at least 48 hours before cardiac surgery that requires CPB is recommended regardless of the prevalence and / or test positivity rates.

In summary, cardiac surgical patients pose a challenge during the COVID-19 pandemic due to their risk of poor outcomes from COVID-19 infection, high resource requirements and increased mortality from delays in care. All institutions and healthcare providers should get prepared to fulfill their responsibilities in this new normalization period and should follow the measures that have been taken by both the administration of healthcare institutions and the government.

REFERENCES / KAYNAKLAR

1. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. Last update: 02 July 2020, 03:00 EEST. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020; 27(2): taaa021. doi: 10.1093/jtm/taaa021
3. Gunaydin S. Perioperative planning in the COVID-19 pandemic: Cardiovascular perfusion and device-related issues. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2020; 28: 247-9.
4. Infection Control Measures to be Taken at the Operating Rooms during the Pandemic Period. COVID-19 (SARS-CoV-2 INFECTION) Guide, Turkish Ministry of Health, Study of Scientific Board 27.04.2020.
5. George I, Salna M, Kobsa S, Deroo S, Kriegel J, Blitzer D et al. The rapid transformation of cardiac surgery practice in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: insights and clinical strategies from a centre at the epicentre. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020; 160(4): 937-47.e2.
6. Mohamed Abdel Shafi A, Hewage S, Harky A. The impact of COVID-19 on the provision of cardiac surgical services. *J Card Surg.* 2020; 35: 1295-7.
7. Stephens EH, Dearani JA, Guleserian KJ, Overman DM, Tweddell JS, Backer CL, et al. COVID-19: Crisis Management in Congenital Heart Surgery, *J Thorac Cardiovasc Surg.* *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 160: 522-8.
8. Mavioğlu HL, Ünal EU, Aşkın G, Küçükler ŞA, Özatik MA. Perioperative planning for cardiovascular operations in the COVID-19 pandemic. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2020; 28: 236-43.
9. Hussain A, Khan H, Lopez-Marco A, Roberts N, Oo A. Cardiac surgery in patients with confirmed COVID-19 infection: Early experience. *J Card Surg.* 2020; 35: 1351-3.
10. Guide on Working in Healthcare Institutions during the Normalization Period in COVID-19 Pandemic. Turkish Ministry of Health, Study of Scientific Board 26.06.2020.
11. Engelman DT, Lothar S, George I, Ailawadi G, Atluri P, Grant MC, et al. On Ramping up Delivery of Cardiac Surgery During the COVID-19 Pandemic: A Guidance Statement from The Society of Thoracic Surgeons COVID-19 Task Force. *Ann Thorac Surg.* 2020; 110: 712-7.
12. Khanna S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and cardiac surgeon-Are we on the back foot? *J Card Surg.* 2020; 35: 1389-90.

15. BÖLÜM / CHAPTER 15

COVID-19 (SARS-CoV-2) Pandemisinde Anestezi

Anesthesia in COVID-19 (SARS-CoV-2) Pandemic

Nazan Atalan Özlen¹ 

¹Marmara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Anestezi Programı, İstanbul, Türkiye
e-mail: nazanatalan@gmail.com
ORCID: N.A.Ö. 0000-0002-6376-5735

Öz

2019 Aralık ayında Çin'de Wuhan şehrinde ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Sendromu - Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsü Koronavirüs 2019 (COVID-19) pandemisine (küresel salgın) neden olmuştur. Klinikte, COVID-19 sıklıkla viral pnömoni olarak seyretmektedir. Bu nedenle ağır enfeksiyonlu olgularda trakeal entübasyon ve kontrollü ventilasyon gibi aerosol üreten hava yolu müdahaleleri gerekli olabilmektedir. Anestezistlerin rutin klinik çalışmaları onları hastanın havayoluna yaklaştırmakta ve aerosol haline gelmiş solunum yollarının enfekte sekresyonlarına karşı duyarlı hale getirmektedir. Aerosol oluşturma riski olan prosedürlerin uygulanması sırasında kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımının damlacık ve temas iletimini sınırlamada oldukça etkili olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle anestezi uzmanları, tam KKE giymelidir. Ayrıca, COVID-19 tanısı konulan veya şüpheli vakalarda acil ve elektif anestezi prosedürlerinin belirlenmesi de çok büyük önem taşımaktadır. Küresel salgın sürecinde hastanelerin operasyonel kapasitelerinin ve sağlık personelinin güvenliğinin korunması son derece önemlidir. Bu nedenle; anesteziyologların, sürekli güncellenen kanıta dayalı kılavuzları ve araştırmaları izleyerek kendilerine, diğer sağlık uzmanlarına ve hastalarına viral bulaşma riskini en aza indiren destekleyici bakım sağlamaları gerekmektedir. Bu makalede; kesin tanılı veya şüpheli COVID-19 hastasına anestezi yaklaşımı, hava yolu yönetimi, sağlık personelinin korunması ve çalışan güvenliği konuları tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, anestezi, çalışan güvenliği

ABSTRACT

In December 2019, the Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) virus caused the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic, which originated in Wuhan, China. COVID-19 often progresses as a viral pneumonia. Therefore, aerosol producing airway interventions such as tracheal intubation and controlled ventilation are required in severely infected cases. The routine clinical practice of anaesthesiologists bring them closer to the patient's airway, making them susceptible to aerosolised infected respiratory secretions. Adherence to the use of personal protective equipment (PPE) during aerosol generating procedures is considered highly effective in limiting droplet and contact transmission. For this reason, anaesthesiologists must wear full PPE. On the other hand, determining emergency and elective anesthesia procedures in cases with a diagnosis of COVID-19 or suspected cases is also of great importance. In the pandemic process, it is extremely important to protect the operational capacities of hospitals and health personnel's safety. Anaesthesiologists are required to provide supportive care to themselves, other healthcare professionals and their patients, by following constantly updated evidence-based guidelines and research, which minimise the risk of viral transmission. In this article; the anesthetic approach and airway management for the confirmed or suspected COVID-19 patients is discussed in terms of health personnel protection and employee safety.

Keywords: COVID-19, anesthesia, employee safety

EXTENDED ABSTRACT

In December 2019, the Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) virus, caused the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. COVID-19 often progresses as a viral pneumonia. Therefore, aerosol producing airway interventions such as tracheal intubation and controlled ventilation are required in severe cases. Routine clinical practice of anesthesiologists in operating theatres, emergency rooms, and intensive care units bring them closer to the infected patient's airway, making them susceptible to aerosolized respiratory secretions. Therefore; according to level 3 protection requirements, anesthesiologists must wear full personal protective equipment (PPE) with a liquid-tight long-sleeved gown, double-layer gloves, full face or eye protection, hair protection, or headgear, suitability tested N95 / FFP2 mask, or air-purifying respirators (PAPR = powered air-purifying respirators). In addition to PPE, decontamination of surfaces and equipment, minimization of patient and surface contact, and careful waste management are also essential.

Another point to be considered in this regard is, that because many patients with asymptomatic or mild disease with COVID-19 can apply for emergency or elective surgical intervention for different situations, determining emergency and elective anesthesia procedures in cases with a diagnosis of COVID-19 or suspected cases are of great importance. During the pandemic process, an appropriate number of operating rooms should be reserved for patients with or suspected cases of COVID-19 in each hospital. These designated operating rooms and anesthesia machines should only be used for COVID-19 cases. A minimum team should be assigned for anesthesia management in the operating room. To protect the environment and the anesthesia machine from contamination from an infected patient, the best strategy is to place a heat and moisture exchange filter (HME) between the breathing circuit and the patient's airway and another virus filter between the expiratory circuit line and the machine. Anaesthesia circuits and filters should be changed after each patient.

As an anesthesia method, procedures that prevent the risk of contamination by respiratory problems or coughing and minimal high airway pressures, are preferred and general anesthesia with tracheal intubation is recommended. Rapid serial induction is recommended for general anesthesia induction. Positive ventilation with a mask should be avoided as much as possible.

As a result; in the pandemic process, it is extremely important to protect the operational capacities of hospitals. Anesthesiologists are required to provide supportive care to themselves, other healthcare professionals, and their patients, by following constantly updated evidence-based guidelines and research, which minimise the risk of viral transmission.

GİRİŞ

2019 yılında Çin, Wuhan'da, SARS-CoV-2 adlı yeni bir beta-koronavirüs, COVID-19 salgınına yol açmıştır (1,2). Koronavirüsler (CoV), toplumda sık görülen ve soğuk algınlığı ile kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, *MERS*) ve Ciddi Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, *SARS*) gibi daha ciddi enfeksiyonlara kadar farklı klinik tablolara neden olabilen büyük bir virüs ailesidir (3-5). Hastalık esas olarak hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortama saçılan damlacıklarının solunması veya enfekte yüzeye dokunan elin, ağız, burun veya gözlere teması ile bulaşmaktadır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden bu kişiler de bulaştırıcı olabilmektedir (6). Kandaki virüsün tespiti nispeten nadir olmasına rağmen dışkı ve kandan da enfeksiyonun bulaşması teorik olarak mümkün görünmektedir (7). Olgularda hastalığın kritik seyrini, akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) şiddeti ve hipoksemi yansıtmaktadır (8). Enfekte olan insanların %80'inden fazlasında hastalık sadece hafif ateş ile seyrederken, yoğun bakıma ihtiyaç duyan ciddi vakaların yaklaşık %14-17'sinde ARDS ve %5'inde ise septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği gelişmektedir (9).

COVID 19 KÜRESEL SALGININDA ÇALIŞAN GÜVENLİĞİ

Anestezistlerin Bilmesi Gerekenler

Aerosol Üreten Girişimler/Yöntemler: COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2, tek sarmallı ribonükleik asit ile kapsüllenmiş bir koronavirüsdür ve oldukça bulaşıcıdır. En yüksek viral yük balgam ve üst solunum yolu sekresyonlarında görülmektedir (10). Esas olarak bir viral pnömoni olduğu için ağır olgularda trakeal entübasyon ve kontrollü ventilasyon sağlanması amacıyla hava yolu müdahaleleri gerekmektedir. Anestezistlerin ameliyathaneler, acil servisler ve yoğun bakım ünitelerindeki rutin klinik çalışmaları onları enfekte hastanın havayoluna yaklaştırarak aerosol haline gelmiş solunum yolları sekresyonlarına duyarlı hale getirmektedir. Sağlık çalışanları arasında en yüksek COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalma riski taşıyan iki grubun; bilinen veya şüphelenilen COVID-19 hastalarında aerosol üreten prosedürleri uygulayan ve numune toplama veya işleme görevlerinde çalışanların olduğu bilinmektedir (11). Bu nedenle küresel salgın sürecinde sağlık personeli bir yandan hasta için çabalarırken diğer yandan da kendini koruma zorluğu ile de karşı karşıyadır. Hava yolu yönetimi sırasında enfekte olma riskini en aza indirmek çalışan sağlığı açısından çok önemlidir.

Aerosol üreten prosedürler arasında; hastanın öksürmesi, hapşırması, tükürmesi, trakeal entübasyon, trakeostomi, non-invaziv ventilasyon (NIV), yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO), jet ventilation, maske ventilasyonu veya pozitif basınçlı havalandırma uygulamaları, nebulize ilaçların basit yüz maskesi ile verilmesi sayılabilir (12). Kullanım sırasında havalandırma devrelerinin bağlantısının kesilmesi, trakeal ekstübasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) (trakeal entübasyondan önce), bronkoskopi ve "kapalı hat sistemi" olmadan trakeal aspirasyon gibi bazı durumlar da potansiyel olarak aerosol üretici prosedürler olarak belirtilmektedir (13). Aerosol üreten prosedürler sırasında kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımına bağlı kalmak damlacık ve temas iletimini sınırlamada oldukça etkili olarak değerlendirilmektedir (14). Bu nedenle; anestezi uzmanları seviye 3 koruma gereksinimlerine göre; sıvı geçirilmeyen uzun kollu önlük, çift kat eldiven, tam yüz veya göz koruması, saç koruması veya başlık, kişiye uygunluğu test edilmiş N₉₅/FFP₂ maske veya hava temizleyici respiratörler (PAPR=powered air purifying respirators) ile tam KKE kullanılmalıdır. KKE kullanımında; mümkün olduğunca tek kullanımlık, tüm üst gövdeyi örten, kullanımdan sonra kullanıcıyı kirlenmeden kolayca çıkarılabilecek ürünlerin tercih edilmesi ve çıkarıldıktan hemen sonra uygun şekilde atılması genel ilkeler olarak benimsenmelidir. KKE, giyme ve çıkarma işleminin doğru bir şekilde yapıldığından emin olmak için işlemleri kontrol listesi ile takip eden bir gözlemci önerilmektedir. KKE kullanırken gözlüklerin buğulanması,

vakaların %80'ine kadar trakeal entübasyon için pratik bir sorundur; buğu önleyici tedbirler olarak iyodofor veya sıvı sabun kullanılabilir (15).

KKE kullanımı, hasta bakımı sırasında sağlık çalışanlarının kontaminasyonunu ve enfeksiyonunu önlemek için gereken sistemin sadece bir bölümünü oluşturur. KKE'ye ek olarak, yüzeylerin ve ekipmanın dekontaminasyonu, hasta ve yüzey temasının en aza indirilmesi ve dikkatli atık yönetimi de şarttır (15). Tablo 1'de aerosol üretimi için risk faktörleri ve alınması gerekli önlemler özetlenmektedir.

Tablo 1. Aerosol Üretimi için Risk Faktörleri ve Önlemler	
Risk Faktörleri	Önlemler
Öksürük	<ul style="list-style-type: none"> Entübasyon odasına girmeden ve hastanın hava yoluna yaklaşımadan önce aerosol koruyucu KKE'leri kullanmak Hasta maskesinin çıkarılması ile viral filtreli yüz maskesi uygulaması arasındaki sürenin en aza indirilmesi Uygun viral filtreli yüz maskesi kullanmak Hava yoluna uygulama yapmadan önce nöromusküler blokajın tam olması (etki için yeterli doz ve süre beklenilmesi) Ekstübasyon yönetiminde dikkat
Preoksijenizasyon sırasında yüz maskesinden kaçak	<ul style="list-style-type: none"> Yüze iyi oturan ve viral filtreli maske Çift el (V-E) kavrama ETO₂ monitörizasyonu
Kaçak olan sistemde Pozitif Basıncılı Ventilasyon (PPV)	<ul style="list-style-type: none"> PPV dan kaçınmak Uygun size endotrakeal tüp ve manometre ile cuff basıncı kontrolü Ventilasyon basınçlarını minimize etmek için Hava yolu manometrisi ile basınç takibi Tam nöromusküler blokaj 45° baş yukarı pozisyon Orofarengeal airway
Yüksek Gaz Akımı	<ul style="list-style-type: none"> HFNO'dan kaçınmak

KKE: Kişisel koruyucu ekipman, ETO₂: End-tidal oksijen, HFNO: High flow nazal oksijen

Bu konuda dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta; COVID-19'lu asemptomatik veya hafif hastalığı olan birçok olgunun farklı durumlar için acil veya elektif cerrahi müdahaleye başvurabilmeleridir (16). COVID-19 tanılı veya şüpheli olgularda acil ve elektif anestezi prosedürlerinin belirlenmesi bu nedenle büyük önem arz etmektedir (17). Öncelikle, cerrahi müdahale ve anestezi hastalığın seyrini olumsuz etkileyebileceği için COVID-19 tanılı veya şüpheli hastaların tüm elektif cerrahi prosedürleri iptal edilmelidir.

Küresel salgın sürecinde her ameliyathanede COVID-19 tanılı veya şüpheli hastalar için uygun sayıda ameliyathane salonu ayrılmalı, belirlenmiş bu ameliyathaneler ve anestezi makineleri sadece COVID-19 vakaları için kullanılmalıdır (18). İdeal olarak, ameliyathane ve preoperatif alan, saatte minimum 12 kez hava değişimi olan negatif basınç sistemleri ile havalandırılmalı ve negatif basınç seviyesi kontrol edilmelidir (19). Negatif basınç sistemlerinin bulunmadığı hastanelerde pozitif basınç sistemleri ve klimalar çalıştırılmamalı, ameliyathane odaları arasındaki kapılar her zaman kapalı olmalıdır. Teknik personel tarafından laminar akımın uygunluğu ve yüksek etkili filtrelerin fonksiyonları periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Ameliyathane salonunda anestezi yönetimi için minimum ekip görevlendirilmeli, girişime odadaki herkesin KKE giydiğine emin olduktan sonra başlamalıdır. Salonda gereksiz ilaç, cihaz ve malzeme bulundurulmamalıdır. Anestezi sırasında gerekli olabilecek tüm ilaç ve malzemeler oda dışında hazırlanarak kirli odaya getirilmelidir. Anestezi makinası ve diğer ameliyathanede bulunması zorunlu malzemelerin ise üzeri şeffaf örtü ile kaplanmalı, her operasyondan sonra örtü atılmalı veya uygun şekilde dezenfeksiyon yapılmalıdır. Çevreyi, sistemi ve anestezi makinesini enfekte olmuş bir hastanın kontaminasyonundan korumak için en iyi strateji, solunum devresi ile hastanın hava yolu arasına ısı ve nem değişim filtresi (HME) ve ekspiratuar devre hattı ile makine arasına bir virüs filtresi yerleştirilmesidir (20). Koronavirüslerin çoğu "viral" filtre ve maskelerin yakalayabileceği minimum boyutlu parçacıklardan daha küçüktür. Ancak, aerosol formundayken koronavirüslerin ilişkili olduğu solunum yolu salgı parçacıkları büyüktür ve bunlar filtrelenebilir. Dolayısıyla, filtre sistemlerinde virüsün kendisini filtrelemek yerine potansiyel olarak virüs içeren aerosolize solunum salgılarının filtrelenmesi esastır. SARS-CoV-2 virüsünün hastadan anestezi makinesine geçişini önlemek için, 0.1 mikron kadar küçük partikül boyutları için kıvrımlı (mekanik) yüksek verimli HME filtrelerin oldukça etkili olduğu belirtilmektedir (21). Her hastada ayrı solunum devresi kullanılmalı, anestezi devreleri ve filtreler her hastadan sonra değiştirilmelidir.

Anestezi yöntemi olarak, hastaların solunum veya öksürüğü ile bulaş riskini önleyen, yüksek hava yolu basınçlarını en aza indiren prosedürler tercih edilmekte ve trakeal entübasyon ile genel anestezi (GA) önerilmektedir (22,23). Fakat entübasyon, özellikle fizyolojik zorluğu olan olgularda riskli de olabilecek bir prosedürdür. Kritik hastaların yaklaşık %10'unda ciddi hipoksemi ($SpO_2 < \%80$) ve %2'sinde kardiyak arrest görülebileceği bildirilmektedir (24). Kritik hastalardaki trakeal entübasyonun ilk denemedeki başarı oranı genellikle %80'nin altındadır ve trakeal entübasyonların %20'sine kadar iki girişimde bulunulur (25). Bu nedenle özellikle kritik hastalarda hava yolu değerlendirmesi ve zor entübasyon riskinin belirlenmesi açısından MACOCHA skorlaması [Mallampati skor 3 veya 4 olması, Obstruktif uyku apnesi varlığı, servikal omurga hareketlerinde kısıtlılık, ağız açıklığının < 3 cm olması, koma, hipoksemi ($SpO_2 < 80$) veya entübasyon işlemi uzman olmayan bir sağlık personelinin uygulaması] kullanılması önerilmektedir (26). MACOCHA skoru > 2 olgularda zor hava yolu hazırlığı yapılmalı ve işlemin deneyimli bir anestezi doktoru tarafından gerçekleştirilmesi sağlanmalıdır. Entübasyon sırasında krikoid kıkırdak basısının, klinisyenleri istemeden eğilmeye ve hastanın hava yoluna daha yakın olmaya teşvik edebileceği, ayrıca öksürüğü arttırabileceği göz önüne alınmalı, risk ya da yararı dikkatle düşünülerek uygulanmalıdır (27).

GA indüksiyonunda, hızlı seri indüksiyon önerilmektedir. Maske ile pozitif ventilasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (12). Yüz maskesi, supraglottik hava yolu (SGA) veya non-invaziv ventilasyon (NIV) kullanıldığında uygulanan pozitif basınçlı ventilasyon, doğru yerleştirilmiş ve balonu şişirilmiş bir trakeal tüp ile karşılaştırıldığında potansiyel olarak daha fazla damlacık veya aerosoller üretir. Eğer SGA kullanılması gerekiyor ise; pozitif basınçlı ventilasyon sırasında partiküllerinin aerosolizasyon riskini azalttığı için ikinci nesil bir cihazın kullanılması önerilmektedir (28). Peroperatuar olarak mümkünse sürekli dalga formu kapnografisi kullanılmalıdır. End-tidal CO_2 (ETCO₂) dalga formunda kare dışında üçgen trase izlenmesi veya düşük sayısal ETCO₂ değerleri, yüz maskesinin etrafından kaçak olduğunu gösterir ve düzeltmek için müdahale imkânı sağlar (29).

Hastaların bireysel durumlarına operasyon özelliklerine göre genel anestezi dışında, solunum fonksiyonlarının korunması ve havayolu girişimleri sırasında meydana gelebilecek aerosolizasyondan kaçınabilmek için bölgesel anestezi yöntemleri de tercih edilebilir (30). Özellikle obstetrik operasyonlarda rejonel anestezi (RA) önerilmektedir (31). Eğer sezaryen doğum ihtimali varsa, nöroaksiyal doğum

analjezisi kullanılabilir (32). Fakat trombosit düzeyinin, vakaların %20'sinde düştüğünü gösteren çalışmalar nedeniyle RA öncesinde mutlaka trombosit sayısı kontrol edilmelidir (33,34). Bir diğer önemli husus; COVID-19 ensefaliti geçiren hastalarda, beyin omurilik sıvısından (BOS) virüs izole edildiği için, lomber ponksiyondan sonra BOS'un etrafa kontaminasyonun önlenmesine çalışılmalıdır (35). RA uygulamalarında uygun vakalarda solunum fonksiyonlarını en az etkileyecek aksiller veya infraklavikuler bloklar tercih edilmeli ve mümkünse ultrason rehberliğinde uygulanmalıdır. Ultrason cihazı kullanılacaksa üzeri şeffaf örtü ile örtülmüş ve proba şeffaf kılıf giydirilmiş olmalıdır. Cerrahi başlamadan önce GA'ye dönüş ihtimalini azaltmak için RA dikkatlice test edilmelidir. Blok tam oturana kadar ekstra bekleme süresine izin verilmelidir. Peroperatif dönemde, GA'ya dönme gereksinimi olması istenmeyen bir durumdur. Eğer vaka özelliği dolayısı ile genel anesteziye dönme olasılığı yüksekse, GA ile başlamak daha uygun olabilir. Eğer intraoperatif dönemde GA'ya dönüşüm gerekirse, literatürde tarif edildiği şekli ile acil hava yolu prosedürü uygulanmalıdır (36).

RA uygulamaları aerosol oluşturan işlem olarak sınıflandırılmamakta ve bu nedenle sağlık ekibinin N₉₅/FFP₂ veya benzeri hava filtre edici maske kullanımı gerekli görülmemekte, tüm hastalara cerrahi maske takılması ve vaka boyunca çıkarılmaması önerilmektedir (31). Ancak GA'ye dönüş ihtimali yüksek olan vakalarda N₉₅/FFP₂ maske kullanımı kesinlikle düşünülmelidir. Oksijen desteği gerekiyor ise nazal kanül veya tercihen maske üzerinden minimum ilave oksijen desteği istenen saturasyonu koruyacak şekilde minimum akımda verilmelidir. Damlacık yayılımını sınırlamak için oksijen maskesinin üzerine cerrahi maske takılabilir.

RA süresince hava yoluna müdahale gereksinimini azaltmak için hastalarda derin sedasyondan kaçınılmalıdır. Hastalara aerosol oluşumuna neden olabilecek bulantı ve kusmayı önlemek için rutin olarak antiemetik ilaçlar verilmelidir (37,38).

Standart Dışı Ortamlarda ve Planlanmamış Havayolu Yönetimi

Çalışan sağlığına yönelik tehdit oluşturan bir diğer durum da kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) gibi standart dışı ortamlarda ve planlanmamış acil uygulamalardır. CPR, enfeksiyon tanısı almış veya henüz teşhis edilmemiş bir hastayla da ilgili olabilmektedir. Arrest sonrası göğüs kompresyonlarının başlaması için gereken süreyi en aza indirirken kişilerin viral maruziyetten uygun şekilde korunmasını sağlamak son derece zordur. Resüsitasyonun izole bir oda dışında hastanede herhangi bir yerde uygulama ihtiyacı olabileceği ve ventilasyon sırasında oluşan enfekte aerosol düşünülerek KKE'nin hızla temini gerekir (39). Öncelikle CPR'ye dahil olan kişi sayısı en aza indirilmeli ve odada aerosol koruyucu KKE'si olmayan kimsenin bulunmasına izin verilmemelidir (40). CPR uygulayıcı ekip KKE teminine kadar eksternal göğüs masajına başlamamalıdır. Özellikle göğüs masajı sırasında olmak üzere yüz maskesi uygulamasından ve pozitif basınçlı ventilasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalı, uygulayıcı CPR sırasında hasta yanıtı ile oluşabilecek aerosollere ve damlacıklara maruz kalmaktan korunmalıdır. Deneyimli bir klinisyen tarafından erken entübasyon önerilmektedir fakat hemen entübasyon mümkün değilse daha az aerosolizasyon nedeniyle supraglottik hava yolunun yüz maskesi ventilasyonundan daha iyi bir seçenek olduğu düşünülmelidir.

SONUÇ

Küresel salgın sürecinde, hastanelerin operasyonel kapasitelerinin korunması son derece önemlidir. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC), COVID-19 salgını sırasında ek enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamalarının yanı sıra tüm hastalara rutin sağlık hizmeti sunumunun bir parçası olarak standart uygulamaların kullanılmasını önermektedir. Sağlık tesisinde herkesin kaynak kontrol önlemlerine ve el hijyeni uygulamalarına bağlı kalmasını sağlamak gereklidir. Sağlık tesisine giren herkesin maske

takması gerekliliği ve triajın son derece önemli olduğu açıktır. Semptomların taranması, asemptomatik veya presemptomatik bireyleri tanımlamasa da hastalar için halen önemli bir strateji olmaya devam etmektedir. COVID-19 hastasına temas eden sağlık çalışanlarının belirlenmesi ve doğru yönetilmesi sağlık hizmetinin devamında, sağlık sistemlerinde çalışan diğer personel ve COVID-19 ile enfekte olmayan hastaların korunmasında da büyük önem taşımaktadır. Tüm girişimler, maksimum koruyucu önlemler alınarak ve hastayla minimum temas edilerek gerçekleştirilmelidir. Hastaya kullanılacak ilaçlar, malzemeler ve araçlar önceden hazırlanmalı, kullanıldıktan sonra uygun şekilde imha edilmeli veya temizlenmelidir. Tablo 2'de enfeksiyon kontrolü açısından girişim önlemleri özetlenmiştir.

Tablo 2. Enfeksiyon kontrolü açısından girişim önlemleri
<p>Enfeksiyon Kontrolü:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genel kurallara her zaman ciddi olarak uyulmalıdır • Her durumda KKE uygun prosedürlerle takmak / çıkarmak için uygulamalı tatbikatlarla eğitim yapılmalıdır
<p>Girişim öncesi Hazırlık:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uygun el hijyeni • Kişisel koruyucu ekipmanların talimatlara göre giyilmesi <ul style="list-style-type: none"> o Mümkünse uygun şekilde hazırlanmış ve havalandırılan bir odada gerçekleştirilmeli • Odadaki kişi sayısını en aza indirilmeli • Gerekli ilaçlar ve aletler kontrol edilerek hazırlanmalı • Gereksiz ilaç, cihaz odada bulundurulmamalı • Olası entübasyon zorluklarını değerlendirilmeli • Anestezi makinesinin hem inspiratuvar çıkış hem de ekspiratuvar girişlerine filtre takılması
<p>Girişim Sırasında:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İşlem en deneyimli doktor tarafından yapılmalıdır. • Preoksijenizasyon, tüm hastalar için mutlaka yapılmalıdır <ul style="list-style-type: none"> o Hasta 45° baş yukarı pozisyonuna getirilmeli ve bu pozisyonda kalmalıdır. o Mümkün olan en az oksijen akışı kullanılmalıdır o ETO₂ mevcut değilse, en az beş dakikalık preoksijenleme önerilmektedir. • Yüz maskesi ventilasyonda kaçak olmayacak şekilde yüze uygun ayarlanmalı • Maske ventilasyon minimize edilmeli, krikoid bası uygulanmamalıdır. • Maske ventilasyonu gerekli ise çift el ventilasyonu uygulanmalıdır • Entübasyon: <ul style="list-style-type: none"> o Önerilen koruyucu ekipman ve bariyer arkasından yapılmalıdır o Hızlı seri indüksiyon uygulanmalı ve krikoid basıdan kaçınılmalıdır o Videolaringoskop ile orotrakeal entübasyon tercih edilmeli o Endotrakeal tüpün distal kısmı klemlenmeli ve/veya HME filtresi takılı olmalıdır o Endotrakeal tüp yeri doğruluğu kapnografi ile doğrulanmalıdır o Mümkünse fiberoptik entübasyondan kaçınılmalı – Gerekirse tek kullanımlık bronkoskop tercih edilmeli o Endotrakeal tüp kafı şişirilmeden devreye bağlanmamalıdır • Takip sırasında mümkünse sürekli dalga formulu kapnografi kullanılmalıdır.
<p>Girişim Sonrası:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistemin bağlantısını kesmekten kaçınılmalı, kesilmesi gerekiyorsa mutlaka KKE ve endotrakeal tüp ucu kapatılmalıdır • Her vakadan sonra filtreler ve soda-lime değiştirilmelidir • Kirli eldivenlerle çevreye (ventilatör, anestezi cihazı, masalar) dokunmamaya özellikle dikkat edilmelidir • Her zaman KKE çıkarma ve el hijyeni prosedürlerine uyulmalıdır
<p>KKE: Kişisel koruyucu ekipman, ETO₂: End-tidal oksijen</p>

Önerilere uymak başarı şansı vermekte ancak maalesef bunu garanti etmemektedir. Etkili ilaçlar ve aşılarda bulmak için çalışmalar devam etmektedir ve bir takım antiviral ilaçlar in vitro olarak umut vaat etmiştir. İlerleyen günlerde klinisyenlerin COVID-19 morbidite ve mortalitesini en aza indirmek için çeşitli terapötik ve aşılama seçeneklerine sahip olması muhtemeldir. Kısmen etkili bir antiviral ajan bile viral yükte yeterli azalma sağlayarak bu ölümcül hastalığı önlemek için konak bağışıklık sistemini daha iyi yanıt verebilir hale getirebilir. Bu süreçte, anestezi uzmanlarının kendilerine, diğer sağlık çalışanlarına ve hastalarına sürekli güncellenen kanıta dayalı kılavuzları ve araştırmaları dikkatle takip ederek viral bulaşma riskini en aza indiren destekleyici bakım sağlamaları gerekmektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-7.
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(11): 1061-9.
3. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Suttter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020; 92: 491-4.
4. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020; 92: 548-4.
5. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9: 29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x
6. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Eng J Med*. 2020; 382(16): 1564-4.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-10.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239-4.
9. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020; 323(18): 1843-2.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
11. U.S. Department Of Labor, Occupational Safety and Health Administration. Available from: <https://www.osha.gov/>
12. Brewster DJ, Chrimes NC, Do TBT, Fraser K, Groombridge Cj, Higgs A, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust*. 2020; 212(10): 472-81.
13. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: infection prevention and control. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/technical-guidance/infectionprevention-and-control>
14. Nicolle L. SARS safety and science. *Can J Anesth*. 2003; 50: 983-6.
15. Intensive Care Society. COVID-19 Information for ICS Members. 2020. Available from: <https://www.ics.ac.uk/COVID19>
16. CDC, Interim Operational Considerations for Public Health Management of Healthcare Workers Exposed to or with Suspected or Confirmed COVID-19: non-U.S. Healthcare Settings. Available from: www.cdc.gov.
17. Wen X, Li Y. Anesthesia procedure of emergency operation for patients with suspected or confirmed COVID-19. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020; 21(3): 299. doi: 10.1089/sur.2020.040
18. Ti LK, Ang LS, Foong TW, Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anaesth*. 2020; 67(6): 756-3.

19. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth.* 2020; 67(5): 568-9.
20. Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth* 2020; 124(5): 497-5.
21. The Anesthesia Patient Safety Foundation: FAQ on anesthesia machine use, protection, and decontamination during the Covid-19 Pandemic. Available from: <https://www.apsf.org>
22. Matava CT, Yu J, Denning S. Clear plastic drapes may be effective at limiting aerosolization and droplet spray during extubation: implications for COVID-19. *Can J Anaesth.* 2020; 67(7): 902-4.
23. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020; 395(10223): 470-4.
24. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingam G, Gale R, et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth.* 2018; 120(2): 323-30.
25. Yamakage M. Anesthesia in the times of COVID-19. *J Anesth.* 2020; 1-3. doi:10.1007/s00540-020-02798-4
26. Kim HJ, Ko JS, Kim T. Recommendations for anesthesia in patients suspected of COVID-19 Coronavirus infection. *Korean J Anesthesiol.* 2020; 73(2): 89-3.
27. Wujtewicz M, Dylczyk-Sommer A, Aszkielowicz A, Zdanowski S, Piwowarczyk S, Owzduk R. COVID-19 - what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020; 52(1): 34-8.
28. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Ling L, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect.* 2019; 101(1): 84-4.
29. Kearsley R. Intubation boxes for managing the airway in patients with COVID-19. *Anesthesia.* 2020; 75(7): 969. doi: 10.1111/anae.15081
30. Aminnejad R, Shafiee H. Is regional anesthesia safe enough in suspected or confirmed Covid-19 patients? *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11(9): 1371. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00146
31. Uppal V, Sondekoppam RV, Landau R, El-Boghdadly K, Narouze S, Kalagara HKP. Neuraxial anaesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 pandemic: a literature review and practice recommendations. *Anaesthesia.* 2020; 75: 1350-63.
32. Xia H, Zhao S, Wu Z, Luo H, Zhou C, Chen X. Emergency caesarean delivery in a patient with confirmed COVID-19 under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2020; 124(5): e216-e218.
33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054-9.
34. Bauer M, Bernstein K, Dinges E, Delgado C, El-Sharawi N, Sultan P, et al. Obstetric anesthesia during the COVID-19 pandemic. *Anesth Analg.* 2020; 131(1): 7-9.
35. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020; 12(3): e7352. doi:10.7759/cureus.7352
36. COVID-19 Guidance for Regional Anesthesia, Neuraxial Anesthesia and Peripheral Nerve Blocks. Available from: <https://esraeurope.org>
37. Wong J, Goh QY, Tan Z, Lie SA, Tay YC, Ng SY, et al. Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Can J Anaesth* 2020; 67(6): 732-45.
38. He Y, Wei J, Bian J, Guo K, Lu J, Mei W, et al. Chinese society of anesthesiology expert consensus on anesthetic management of cardiac surgical patients with suspected or confirmed Coronavirus disease 2019. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34(6): 1397-5.
39. Resuscitation Council UK, COVID-19 Guidelines. Available from: <https://www.resus.org.uk>
40. European Resuscitation Council COVID-19 Guidelines. Available from: <https://erc.edu/sites>

16. BÖLÜM / CHAPTER 16

COVID-19 ve Baş-Boyun Kanseri

COVID-19 and Head and Neck Cancer

Berkay Çaytemel¹ , Cömert Şen¹ , Erdinç Uysal¹ , Murat Ulusan¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: comert.sen@istanbul.edu.tr
ORCID: B.A. 0000-0002-8608-8749; C.Ş. 0000-0002-5101-8599; E.U. 0000-0002-3446-2110; M.U. 0000-0003-3885-1620

Öz

Yeni Koronavirüs Hastalığı'nın (COVID-19) 11 Mart 2020'de küresel salgın ilan edilmesinden bu yana; baş-boyun kanseri hastalarının takip ve opere edildiği merkezler de dahil olmak üzere neredeyse tüm sağlık sistemleri küresel olarak etkilenmiştir. Çoğu klinikte elektif gününbirlik işlemler ve ameliyatlara ara verilmiş, muayene edilen hasta sayısında azaltmaya gidilmiştir. Kanser hastalarının SARS-CoV-2 ile enfekte olma endişesiyle hastanelere gitmemesi ve bu olguların ikinci planda kalması, baş-boyun kanseri hastalarının tanısında, tedavisinde ve takibinde gecikmelere yol açmıştır. Yapılan çalışmalarda, aktif tedavi (ameliyat veya radyoterapi/kemoterapi) esnasında COVID-19 geçirmenin hastalığın semptomlarının şiddetini, yoğun bakım ihtiyacını ve mortaliteyi ciddi artırmakta olduğu ortaya konulmuştur. Baş-boyun kanserli hastalar diğer kanser gruplarından ayrı olarak değerlendirildiğinde; genellikle tütün ürünleri ile ilişkili olduklarından ve yaş ile sıklığı arttığından, hastalar mevcut olan kanserden bağımsız olarak COVID-19 ile ilişkili yüksek risk grubundadırlar. Bu hastaların bir kısmında mevcut olan trakeostomi de SARS-CoV-2'nin yayılımı açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Bu yazıda küresel salgın sürecinde baş-boyun kanserli hastaların tanısının, tedavisinin ve takibinin nasıl yürütülmesi gerektiği hakkında literatürdeki bilgiler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, baş-boyun kanseri; baş-boyun cerrahisi

ABSTRACT

Since the announcement of the new Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic on March 11, 2020, almost all healthcare systems, including centers where head and neck cancer patients are treated and operated, have been globally affected. In most of the otolaryngology clinics, elective procedures and surgeries were suspended, and the number of patients examined in outpatient clinics decreased. Furthermore, cancer patients did not come to hospitals with the concern of being infected by COVID-19. This situation caused delays in the diagnosis, treatment and follow-up of head and neck cancer patients. Furthermore, studies have shown that being infected by COVID-19 during active treatment seriously increases the severity of the symptoms of the disease, the need for intensive care and mortality. When patients with head and neck cancer are evaluated separately from other cancer groups; because the head and neck cancers are usually associated with tobacco products and the incidence of head and neck cancers increases with age, patients are in the high risk group associated with COVID-19 regardless of the current cancer. In addition, some of these patients have tracheostomy which facilitates the spread of the disease. In this study, we tried to compile the information in the literature about how to carry out the diagnosis, treatment and follow-up of patients with head and neck cancer during the pandemic.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; head-neck cancer; head-neck surgery

EXTENDED ABSTRACT

In December 2019 several cases of viral pneumonia were recorded in China. The etiology of that viral pneumonia outbreak was identified as a new betacoronavirus, named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" (SARS-CoV-2). And the disease caused by this virus is called coronavirus disease-2019 (COVID-19). Due to its rapid spread, it has quickly affected the entire globe and World Health Organization declared a pandemic on March 11, 2020. While much is still to be learnt about this virus, it is well known that COVID-19 patients with certain additional diseases (such as hypertension, diabetes mellitus, heart-kidney failure, etc.), as well as those of advanced age and those with immunosuppression or those who are smokers have a higher risk of mortality. Likewise, it is known that having COVID-19 during the active period of cancer treatment significantly increases the severity of the symptoms of the disease, as well as the need for intensive care, and there is a higher risk of mortality.

During the pandemic, almost all healthcare systems, including centers where cancer patients are treated and operated on, have been affected globally. In many countries, the issue of the lack of hospitals and emergency department beds, as well as insufficient health care workers and personal protective equipment (PPE), has been raised, and various non-COVID-19 related clinical procedures and operations have been stopped or postponed. The number of patients examined in outpatient clinics has decreased. The fact that cancer patients have not come to hospitals due to fear of being infected has led to delays in the diagnosis, treatment and follow-up of these patients. For cancer patients, the need to decide when to start treatment during the pandemic, or whether treatment should be postponed or not, has raised several ethical issues.

One of the biggest challenges specific to head and neck cancer during the COVID-19 pandemic has been that the procedures associated with the patient's examination, biopsy and treatment require manipulation in the upper respiratory tract. Since this virus is mostly located in the upper respiratory tract, this poses a risk of infection for the physician during the examination of the nose and throat. In addition, the examination of the larynx and nasal cavity requires endoscopic procedures. If the patient coughs or gags during these procedures, he/she generates aerosols. It is recommended that otolaryngology examinations during the pandemic should be performed with suitable PPE consisting of at least a N95 mask, a protective waterproof apron and glasses/face visor. In addition, various guidelines from certain associations recommend the use of powered air purifying respirator (PAPR) if high-risk procedures such as bronchoscopy, intubation and tracheostomy are to be performed. Even if cancer patients are asymptomatic, COVID-19 should be tested by polymerase chain reaction (PCR) tests before surgery. Patients diagnosed with COVID-19 should be given COVID-19 treatment and should be operated on no earlier than 14 days after the end of treatment or when their PCR results become negative.

Due to the fact that many operations were postponed, and the fact that patients were not inclined to come to the hospitals at the beginning of the pandemic because of their concerns of being infected, there has been an increase in the number of head and neck cancer patients waiting for surgery. Consequently, it would be appropriate to make plan on a priority basis for the surgical management of patients with head and neck cancer.

In this section, information will be given about how to diagnose, treat and follow up patients with head and neck cancer during the pandemic period.

GİRİŞ

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Çin'in Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömöni vakalarının etkeni olarak yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) belirlenmiştir. Daha sonra bu virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış; meydana getirdiği hastalık da yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak tanımlanmıştır (1). COVID-19 kişiden kişiye yayılma özelliği nedeniyle oldukça hızlı yayılmış ve 11 Mart 2020 de küresel salgın ilan edilmiştir (2). DSÖ'nün resmi internet sitesinde 12 Temmuz 2020'de yayınladığı son rapora göre salgının başlangıcından bu yana COVID-19 tanısı alan hasta sayısı 12.401.262, ölen hasta sayısı ise 559.047'tir (3).

Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'nin inkübasyon periyodunun ortalama 5.2 gün (1-14) olduğu ortaya konulmuştur. Inkübasyon sonrası asemptomatik kalabilmekle beraber klinik olarak en sık ateş, kuru öksürük, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, tat ve koku duyusu kaybı görülmekte; laboratuvarında ise lökopeni yanı sıra akut faz reaktanlarında artış da tabloya eşlik etmektedir (4). Asemptomatik seyreden hastaların oranları henüz belirlenebilmiş değildir, ancak bu oranın %80 civarında olduğu düşünülmektedir (5). COVID-19 hastalığında mortalite oranı %2 ile %7 arasında değişmektedir (6). Klinik olarak COVID-19 başlangıçta öksürük, ateş ve nefes darlığı gibi spesifik olmayan semptomlar ile karakterizedir. Semptomların başlamasından şiddetli hipoksemi nedeni ile yoğun bakım ihtiyacına kadar geçen ortalama süre 7 ila 12 gün arasındadır (4). Ek hastalığı olan (hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp-böbrek yetmezliği vb), ileri yaş, immunsupresyon ve sigara içme öyküsü olan olguların hastalığı semptomatik geçmekte ve mortalite oranları daha yüksek seyretmektedir (5-7). Ayrıca yapılan çalışmalarda, aktif tedavi döneminde COVID-19 geçirmenin hastalığın semptomlarının şiddetini, yoğun bakım ihtiyacını ve mortaliteyi ciddi artırmakta olduğu ortaya konulmuştur (8-10).

Baş-boyun kanserleri; tüm kanserlerin %4-5'ini, kanserden ölümlerin ise %2'sini oluşturmaktadır (11). Tüm kanserler içinde altıncı sıklıkta, kanser nedeni ölümler arasında yedinci sıklıkta ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmaktadır (12). Baş-boyun kanserlerinin dünyada genelde yılda 330.000'den fazla ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (13). Baş-boyun kanserlerinin etiyolojisinde çevresel faktörler önemli yer tutmaktadır. Çevresel risk faktörlerinin başında tütün ürünlerine maruziyet, alkol kullanımı, insan papilloma virüsü (HPV) gelmektedir. Ayrıca mesleki faktörler, diğer bazı viral ajanlar, radyoterapi ve diyetle ilgili faktörlerin de etiyolojile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (14).

Bu çalışmamızda küresel salgın sürecinde baş-boyun kanserli hastaların tanısının, tedavisinin ve takibinin nasıl yürütülmesi gerektiği hakkında literatürdeki bilgiler derlenmiştir.

COVID-19 VE KANSER

COVID-19 un 11 Mart 2020'de küresel salgın ilan edilmesinden bu yana; sağlık sistemleri küresel olarak etkilenerek değişmek zorunda kalmıştır. Pek çok ülkede hastane ve acil servis yatağı, sağlık çalışanı ve kişisel koruyucu ekipman (KKE) eksikliği gündeme gelmiştir. Bu nedenle pek çok ülkede klinik işlemler-operasyonlar durdurulmuş veya ertelenmiştir (15).

Kanser hastaları; bu hastaları takip eden ve opere eden merkezler de bu süreçten önemli ölçüde etkilenmiştir. Kanser hastaları için küresel salgın sırasında tedaviye ne zaman başlanacağı veya tedavinin ertelenip/ertelenmeyeceğine dair karar verme gerekliliği etik sorunları gündeme getirmiştir. Ne yazık ki; küresel salgın devam ederken, kanser hücreleri de çoğalmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda tümör hücrelerinin iki katına çıkma süresi 15 ile 99 gün olarak saptanmış ve tedavide

meydana gelen gecikmenin mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir (16,17). Baş-boyun bölgesindeki tümörlerin tedavisinin gecikmesi tedavi başarısını düşürmekle birlikte; konuşma, beslenme ve nefes alma problemlerinin de ortaya çıkmasına veya daha da artmasına sebep olabilmektedir (18).

Aktif kanser tedavisi gören veya tedavi sonrası aşamadaki immünsüprese hastalarda COVID-19 hastalığının etkileri üzerine yapılan çalışmalar yayınlanmıştır. Liang ve ark. (8) 18 kanser hastası (1'i baş-boyun kanseri olan) üzerinde yaptığı çalışmada bu hastaların; kanser olmayan hastalara göre daha yüksek mekanik ventilasyon ihtiyacı duyduğunu (%39) ve mortalitenin daha yüksek olduğunu (%8) saptamışlardır. Desai ve ark.ları (9); son 30 günde kemoterapi almış veya opere edilmiş olan kanser hastalarının hastalığı şiddetli geçirme ihtimalinin; kanser hastası olmayanlara göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Zhang ve ark.ları (10) ise; 3'ü (%11) baş-boyun kanserine sahip 28 kanser hastası üzerinde yaptığı değerlendirmede ise bu hastaların 10'unun (%36) mekanik ventilasyon ihtiyacı duyduğu ve 8'inin (%29) öldüğünü saptamışlardır.

Baş-boyun kanserli hastalar diğer kanser gruplarından ayrı olarak değerlendirildiğinde; baş-boyun kanserleri genellikle tütün ürünleri ile ilişkili olduklarından ve yaş ile sıklığı arttığından hastalar mevcut olan kanserden bağımsız olarak COVID-19 ile ilişkili yüksek risk grubuna dahil olmaktadır(19). Ayrıca baş-boyun kanserli hastaların bir kısmında mevcut olan trakeostomi; SARS-CoV-2 yayılımı açısından yüksek risk oluşturmaktadır (20).

COVID-19 KÜRESEL SALGINI SÜRECİNDE BAŞ-BOYUN KANSERİ TANISI

COVID-19 küresel salgını sırasında baş ve boyun kanserine özgü en büyük zorluklar; üst solunum yolunda ortaya çıkan patolojinin incelenmesi, biyopsisi ve tedavisi ile ilişkili risklerdir. Burun ve boğaz muayeneleri, özellikle virüsün rezervuar alanının üst solunum yolları olması nedeniyle doktor açısından hastalık bulaşı için yüksek risk teşkil etmektedir (21). Bu nedenle, küresel salgın sürecinde kulak burun boğaz muayenelerinin N95 maske, koruyucu-su geçirmez önlük/tulum ve gözlük/yüz siperinden oluşan uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE) ile yapılması önerilmektedir (20).

Hipofarenks, larenks, nazal kavite muayenesi endoskop gerektirdiğinden bu muayeneler sırasında hastalar öksürüp, öğürebilmekte ve ortaya saçılan partikül sayısı artmaktadır (20,22). Hastaların klinik öyküsü, şikayeti, yaş grubu ve risk faktörleri sorgulanıp, tümöral hastalık kuşkusu yok ise endoskopik muayeneler ertelenmelidir. Ancak tümöral hastalık kuşkusu olması durumunda; hastanın COVID-19 temas öyküsü ve şüpheli semptomu varsa, SARS-CoV-2 PCR testi için örnek alınarak ilgili hastanenin küresel salgın triyaj bölümüne yönlendirilmelidir. Test sonucuna göre planlama yapılmalıdır. Gereksiz endoskopik muayeneden kaçınılmalı, gerekirse görüntüler kayıt altına alınmalıdır. Endoskoplar kullanıldıktan sonra dezenfekte edilmeden odadan dışarı çıkarılmamalıdır. Bu konuda ek bir öneri de; eğer endoskopik burun, nazal kavite ve nazofarenks uygulaması veyafleksibl endoskop ile transnazal indirekt laringoskopi uygulamak zorunda kalınırsa, hastaya yalnızca endoskopun geçirilebileceği kadar açıklık oluşturulmuş cerrahi maskeler takılarak ortama aerosol yayılma riski azaltılmalıdır (21).

Muayene sırasında oral kavite, orofarenks, nazal kavite gibi bölgelerde malignite şüphesi uyandıran lezyon saptanan hastalardan lokal anestezi ile biopsi alınmadan önce; SARSCoV-2 PCR testi için örnek alınarak test sonucuna göre planlama yapılması uygun olacaktır. Bu bölgelerden yapılan biopsilerin de yüksek aerosol oluşturacağı unutulmamalıdır (20,22). Larengeal bölgede tümöral lezyon izlenen hastalar multidisipliner olarak değerlendirilip hastaya da bilgi verilerek; cerrahi planlanacaksa; donuk kesit biopsi alınarak sonucuna göre eş zamanlı olarak cerrahi yapılabilir.

COVID-19 KÜRESEL SALGINI SÜRECİNDE BAŞ-BOYUN KANSERİ TEDAVİSİ

Küresel salgın sürecinde hastaların çekincelerinden dolayı hastane başvurusunun azalması nedeniyle tanı gecikmeleri yaşanırken; bazı operasyonların ertelenmesinden dolayı cerrahi bekleyen hasta sayısında artış meydana gelebilmektedir. Yine bazı hastanelerde ameliyathenelerin yoğun bakımlara çevrilmesi, postoperatif yoğun bakıma gitmesi planlanan hastaların mevcut yoğun bakımlarda COVID-19 tanılı hastaların tedavi görüyor olması ve personel yetersizliği gibi durumlardan dolayı kısıtlı sayıda operasyon şansı olabilir. Bu nedenlerden dolayı baş-boyun kanserli hastaların cerrahisinin planlanmasında öncelik esasına göre gruplama yapılmalıdır (20,23-25). Baş boyun kanserli hastaların cerrahisinin planlanmasında Stanford Üniversitesi'nin (Kaliforniya, ABD) yayınladığı kendi klinik rehberleri kılavuz olarak kullanılabilir (24) (Tablo 1).

Tablo 1. Sık görülen baş ve boyun tümörlerinin COVID-19 döneminde aciliyet durumuna göre sınıflandırılması (Stanford Üniversitesi klinik rehberinden uyarlanmıştır) (24)

Ameliyatlara Devam Edin		Ertelemeyi düşünün >30 gün	3 aya kadar ertelemeyi düşünün	Herbir vakayı ayrı değerlendirme
HPV negatif BBK	Progrese olan veya tekrarlayan PTK	Cilt kanseri	Hava yolu basısı/ solunum yetmezliği yapmayan guatr	Belirsiz ilerleme oranları ile nadir histolojik tipteki neoplaziler
Tanıda önemli hastalık yükü veya geç dönem HPV pozitif BBK	Tükrük bezi karsinomu	Metastazsız, düşük riskli PTK	Rutin benign tiroid nodülleri ve tiroidit	Direkt laringoskopi ve biyopsi gibi tanı yöntemleri
Kanser tedavisi komplikasyonları olan BBK hastaları	Böbrek fonksiyonunu bozan paratiroid adenomu	Düşük risk melanomlar	Revizyon PTK	30 gün içinde ilerleme riski olan şüpheli görünümlü lezyonlar
Başarısız radyoterapi sonrası nüks BBK	Malign kafa tabanı lezyonları		Stabil veya yavaş progresyon gösteren, stabil böbrek fonksiyonlu paratiroid adenomu	
Metastatik veya metastaz şüphesi olan medüller tiroid karsinomu	Melanomlar / Merkel hücreli kanser		Daha fazla büyüme ile kozmetik etkisinin/ morbiditenin muhtemelen düşük olduğu BCC	
Tiroid foliküler lezyonları/ neoplazmaları (>4cm)	Kritik alanlarda yerleşen BCC (örn. Orbita) ve ileri non-melonositik cilt kanserleri (SCC)		Benign tükrük bezi lezyonları	

HPV: İnsan papilloma virüsü; BBK: baş-boyun kanseri; PTK:Papiller tiroid karsinoma; SCC: Skuamoz hücreli karsinom; BCC: Bazal hücreli karsinom

Hasta ameliyat öncesi yatırılıp 5-7 gün izole edilip COVID-19 belirtileri açısından takip edilmelidir. Operasyon hazırlığı için gerekli görüntüleme işlemleri ve konsültasyonlar teması minimumda tutmak kaydıyla izolasyon sürecinde yapılmalıdır. Daha sonra hastaya 24 veya 48 saat arayla iki kez SARS-CoV-2 PCR testi yapılmalı, negatif çıkarsa operasyona alınmalıdır. SARS-CoV-2 PCR testi pozitif çıkan COVID-19

tanılı kanser hastası; öncelikli opere edilmesi gereken hasta dahi olsa hayati tehdit eden kanama, solunum sıkıntısı gibi bir durum yoksa enfeksiyon hastalıkları birimine yönlendirilmeli, tedavisinin bitiminden sonra yeniden değerlendirilerek 24 veya 48 saat arayla iki kez SARS-CoV-2 PCR testi yapılarak negatif çıkarsa operasyona alınmalıdır (23,24).

Burun, nazofarinks, oral mukoza ve alt solunum yolları sekresyonlarında mevcut olabilecek yüksek viral yük yüzünden; tüm intra/intranazal ve transtrakeal cerrahiler yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (24). SARS-CoV-2 negatif bir hastada veya semptomları veya teması olmayan bir hastada yukarıda bahsedilen yüksek riskli operasyonlar sırasında N95 maske, koruyucu su geçirmez önlük/tulum ve gözlük/yüz siperinden oluşan uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE) önerilir (23,24). Buna ek olarak Çin Anesteziyoloji Derneği, Avrupa Rinoloji Derneği ve Stanford kılavuzları; bronkoskopi, entübasyon, trakeostomi gibi yüksek riskli prosedürler mevcutsa, elektrikli hava temizleyici respiratör –“powered air purifying respirator” (PAPR) kullanılmasını önermektedir (26-28). PAPR’ler N95 maskelelerinden daha koruyucudur, ancak kullanımı yorucudur. Önündeki koruyucu cam buğulanıp, sislenirse görüşü engeller. Kapüşonlu tip cerrahi ekipmanla birlikte kullanıldığında iletişimi zorlaştırır (28). Baş-boyun kanserlerinin çoğunda kabul edilen tedavi modeli cerrahidir. Bunlara istisna olarak kabul edilen modalitenin kemo-radyoterapi olduğu HPV+ Orofarenks kanseri ve nazofarenks kanseri verilebilir (29,30). Ancak larenks, oral kavite veya orofarenkste erken evre skuamöz hücreli kanser primerleri olan hastalar için tedavi seçenekleri arasında cerrahi veya radyasyon tedavisi olabilir. Bu iki tedavi modalitesi benzer klinik sonuçlarla ilişkilidir (31). Bu bağlamda, özellikle adjuvan radyasyon tedavisinin gerekliliği veya trakeostomi olası değilse daha kısa tedavi süresi nedeniyle cerrahi tercih edilebilir (19).

COVID-19 KÜRESEL SALGINI SÜRECİNDE BAŞ-BOYUN KANSERLİ HASTALARIN TAKİBİ

Baş-boyun kanseri tanısı almış hastalar; genellikle tütün ürünleri kullanmış olduklarından ve tüm üst solunum yolu mukozası benzer embriyolojik-histolojik paternde olduğundan dolayı senkron veya metakron kanser geliştirmeye yatkındırlar (32). Bu nedenle operasyon sonrası belli zamanlarda kontrol muayeneleri yapılmaktadır. Muayenede şüphe saptanan hastalar biopsiye yönlendirilmeli ve multidisipliner olarak değerlendirilmelidirler (33). Mümkünse küresel salgın süresince kontrollere gelemeyen veya gelmekte çekinen hastalara telefon veya mail ulaşılarak hastanın kontrole gelmesi sağlanmalıdır. Kontrol muayenesine gelen hastada yine COVID-19 temas öyküsü ve şüpheli semptom sorgulamalı; gerekirse kontrol SARSCoV2 PCR testi yapıldıktan sonra sonucuna göre muayene yapılmalıdır. COVID-19 testi pozitif çıkan veya COVID-19 enfeksiyonu bulguları olan hastalardan Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmeli; sonucu ile hareket edilmelidir. Muayeneler daha önce bahsedilen uygun KKE ile yapılmalıdır (23,24).

SONUÇ

COVID-19 küresel salgını baş-boyun kanseri hastalarının takip edildiği ve opere edildiği merkezler de dahil olmak üzere Dünya üzerinde birçok ülkede neredeyse tüm sağlık kuruluşlarının çalışma düzenini önemli ölçüde etkilemiştir. Çoğu klinikte günlük muayene sayısında kısıtlamaya gidilmiş, elektif işlemler ve ameliyatlara ara verilmiştir. Ayrıca kanser hastalarının enfekte olma endişesiyle hastanelere gelmemesi ve bu olguların ikinci planda kalması, baş-boyun kanseri hastalarının tanısında, tedavisinde ve takibinde gecikmelere yol açmıştır (19,25).

Baş-boyun kanserlerinin bir kısmı adjuvan ve neoadjuvan tedaviye uygun olmakla beraber, büyük kısmı cerrahi gerektirmektedir (29-33). Bu cerrahinin gerçekleştirilmemesi kansere bağlı morbidite

ve mortalitenin önemli miktarda artması ile sonuçlanabilir (16,17). Küresel salgın sürecinde yapılacak düzenlemelerle; acil olgular ile beraber kanser olgularının yönetiminin planlanması oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-33.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109: 102433.
3. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199-207.
5. Velavan TP, Meyer CG. COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* 25: 278-80.
6. 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.
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054-62.
8. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 335-7.
9. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and cancer: lessons from a pooled meta-analysis. *JCO Glob Oncol.* 2020; 6: 557-9.
10. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020; 31(7): 894-901.
11. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer Statistics, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53: 5-26.
12. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2137-50.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394-424.
14. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015; 24(3): 379-96.
15. Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. *JMIR Public Health Surveill.* 2020; 6(2): e18810. doi:10.2196/18810
16. Jensen AR, Nellemann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for 116 radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2007; 84(1): 5-10.
17. Wyatt RM, Beddoe AH, Dale RG. The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. *Phys Med Biol.* 2003; 48: 139-55.
18. Schutte HW, Heutink F, Wellenstein DJ, van den Broek GB, van den Hoogen FJA, Marres HAM, et al. Impact of time to diagnosis and treatment in head and neck cancer: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 162(4): 446-57.
19. Chaves ALF, Castro AF, Marta GN, Junior GC, Ferris RL, Giglio RE, et al. Emergency changes in international guidelines on treatment for head and neck cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Oral Oncol.* 2020; 107: 104734. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104734
20. Vukkadala N, Qian ZJ, Holsinger FC, Patel ZM, Rosenthal E. COVID-19 and the Otolaryngologist: Preliminary Evidence-Based Review. *Laryngoscope.* 2020; 10.1002/lary.28672. doi:10.1002/lary.28672
21. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020; 382(12): 1177-9.

22. Cui C, Yao Q, Zhang D, Zhao Y, Zhang K, Nisenbaum E, et al. Approaching Otolaryngology Patients During the COVID-19 Pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 163(1): 121-31.
23. Canadian Association of Head & Neck Surgical Oncology (CAHNSO) Guidelines for Management of Head & Neck Cancer During the COVID-19 Pandemic. Available from: <https://www.entcanada.org/wp-content/uploads/CAHNSO-Cancer-Mx-Guidelines-COVID-19-Apr-3-2020-.pdf>. Accessed April 7, 202
24. Topf MC, Shenson JA, Holsinger FC, Wald SH, Cianfichi LJ, Rosenthal EL, et al. Framework for prioritizing head and neck surgery during the COVID-19 pandemic. *Head Neck.* 2020; 42(6): 1159-67.
25. Kiong KL, Guo T, Yao CMKL, Gross ND, Hanasono MM, Ferrarotto R, et al. Changing practice patterns in head and neck oncologic surgery in the early COVID-19 era. *Head & Neck.* 2020; 42: 1179-86.
26. Zuo MZ, Huang YG, Ma WH, Xue ZG, Zhang JQ, Gong YH, et al. Expert recommendations for tracheal intubation in critically ill patients with Noval coronavirus disease 2019. *Chin Med Sci J.* 2020; 35(2): 105-9.
27. Risk for Otorhinolaryngologists. Available from: https://www.europe-anrhinologicsociety.org/?page_id=2143
28. Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine. The Use and Effectiveness of Powered Air Purifying Respirators in Health Care: Workshop Summary. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 May 7. doi: 10.17226/18990
29. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, Waldron J, Zhao H, Perez-Ordóñez B, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastases. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 543-50.
30. Paul P, Deka H, Malakar AK, Halder B, Chakraborty S. Nasopharyngeal carcinoma: understanding its molecular biology at a fine scale. *Eur J Cancer Prev.* 2018; 27(1): 33-41.
31. Higgins KM, Shah MD, Ogaick MJ, Enepekides D. Treatment of early-stage glottic cancer: meta-analysis comparison of laser excision versus radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 38: 603-12.
32. Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, et al: Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res.* 1996; 56(11): 2488-92.
33. Simo R, Homer J, Clarke P, Mackenzie K, Paleri V, Pracy P, et al. Follow-up after treatment for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016; 130(S2): S208-S211.

17. BÖLÜM / CHAPTER 17

COVID-19 Pandemisi ile Diş Hekimliği Pratiğinde Yenilenen Enfeksiyon Kontrol Yöntemleri

Renewed Infection Control Methods in Dentistry Practice with COVID-19 Pandemic

Merve Demir¹ , Kıvanç Bektaş Kayhan¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: merve.demir@ogr.iu.edu.tr
ORCID: M.D. 0000-0002-4652-3785; K.B.K. 0000-0001-7149-9230

ÖZ

Kısa sürede ülkemizi ve tüm dünya nüfusunu etkileyen koronavirus hastalığı (COVID-19) tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. İlk defa 2019 yılının Aralık ayında Çin'de bildirilen vakaların ardından hızla yayılan COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi (küresel salgın) olarak tanımlanmıştır. Hastalığın bulaş yolunun bireyler arası temas ve havadaki damlacık partikülleri olduğu, bireylerde yüksek ateş, öksürük ve nefes darlığı semptomlarına sebep olarak sağlığı ölümcül düzeyde etkileyebildiği bildirilmiştir. Vakaların ülkemizde tanımlanmasının ardından sağlık personeli dahil yüksek risk grubundaki bireylerin ve toplumdaki tüm bireylerin korunmasına yönelik birçok mecradan konuyla ilgili bilgiler paylaşımaya başlanmıştır. Oldukça bulaşıcı olan bu virüsten korunmak için önemli bir husus olan sosyal mesafe, diş hekimliği pratiğinde yeterince sağlanamamaktadır. Ayrıca klinik işlemler ile oluşabilecek aerosol ve damlacık kaynaklı SARS-CoV-2 virüsünün yayılmasının artabileceği ve bu nedenle diş hekimlerinin hastalığa yakalanmada ve çapraz enfeksiyon oluşturmada yüksek risk grubunda olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, COVID-19 küresel salgını sürecinde diş hekimliği personelinin virüsün yayılmasının önüne geçebilmek için enfeksiyon kontrol ve koruma yöntemlerini bilmesi ve uygulaması oldukça önemlidir. Bu makalede küresel salgın sürecinde ve gelişebilecek yeni küresel salgınlarda diş hekimliğinde bilinmesi ve uygulanması gereken enfeksiyon kontrol yöntemleri ve bu süreçte gelişebilecek zorlukları tanımlayarak öneriler sunan güncel literatür bilgileri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, diş hekimliği uygulamaları, enfeksiyon kontrolü, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) has affected our country and the whole world in a short time and has become a major health problem all over the globe. COVID-19, which spread rapidly following the first cases reported in China in December 2019, was declared to be a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. It has been reported that the disease is transmitted from person to person through droplets, that it causes high fever in individuals, that the symptoms of the disease are a cough and shortness of breath in the airways and that it is a disease that can affect the health of some individuals to the point of death. With the rising numbers of cases in our country, a variety of information has started to be shared regarding the protection of individuals at risk, especially healthcare professionals. It is reported that dentists are in a high risk group for disease transmission and cross-infection, due to the inability in dental practices to maintain the required social distance for the prevention of the spread of the disease and the high probability of the transmission of SARS-CoV-2 responsible for COVID-19 through aerosols and droplets during clinical procedures. Therefore, it is critical for dental professionals working during the COVID-19 epidemic to know and apply all necessary precautions to prevent the spread of the disease. In this article, infection control measures to be taken in dentistry practice during the COVID-19 epidemic were presented by compiling the current literature, including difficulties that may be encountered in this period and suggestions to dentists.

Keywords: COVID-19, dentistry practice, infection control, SARS-CoV-2

EXTENDED ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) has affected our country and the whole world in a short time and has become a major health problem all over the globe. The World Health Organization (WHO) declared this epidemic to be an "International Public Health Emergency" on January 30, 2020. COVID-19, which spread rapidly following the first cases in China in December 2019, was declared to be a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. Although there is not enough knowledge about this disease which affects the whole world, the current information obtained is rapidly shared with the whole world through the databases and health system organizations of various countries. It has been reported that the disease is transmitted from person to person through droplets, that it causes high fever in some individuals, that it produces symptoms of cough and shortness of breath in the airways, and that it is a disease that can affect the health of the individual to the point of death. With the rising number of cases in our country, a vast amount of information has started to be shared about the protection of individuals at risk, especially healthcare professionals. Social distance, which is necessary for protection from this virus due to its highly contagious properties, cannot be adequately provided in dental practices. It is known that COVID-19 can be directly transmitted by contact (by inhalation or swallowing) with droplets that develop during respiratory activities such as speech, coughing, sneezing, or bio-aerosols produced during clinical procedures. These droplets may be nasopharyngeal or oropharyngeal in origin. Dentistry procedures that require close contact with patients, such as one-to-one oral and respiratory contact, can pose a high risk at this time of the epidemic. In addition, it is reported that the spread of SARS-CoV-2 responsible for the disease may increase due to aerosols and droplets that spread in the air during clinical procedures, and therefore dentists and their employees are at high risk of contracting the disease and creating cross-infection. Moreover, in studies involving the diagnostic tests of patients with suspected COVID-19, considering the use of the 'saliva secretion' of the individual in the tests used in the diagnosis of the virus, it is necessary for oral and dental health professionals to take special precautions in their work environments and to protect themselves and their surroundings against the risk of transmission. To do this they must follow the rules recommended by the health authorities. For this reason, it is very important for dental staff to know and apply infection control and protection methods in order to prevent the spread of the virus during the COVID-19 pandemic. In dental practices, all staff work systematically and strictly adhere to sterilization, disinfection and infection control rules in the current working system. However, during the pandemic, there are additional precautions that should be taken in dental practice as in all health practices. These additional measures include the implementation of emergency treatments, patient selection and arrangement of appointments, preparation of clinical conditions and equipment, additional hygiene and antisepsis measures in patient waiting areas, additional personal protective measures (use of protective equipment) of staff and medics, and measures to be taken with regard to medical waste. Besides, additional training that should be given to healthcare workers in order to implement the measures taken in a healthy and conscious way can be included in the protective measures. In this review, we seek to give a review of the current literature information consisting of infection control methods that should be known and applied in dentistry during the pandemic process and new pandemics, the difficulties that may develop in this process and the recommendations made to dentistry healthcare professionals about the epidemic.

GİRİŞ

2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde bildirilen yeni Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) günümüzde küresel bir salgın halini almıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 30 Ocak 2020 tarihinde ortaya çıkan bu salgınla ilgili "Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu" ilan etmiştir.

Virüs, Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi'nce (ICTV) şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır. Virüsün sebep olduğu bildirilen bu hastalığa COVID-19 adı verilmiştir. COVID-19 adı korona için "Co", virüs için "vi", hastalık için "d" ve oluşum yılı için 19 şeklinde bu kelimelerden görüldüğü yıla bağlı türetilmiştir (2).

SARS-CoV-2, enfekte ettiği bireylerde "Şiddetli Akut Solunum Sendromu"na (Severe Acute Respiratory Syndrom (SARS)) neden olabilen bir virüstür (3). İlk kez 2002 senesinde tanımlanan SARS-CoV ve 2012 senesinde tanımlanan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) küresel salgınlarındaki virüslere benzer olarak SARS-CoV-2 de hayvan kaynaklı bir virüstür ve insanlara geçebilme özelliğine sahiptir (4).

Virüsün belirti göstermediği kuluçka süresinin 2 ile 14 gün arasında olduğu belirtilmekle birlikte çeşitli kaynaklarca bu sürenin 24 güne kadar çıkabildiği de bildirilmiştir (5).

COVID-19 ile enfekte olan hastaların klinik semptomları farklılıklar göstermekle birlikte ateş, halsizlik, kuru öksürük ve nefes darlığı en sık bildirilen bulgularıdır. Göğüs bilgisayarlı tomografisinde (BT) anormal bulgular, kas ağrıları, yorgunluk ve buna ek olarak balgam varlığı, baş ağrısı, hemoptizi ve ishal olarak diğer belirtiler de sıralanabilir (6,7). Hastalığın şiddetli ve kritik seyrettiği vakalarda (vakaların %15'i şiddetli, %5'i kritik) zatürre, böbrek yetmezliği gelişip ileri evrelerde çoklu organ yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilir (8,9). Olguların %80'den fazlası hafif semptomlarla ve özel tedaviye gereksinim olmadan hastalığı atlatabilir. Fakat semptomsuz hasta olup, taşıyıcı rol oynayan kişilerin COVID-19 pozitifliğini test yapmadan belirlemek olanaksızdır (10).

COVID-19'un, konuşma, öksürme, hapşırma gibi solunumsal aktiviteler sırasında gelişen damlacıklara ya da klinik işlemler esnasında üretilen biyo-aerosollere temas (solunum/yutma) yoluyla direkt olarak bulaşabildiği bilinmektedir. Bu damlacıklar nazofaringeal veya orofaringeal kökenli olabilir (10-13). Büyük partiküle sahip olanların yakın temasta korunmasız bireyi doğrudan enfekte edebildiği, daha küçük partiküllerin ise havada asılı kalarak çapraz enfeksiyonlara neden olabileceği bildirilmektedir (14,15). Bunun yanı sıra kontamine olmuş aletler ve/veya yüzeyler de indirekt bulaş riskini artıran önemli faktörlerdir (16). Hastalığın bulaşma ve yayılmasında damlacıklar ve aerosol yoluyla bulaşma söz konusu olduğundan dış hekimleri yüksek risk grubunda yer almaktadır. Ağız ve diş sağlığı kurumları, hastalarla yakın temasta tedavilerin yürütüldüğü, hemen hemen tüm vücut sıvılarına temasın olabildiği ve biyo-aerosol oluşturan döner aletlerin kullanıldığı sağlık kuruluşlarıdır. Dış hekimliği personelleri ve hastaları, tedavi ortamında solunum yollarını etkileyen ve bireylerde hastalık geliştirebilen patojen mikroorganizmalarla karşılaşabilir ve konak-taşıyıcı rolünde de bulunabilirler (11,17). Buna ek olarak COVID-19 şüphesi taşıyan hastaların tanı testlerinde bireyin "tükürük salgısı"nın kullanıldığı göz önünde alındığında, ağız ve diş sağlığı çalışanlarının çalışma ortamlarında özel önlemler alması, kendilerini ve çevrelerini bulaş riskine karşı korumaları için sağlık otoriteleri tarafından önerilen kurallara uymaları gerekmektedir (18).

Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından resmi olarak bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından duyurulan bildirimler ve gelişmelerle birlikte yenilenen "COVID-19 Hastalığı Rehberi"nde hastalıkla ilgili tanımlamalar ve hastalığın yönetimi bildirilmiş, kişilerin

ve sağlık personelinin koruyucu ekipman kullanımı, COVID-19 tanılı kişilerin takibi ve bu hususta alınması gereken önlemleri yayınlanmıştır (19).

Ayrıca Türk Diş Hekimleri Birliği tarafından bilim kurulu üyelerince, virüs hakkındaki güncel bilgiler ışığında hazırlanan diş hekimleri için "COVID-19 Salgını Döneminde Diş Hekimliğinde Acil Durum ve Acil Servis İhtiyacı İçin Durum Yönetimi Rehberi" yayınlanmıştır (20).

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

A) COVID-19 küresel salgınında diş hekimliği pratiğinde enfeksiyon kontrol yöntemleri

A.1. Elektif Tedavilerin Ertelenmesi

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 21.04.2020 tarihli "COVID-19 Diş Hekimliği Uygulamalarındaki Acil ve Zorunlu Hizmetler" başlığı ile yayınlanan son güncellemesinde önerilen acil tedaviler:

1. Pulpal inflamasyona bağlı şiddetli diş ağrısı
2. Perikoronitis veya üçüncü molar dişinden kaynaklanan şiddetli ağrılar
3. Osteitis veya alveolit (postoperatif)
4. Lokalize ağrı ve şişmeye neden olan apse veya bakteriyel enfeksiyon
5. Ağrı veya yumuşak doku travmasına neden olan diş fraktürü
6. Travmaya bağlı diş avulsiyon/luksasyonu
7. Çene ve yüz kırıkları
8. Oral mukozanın akut ve ağrılı lezyonları/ülserasyonları
9. Hayatı tehdit edici ve kontrolsüz kanamalar
10. Hastanın havayolu açıklığını tehdit eden intraoral/ekstraoral enfeksiyonlar
11. Radyoterapi ve kemoterapi alması planlanan ya da almakta olan ve organ nakli planlanan hastaların tedavileri
12. Medikal sorunları olan ve dental konsültasyon istenilen hastalar
13. Dikiş alınması
14. Geçici restorasyon kaybı/kırıklarının ve hareketli protez kullanımına engel olan vuruğunun aerosol oluşturmaya engel şekilde tedavisi
15. Ortodontik tedavisi devam eden bireylerin braket ve tellerinin kırılması sonucunda yumuşak dokuda oluşan yaralanmaya bağlı olarak gelişen ağrı ve/veya enfeksiyon
16. Yeni doğan dudak- damak yarıklı hastaların beslenme plağı uygulamaları
17. Çene eklemi luksasyonu
18. Biyopsi (malignite şüphesi bulunan durumlarda) şeklinde tanımlanmıştır.

Yayınlanan güncellemede ek olarak;

Diş hekimliği pratiğinin tüm sağlık kurumlarında, Sağlık Bakanlığı'ndan ikinci bir açıklama yapıncaya kadar belirtilen tüm bu işlemler dışındaki tedavilerin ertelenmesinin uygun olacağı bildirilmiştir.

Belirtilen acil işlemlerin sabit ekipler tarafından en az iki vardiya ile izole alanlarda gerçekleştirilmesi ve çalışanlara mutlaka günlük ateş ölçümü yapılmasının uygun olacağı vurgulanmıştır (21,22).

A.2. Hasta Değerlendirilmesi ve Hastaların Kabulü

Öncelikle mutlaka hastaların ateşleri temasız bir termometreyle ölçülmelidir. Diş enfeksiyonlarıyla alakalı olabilecek yüksek ateş bulgusu alınan anamnez ile COVID-19 kaynaklı yüksek ateş bulgusundan ayırt edilmelidir (23).

Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı 21.04.2020 tarihli son genelgeye göre randevulardan önce her hastadan ön anamnez alınmalıdır. Hastaların 14 gün içerisinde yurtdışına seyahat edip etmediği, COVID-19 tanısı konmuş bir bireyle temasının olup olmadığı; ateş, öksürük, solunum güçlüğü, halsizlik gibi semptomların varlığı sorgulanmalı ve şüpheli olduğu düşünülen vakalar en yakın sağlık kuruluşuna yönlendirilmelidir (11,22). Önerilen diş hekimliği uygulamalarından önce alınması gereken "Yeni Corona Virüs (n-Cov-2019) ile İlgili Hasta Bilgilendirme ve Onam Formu"nda şu sorular yer almaktadır (11):

1. Son iki hafta içinde ateşiniz yükseldi mi?
2. Son iki hafta içinde başlamış öksürük veya solunum yolu problemi geçirdiniz mi?
3. Son iki hafta içinde öksürük, solunum güçlüğü veya ateş semptomları olan birden fazla kişiyle temasınız oldu mu?
4. Son iki hafta içinde yurt dışına seyahat ettiniz mi?
5. Son iki hafta içinde yurt dışına çıkan bireylerle yakın temasınız ya da sosyal mesafe kuralı ihlali oldu mu?
6. Son iki hafta içinde COVID-19 teşhisi konulmuş bir kişiyle temasta buldunuz mu?
7. Yakın zamanda herhangi bir toplantıya katıldınız mı ya da tanımadığınız kişilerle yakın temasınız oldu mu?

Bu sorulardan birine hastanın cevabı **EVET** ve ateşi **37,3°C'nin altında** ise tedavinin 14 gün sonraya alınması ve ev karantinası önerilmektedir.

Formdaki sorulardan birine hastanın cevabı **EVET** ve ateşi **37,3°C'nin üzerinde** ise hasta karantinaya alınmalı ve daha ileri tıbbi bakım için yetkili bir hastaneye bildirilmelidir.

Sorulara cevabı **HAYIR** ve ateşi **37,3°C'nin altında** ise maksimum önlemlerle ve aerosol yaratmayacak şekilde sadece acil tedaviler yapılmalıdır.

Sorulara cevabı **HAYIR** ve ateşi **37,3°C'nin üzerinde** ise hasta daha ileri tıbbi bakım için yetkili bir hastaneye bildirilmelidir (24).

Hastalar kliniğe maskesiz kabul edilmemelidir.

A.3. Tedavi Öncesi Klinik Ortamının Hazırlanması

COVID-19 virüsünün oda sıcaklığında 2 saatten 9 güne kadar canlı kalabildiği ve bulaşıcı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca nemliliğin arttığı durumlarda daha uzun süre aktif kaldığı gösterilmiştir (11).

Bu nedenle virüsün yayılım ve buna bağlı bulaşıcılığını azaltmak için;

1. Ortamın havadar ve kuru olması önemlidir.
2. Çapraz enfeksiyon gelişmesi bakımından merkezi havalandırma sistemleri sakıncalıdır. Bu nedenle virüs filtreli olmayan havalandırma sistemleri kullanılmamalıdır.

Son çalışmalarda COVID-19'un kağıt üzerinde 4-24 saat, metal üzerinde en az 48 saat ve plastik üzerinde ise en az 72 saat bulaşıcı kalabildiği belirlenmiştir (3,25).

Bu nedenle, klinikte hasta bekleme salonlarında çapraz enfeksiyon gelişme riskine karşı:

3. Gazete ve dergi gibi ortak kullanabilecek açıkta duran tüm eşyalar kaldırılmalı; ortak kullanım alanlarındaki yüzeyler (kapı kolları, elektrik düğmeleri vs.) alkol içeren yüzey dezenfektanlarıyla her hastadan sonra temizlenmelidir (26).
4. Hastaların randevu aralıklarında ortamın hazırlanması için yeterli zaman bırakılmalıdır (27).
5. Kliniklerin girişlerinde ve bekleme alanlarında %60-95'lik alkol içeren el dezenfektanı ve kağıt mendil/havlular bulundurulmalıdır. Hastaların evsel atıkları için temassız çöp kutuları konulmalıdır.
6. Hastalar girişte galoş giymeleri, ellerini yıkamaları, dezenfektan kullanmaları konusunda yönlendirilmelidir.
7. Kişisel eşyalarını askıya asmaları ve muayene odasına almamaları istenmelidir.
8. Reşit olan ve bakım gerektirmeyen hastaların refakatçileri bekleme odasına/klinik içine kabul edilmemelidir. Refakatçi ihtiyacı olan hasta için sadece 1 refakatçi kabul edilmelidir.
9. Bekleme odasında, görüşme ve değerlendirme esnasında hastayla en az 1 metre mesafe korunmalı, mesafe sağlanamayacaksa mutlaka tıbbi maske takılmalıdır (26).
10. Kliniğin görünür alanlarına ve hasta bekleme alanlarına öksürme/hapşırma esnasında burun ve ağız kapatmak için kağıt mendil/havluların kullanımını, ayrıca bu maddelerin atık çöplerine atılma şekli ve el hijyeninin hangi sıklık ve ne şekilde yapılması gerektiğini içeren bilgilendirme notları ve görsel posterler asılmalıdır (28).
11. Tedaviler iyi izole ve iyi havalandırılan alanlarda uygulanmalıdır (29).
12. Muayene odaları mümkünse hava aspiratörü ile havalandırılmalıdır (27).

A.4. Diş Hekiminin ve Yardımcı Personelinin Hazırlanması

Öncelikle her hasta potansiyel COVID-19 taşıyıcısı olarak kabul edilmelidir. Diş hekimliği pratiği, COVID-19 hastasıyla yoğun temas kapsamında değerlendirilmektedir (30).

El hijyeni, mikroorganizmanın hastalara bulaşma riskini azaltmak için en kritik önlem olarak kabul edilmiştir (31). Bunun yanında tedavi sırasında ortamda olan tüm çalışma ekibi uygun kişisel koruyucu ekipmanları (KKE) ile hazır olmalıdır. En basit uygulamalarda dahi KKE giyilmelidir.

A.4.1. El Hijyeni

COVID-19'un bildirilen bulaşma yolları sebebiyle, ağız-diş sağlığı uygulamalarında da el hijyeni son derece önemlidir. Şihuan Üniversitesi, Batı Çin Stomatoloji Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Birimi, dental işlemlerden önce iki kez (1. Hasta muayenesi öncesi; 2. Dental tedavi öncesi), sonra ise üç kez (1. Hastaya temas sonrası; 2. Kontamine çevreye ve ekipmana temas sonrası; 3. Vücut sekresyonu ve dışkı teması sonrası) el yıkamayı öneren bir el hijyeni kılavuzu yayınlamıştır (11).

Diş hekimliği personelinin elleriyle kendi yüzlerine dokunmamalarına dikkat etmeleri de vurgulanmaktadır (11). Virüsün eliminasyonu ve el hijyeni için 30 dakika boyunca 56°C suyla banyo ve %75 etanolün kullanılması da önerilmektedir (32).

Eldiven giymenin, tek başına el hijyeni için yetersiz kaldığı unutulmamalıdır (11,32). Ellerin temizlen-

mesi için hem el deterjanlarına hem de akan suya ihtiyaç vardır. Rutin şekilde, KKE değiştirmeden önce ve sonra, kontamine alandan uzaklaşmadan önce, beslenmeden önce, tuvalete girmeden önce ve sonra en az 20 sn. su ve sabunla eller mutlaka yıkanmalıdır. Ek temizlik için dokuya uygun oranda alkol içerikli bir antiseptikle eller dezenfekte edilebilir. Uzun tırnaklar kir birikimi için haznedir ve dolayısı ile virüsün buraya yerleşmesine olanak sağlayabilir. Bu nedenle tırnak hijyeni ve kısalığı da sağlık için oldukça önemlidir (33).

A.4.2. Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı

COVID-19 damlacık yoluyla bulaştığı için tüm sağlık hizmetlerinin KKE (koruyucu gözlük, maske, eldiven, bone, yüz koruyucu ekipmanlar ve koruyucu dış giyim) ile uygulanması gerekir (11,34).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention (CDC))'nin 2003 yılı kılavuzunda yayınladığı kişisel korunma yöntemlerine dental tedaviler esnasında tam anlamıyla uyulmalıdır. Bunlar;

1. KKE'lar uygun bir şekilde bone, önlük, maske, gözlük, yüz koruyucu (siperlik) ve eldiven sırasıyla giyilmeli, çıkarırken ise eldiven, siperlik, gözlük, önlük, bone, maske sırasına göre çıkarılmalıdır.
2. Maskenin tedavi ortamından ayrıldıktan sonra çıkartılması ve ardından ellerin yıkanması gerekmektedir.
3. Eldivensiz çalışılmamalıdır. Eldiven kontamine olduğu ya da yırtıldığı-delindiği durumlarda çıkarılmalı, eller yıkanmalı ve yeni eldiven giyilmelidir.
4. Uzun kollu, mümkünse sıvı geçirmeyen dokuda forma/önlük tercih edilmelidir.
5. Ayakkabı koruyucusu giyilmesi de kişinin insiyatifine bırakılarak önerilmektedir.
6. Dış hekimliğinde tüm personel mutlaka KKE kullanmalıdır.

Gözlük ve siperlik her kullanımdan sonra mutlaka en az %70'lik alkol bazlı bir yüzey dezenfektanı ile silinmelidir (35,36).

COVID-19'un çapraz enfeksiyon ve yayılma riskine karşın, dış hekimliği personelinin uyması gereken koruyucu tedbirler;

Birincil (temel) önlemler: Tek kullanımlık bone, tek kullanımlık cerrahi maske, beyaz önlük, temizlenebilir siperlik, tek kullanımlık non-steril eldiven kullanılması gibi standart önlemlerdir.

İkincil (gelişmiş) önlemler: Birincil önlemlerin yanında tek kullanımlık izolasyon kıyafetleri veya cerrahi kıyafetleri içermektedir.

Üçüncül (COVID-19 pozitifliği olan bireye dental tedavi uygulanmasında) önlemler: Böyle bir durum gerekliliğinde hasta ile yakın temas söz konusu olduğundan özel koruyucu ekipman gereklidir. Koruyucu giysi olmadığına; forma dışında tek kullanımlık koruyucu giysi, bone, siperlik, N95 maske, eldiven ve geçirgen olmayan ayakkabı kılıfı kullanılmalıdır. Kullanılan KKE mutlaka tıbbi atık kutularına atılmalıdır (11,28,33).

A.4.2.1. N95/FFP2 Maskelerin Kullanımı

COVID-19'dan korunmak amacıyla sağlık personellerinin takacağı maskeler N95/FFP2 tipi ve tıbbi maskelerdir. Biyo-aerosol oluşturan işlemler esnasında N95/FFP2 tipi maskeler tercih edilmelidir (30).

COVID-19 küresel salgını sürecinde maskelerin etkinliği üzerine yapılan bir meta analize göre; aerosol içermeyen işlemlerde tıbbi maske kullanımının yeterli olacağı, N95/FFP2 tipi maskelerin biyo-aerosol içeren işlemlerde gerekli olduğu belirlenmiştir (37).

T.C. Sağlık Bakanlığının yayınladığı 26.04.2020 tarihli maske kullanımına ilişkin bildiriye göre, N95/FFP2 maskelerin kullanımı hususu aşağıda belirtilmiştir:

1. N95/FFP2 maske solunum veya burun salgıları veya hastalardan gelen diğer vücut sıvılarıyla gözle görülebilir şekilde kontamine olmuş ise atılmalıdır.
2. Açıkça hasar görmüş veya nefes alması zor olan herhangi bir N95/FFP2 maske atılmalıdır.
3. Yüzey kirlenmesini azaltmak için N95/FFP2 maskesi üzerinde tıbbi maske ya da temizlenebilir bir yüz koruyucu kullanılabilir.
4. Maske çıkartılmadan hastalar arası geçişlerle 8 saat süre ile kullanılabilir (38).
5. Kişiyi özel maskenin tekrar kullanımı için el hijyeni sağlandıktan sonra çıkarılan maskeler hava alabilen kağıt torba veya kağıt havluya sarılarak temiz bir ortamda saklanabilir. Her kullanımdan sonra torba veya havlu değiştirilmelidir. Bu amaçla naylon torba kullanılması önerilmez. Bu saklama koşullarında 5 kereden fazla kullanılmamalıdır.
6. Kullanılmış bir N95/FFP2 maske takarken (steril olmayan) temiz eldiven kullanılmalı. N95/FFP2 maskesi takıldıktan ve maskenin yüze rahat bir şekilde oturması sağlandıktan sonra eldivenler çıkarılıp atık kutusuna atılmalıdır (30).

A.5. Dental İşlemler Esnasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

A.5.1. Güvenli Mesafe ve Ergonomik Duruş

Diş hekimliği uygulamalarında uygun olmayan pozisyonlarda uzun süre çalışması sebebiyle diş hekimlerinin, diş hekimi yardımcı personelinin ve diş hekimliği öğrencilerinin %64-93 oranında kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları gelişmektedir (39). Özellikle COVID-19 küresel salgını sürecinde dental tedavileri uygulamak diş hekimi personeli üzerinde psikolojik streslere neden olmakla birlikte uygunsuz postürlerle çalışmak ileriye dönük kalıcı rahatsızlıkların zeminini hazırlayabilmektedir. İdeal çalışma sisteminde dental ünite teknik özellikleri bakımından hastanın vücudunu desteklemeli ve gerektiğinde hastaya uygun olarak açılabilme, yatırılabilme ve konumlandırılabilme, yükseltip alçaltılma özelliklerine sahip olmalıdır. Rahat çalışabilme açısından:

1. Tedavide kullanılması gerekebilecek tüm malzemeler hazırlanmış olmalı bu sayede tedavi etkin ve hızlı bir şekilde gerçekleştirilmelidir.
2. Hastaya erişim rahat olmalıdır. Baş eğilmemeli, dirseklerle hastaya temas edilmemeli, boyun ve sırt düz olacak şekilde hekim koltuğunun uzun aksına paralel şekilde dik olmalıdır. Hekimin ayakları yere düz basmalı, üst bacaklar yere paralel olacak şekilde oturmalıdır (40).
3. Çalışırken hasta üniti dışındaki alanlara temas edilmemelidir.
5. Net bir görüş ve hastaya çok yaklaşmamak için dental loop'larla çalışılabilir. Ayrıca ünitenin ışığının maksimum düzeyde olması gerekir.
6. Hekimin ağız içi görüş mesafesi yaklaşık 35 cm. kadar olmalıdır; yardımcı personelin görüş mesafesi ise 15 cm. kadar yukarda konumlanmalıdır (41).
7. Tedavi sırasında, tedavi ekibinde olmayan ve KKE taşımayan kişiler odaya alınmamalıdır.

A.5.2. Aerosole Neden Olabilecek İşlemler Sırasında Alınacak Önlemler

Tedavi öncesinde hastaya gargara (%1'lik hidrojen peroksit veya %0,2'lik povidon iyod) kullanılması; işlem esnasında mümkünse "rubber-dam" (dental lastik örtü) ve yüksek emiş güçlü tükürük emici kullanımı, mümkünse anti retraksiyon valfi özellikli aeratör kullanılması gibi ekstra koruma önlemleri ile aerosole veya sıçramaya sebep olan durumların önlenmesi önerilmektedir (42).

A.5.2.1. Dental İşlemlerden Önce Gargara Kullanımı

Preoperatif antimikrobiyal gargaranın kullanımının oral mikroorganizma sayısını azalttığı bilinmektedir.

Konuyla ilgili yapılan çalışma ve araştırmalarda da SARS-CoV ve MERS-CoV üzerinde povidon iyod ağız gargarasının etkinliği bildirilmiştir (43).

Bu nedenle, işlem öncesi %0,45 povidon iyot ile gargara yapılması oral sıvılardaki koronavirüs yükünü azaltabilir (11,44). Ancak söz konusu gargaranın kullanımında iyota karşı alerjik reaksiyon gelişme durumu dikkat edilmesi gereken önemli bir husustur. Cerrahi bir antiseptik olan povidon-iyot, bireylerde küçük cilt tahrişinden anafilaksiye kadar değişen şiddette yan etkiler geliştirebilir; belirtiler temastan sonra dakikalar içinde ya da 8 saat içinde ortaya çıkabilir. Bireylerde nadir görülen bir alerjik reaksiyon olmasına karşın, COVID-19 küresel salgınında özellikle önerilen gargara olması sebebiyle, kullanımına bağlı gelişen alerjik reaksiyon tablosunda artış görülebilir. Bu hususta hekimlerin bilinçli olması ve hastalardan alınan anamnezde iyot alerjisi olup olmadığının mutlaka sorgulanması gerekmektedir (45,46).

Gargara yapamayan ve tükürme refleksi gelişmemiş çocuklara gargara gazlı bir beze sürülerek ağız içi silinebilir. Ayrıca %0,5-1 hidrojen peroksit de işlemden önce gargara şeklinde kullanılabilir. Hidrojen peroksitin koronavirüslere karşı öldürücü etkisi olduğu bildirilmiştir (16). Diş hekimliği pratiğinde sık kullanılan %0,12 oranında klorheksidin gargaranın corona virüsü üzerinde bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (11). COVID-19 pozitif olduğu bilinen bireylerle temas söz konusu olduğunda belirtilen gargaraların ve antiseptik boğaz spreylerinin kullanımının COVID-19 gelişme riskini azaltabileceği öngörülmektedir (47).

A.5.2.2. Rubber-dam Kullanımı

Çalışanların ağız ortamındaki dokular ve sıvılarla temasını azaltmak ve biyo-aerosol oluşumunu önlemek amacıyla rubber-dam kullanımı önerilmektedir (48). Rubber-dam, yüksek hızlı el aletleri ve ultrasonik aletlerin çalışması sırasında oluşan biyo-aerosollerin yayılımını en aza indirir. Rubber-dam kullanımı halinde, yaklaşık 91,4 cm çapında havadaki partiküllerin yaklaşık %70'ini azalttığı tespit edilmiştir. Yine de kullanımı esnasında etkili bir aspirasyon yapılmalıdır (42). Eğer rubber-dam kullanımı mümkün değilse, aerosol oluşumunu azaltabilmek amacıyla çürük dokunun kemo-mekanik yöntemle temizlenmesi ve periodontal tedavilerin manuel olarak yapılması önerilmektedir (11).

A.5.2.3. Anti-Retraksiyon Sistemli Ekipman

Dental işlemler esnasında anti-retraksiyon valfleri olmayan yüksek devirli aletler sıvıları aspire ederek hapsedebilir ve daha sonra bu sıvıların dışarı salınmasına sebep olabilir. Bu durum diş ünitelerindeki hava-su mekanizmasının kontaminasyonuna ve çapraz enfeksiyon gelişmesine neden olabilir. Bu durumda ek önlemlere ve özel fonksiyonlu cihazlara gereksinim vardır (42). COVID-19 küresel salgın döneminde, anti-retraksiyon özelliği bulunmayan dental cihazlar kesinlikle kullanılmamalıdır (11).

A.5.2.4. Ekstraoral Vakum Cihazları

Ekstraoral vakum cihazları rutin olarak kliniklerde kullanılan bir cihaz değildir, ancak küresel salgın sürecinde diş hekimliği pratiğinde ilgi çekmektedir. Cihazların, çalışma sırasında ağız içinden 25 cm uzaklıkta durması önerilmektedir. Çalışma sırasındaki etkinliğinin henüz kanıtlanmış bir süreci bulunmamakla birlikte diş hekimliği pratiğinde aerosol oluşumunu azaltması açısından umut vaat etmektedir.

Alternatif olarak geniş uçlu aspiratörler kullanılabilir. Bu uçların etkili olabilmesi için güçlü vakum cihazlarının kullanılması gerekir (27).

A.6. Tedavi Sonrası Klinik Ortamının Dezenfeksiyonu

Tedavi sonrasında, vücut sıvılarına teması olan tüm nesnelere tıbbi atık kutusuna atılmalıdır. Kontamine olmuş kesici-delici atık malzemeler ayrı olarak özel kesici-delici tıbbi atık kutusuna atılmalıdır.

Kapı kolları, lamba düğmeleri, lavabolar, asansörler vs. gibi sık kullanılan yüzeyler her hastadan sonra hızlı etkili alkol içerikli dezenfektanlar ile dezenfekte etmelidir. Kullanılan materyallerin dış yüzeyleri, ünite ve çevresi, siperlik ve gözlük yüzey dezenfektanı ile temizlenmelidir. Mikromotor, kavitrone, aeratör, piyasemen başlıkları her hastadan sonra sterilizasyon cihazlarında uygun şartlarda steril edilmelidir. Kirli aletler içinde özel dezenfektan solüsyonları bulunan alet kutusunda bekletilmeli, sonrasında sterilizasyona gönderilmelidir. Hastanın tedavisi sonrasında ünitelerin tüm yüzeyleri hızlı etkili yüzey dezenfektanı ile iki aşamalı olarak temiz yüzeyden kirli yüzeye doğru silinmelidir (ilk olarak dezenfektan ile yüzey silinir ve silinen tek kullanımlık kağıt peçete atılır; temiz bir kağıt peçete ile yüzey yine silinir ve yüzeye dezenfektan uygulanarak etki etmesi için beklenir). Kullanım sonrasında ünite kreşuvarları akan su ile yıkanmalı ve gözle görünür tüm atıklar yüzeyden uzaklaştırılmalıdır. Kreşuvarlar daha sonra klor oranı 10000 ppm olan klorlu solüsyon ile dezenfekte edilmeli; ayrıca sabunlu su ile de destekleyici antisepsi yapılmalıdır. Tüm dezenfeksiyon işlemleri sonrası çalışma alanı mutlaka havalandırılmalıdır (26).

Dental tedavi uygulanan hastalarla tedavi sonrasında da iletişim kurulmalı ve COVID-19 hastalığına yakalanma durumları sorgulanmalıdır. Hastaya tedavi sonrası COVID-19 teşhisi konulursa, klinikte bulunan tüm bireylerin (hastalar dahil) mutlaka bu konuda bilgilendirilmesi gerekmektedir. Ortam tamamen steril edilmeli ve 48 saatlik zaman zarfında kapatılmalıdır (49).

A.7. Atıkların Saklanması ve Atımı

Hasta ve ürünleriyle kontamine olmuş her türlü atık "Tıbbi Atık" olarak değerlendirilmeli ve bunun için üretilmiş "DİKKAT TIBBİ ATIK" yazan çoğunlukla kırmızı renkli tıbbi atık torbaları kaplanmış kapaklı kutulara atılmalıdır.

Tıbbi atık torbaları saklama ve taşıma sırasında yırtılma, sızdırma ve delinmelere karşı dayanıklı bir maddeden yapılmıştır. Dolu torbaların ağızları sıkıca bağlanmalı ve torbalar kesinlikle elle sıkıştırılmamalıdır. Enjektör iğnesi, anestezi ampulleri, bistüri ucu, kanal eğesi ve tekrar kullanılmayacak frezler gibi kesici-delici aletler özel kapaklı ve üzerinde "DİKKAT ENFEKTE ATIK" yazan kırmızı kapaklı sarı kutulara biriktirilmeli, kapağı kapalı şekilde tıbbi atık toplayan yetkiliye teslim edilmelidir (40).

A.8. Dental Laboratuvarlar ile Çalışılması Hususunda Önlemler

Çapraz enfeksiyonların önlenmesi için tedavi odasının dışında gerçekleştirilen ve dışarıdan hizmet alınan laboratuvar uygulamaları için hizmet alan ve hizmet veren tarafları koruyacak özel önlemler önerilmelidir.

SONUÇ

Diş hekimleri, diş hekimliği yardımcı personeli ve hastaları, diş hekimliği öğrencileri, oral kavite ve solunum yollarını enfekte eden birçok patojen mikroorganizmaya direk maruz kalmaktadır. Ağız ve diş sağlığı kurumları hastalarla yüz yüze iletişimin ve tedavi ortamının olduğu, vücut sıvıları ile doğrudan/dolaylı yollardan temasın olduğu ya da kesici-delici aletlerin kullanıldığı ortamlardır. Bu nedenle diş hekimleri ve yardımcı personeli, diş hekimliği öğrencileri, COVID-19 enfeksiyonu riskine maruz kalmakta ve yüksek risk grubunda bulunmaktadır. Dental ortamların özelliklerinden dolayı, hastalar ve diş hekimliği çalışanları arasında çapraz enfeksiyon gelişim riski de yüksektir. Virüsle kontaminasyonu engellemek ve virüs yayılımını kontrol etmek için enfeksiyon kontrol yöntemleri salgın sürecinde oldukça önemlidir. Bu süreçte diş hekimlerinin ve yardımcı personelin iş yükü ve sorumlulukları da bu nedenle artmıştır. Diş hekimleri SARS-CoV-2'nin yayılım yollarını, hastalığın semptomlarını, yayılımı önlemek için çalışma ortamında alınması gereken önlemleri mutlaka bilmelidir. Bu konuda yardımcı personelinin eğitimini de güncellemelidir. Personel, enfeksiyon kontrol yöntemleri konusunda güncellenen bilgiler ışığında mutlaka eğitilmelidir. COVID-19'un bireyler arası bulaş yolları, yayılımı, tedavi seçenekleri, SARS-CoV-2'nin özellikleriyle alakalı bilgiler, gelişmelerle ve yapılan araştırmalar ışığında sürekli güncellenmektedir. Diş hekimliği sağlık personelinin, diş hekimliği pratiğinde maruz kalabilecekleri riskler ve bu risklere karşı korunma yöntemleriyle ilgili düzenli olarak eğitim alması ve yenilikleri takip etmesi, çalışanlar ve hastaların sağlığı açısından oldukça önemlidir. Diş hekimleri güncellenen kılavuz ve literatürlerin takibini yapmalı, en güncel pratik bilgi ve farkındalıklarının artması amacıyla düzenlenmiş sürekli mesleki eğitim kurslarına katılmalı ayrıca bu konuda bağlı oldukları meslek odalarından eksik kaldıkları alanlarda eğitim talebinde bulunmalıdır. Diş hekimliği pratiğinde ve fakültelerinde tüm bulaşıcı hastalıklara karşı bilinç oluşmalı ve COVID-19 gibi gelişebilecek olası küresel salgınlara karşı sürecin etkin yönetimi amacıyla önceden tedbir ve önlemler alınmalıdır. Tüm sağlık çalışanlarında olduğu gibi diş hekimleri ve yardımcı personelinin de artan iş yükü ve enfeksiyon riski olasılığı nedeniyle sağlıklı çalışma ortamı açısından psikolojik destek alması gerekliliği gündemde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382 (8): 727-33.
2. World Health Organisation. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it (cited 2020 July 14). Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
3. Spagnuolo G, Vito DD, Rengo S, Tatullo M. COVID-19 Outbreak: An Overview on Dentistry. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(6): 2094.
4. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. 2020 Oct 4. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
5. Lai C, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(3): 404-12.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497-506.
7. 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(11): 1061-9.
8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507-13.

9. Chan JfW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, Xing F, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395(10223): 514-23.
10. Eeneuseurope: High speed imaging video shows how far a Covid-19 sneeze reaches (cited 2020 July 17). Available from: <https://www.eeneuseurope.com/news/high-speed-imaging-video-shows-how-far-COVID-19-sneeze-reaches>
11. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1): 9. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>.
12. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020; 395(10224): e39. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5.
13. Belsler JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2013; 77(1): 144-56.
14. Xie X, Li Y, Sun H, Liu L. Exhaled droplets due to talking and coughing. *J R Soc Interface*. 2009; S6: S703-14.
15. Harrel SK, Molinari J. Aerosols and splatter in dentistry: a brief review of the literature and infection control implications. *J Am Dent Assoc*. 2004; 135(4): 429-37.
16. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020; 104 (3): 246-251.
17. Volgenant CMC, de Soet JJ. Cross-transmission in the dental office: does this make you ill? *Curr Oral Health Rep*. 2018; 5(4): 221-8.
18. To KKW, Tsang OT, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 841-43.
19. Halk Sagligi Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı (cited 2020 April 14). Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
20. TDB Bilim Kurulu. Covid-19 Salgini Döneminde Dis hekimliğinde Acil Durum Ve Acil Servis İhtiyacı İçin Durum Yönetimi Rehberi (cited 2020 June 16). Available from: http://www.tdb.org.tr/tdb/v2/yayinlar/Cesitli/Covid_Doneminde_Acil_Durum_Yonetimi_Rehberi_06.pdf
21. TC Sağlık Bakanlığı. Diş Hekimliği Uygulamalarındaki Acil ve Zorunlu Hizmetler. In Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi Ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri. 2020. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39076/0/covid-19saglikkurumlarindacalismarehberiveenfeksiyonkontrolonlemleripdf.pdf>
22. TC Sağlık Bakanlığı. Halk Sagligi Genel Müdürlüğü. Dis Hekimligi Uygulamalarındaki Acil ve Zorunlu Hizmetler (cited 2020 June 16). Available from: http://www.tdb.org.tr/userfiles/files/SB_Halk_Sagligi_Gen_Mud_157
23. Türk Dishekimleri Birliği Bilim Kurulu. COVID-19 Salgini Döneminde Dishekimliğinde Acil Durum ve Acil Servis İhtiyacı İçin Durum Yönetimi Rehberi. Ankara: Türk Dishekimleri Birliği (cited 2020 April 19). Available from : http://www.tdb.org.tr/tdb/v2/yayinlar/Cesitli/Covid_Doneminde_Acil_Durum_Yonetimi_Rehberi_06.pdf
24. Peker I, Pamukcu U, Taka K, Uçok O. Diş Hekimliği Pratiğinde Koronavirüs Salgınına Karşı Alınması Gereken Önlemler. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*. 2020. doi: 10.5336/dentalsci.2020-75270
25. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.09.20033217
26. Celik H, Celik ZC, Yanikoglu F, Tagtekin D, Hidiroglu S. The Importance of Novel Coronavirus 2019 (COVID-19) for Oral and Dental Professionals and Treatments. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*. 2020. doi: 10.5336/dentalsci.2020-75465
27. Yalçın, S. COVID-19 Pandemisinde Çene Cerrahisi, Cerrahi Tedavilerde Hasta Seçimi ve Alınacak Önlemler, İstanbul: Quintessence Yayıncılık; 2020
28. Türk Dishekimleri Birliği. Covid-19 Salgini Nedeniyle Kliniklerde Uyulması Gereken Dental İşlemler Prosedürü (cited 2020 June 6). Available from: http://www.tdb.org.tr/icerik_goster.php?id=3422
29. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res*. 2020; 99(5): 481-7.
30. T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Bilgilendirme Sayfası (cited 2020). Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/tedavi/COVID19TemasiOlanSaglikCalisanlarininDegerlendirilmesi.pdf>

31. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance (cited 2020 June 16). Available from: [https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
32. Yan Y, Chen H, Chen L, Chen B, Diao P, Dong L, et al. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4): e13310. doi: 10.1111/dth.13310
33. Yalçın S. *Diş Hekimliğinde Yeni Dönem COVID-19 Pandemisi ve Alınacak Önlemler*. İstanbul: Quintessence Yayıncılık; 2020.
34. Topcuoglu N. Public Health Emergency of International Concern: Coronavirüs Disease 2019 (COVID-19). *The Open Dentistry Journal* 2020; 71(15): 841-3.
35. Centers for Disease Control and Prevention. *Infection Prevention & Control Guidelines & Recommendations*. Atlanta: CDC (cited 2020 April 12). Available from: <https://www.cdc.gov/oralhealth/infectioncontrol/guidelines/index.htm>
36. Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin. Oral Investig*. 2020; 24 (4): 1619-21.
37. Bartoszko JJ, Farooqi MAM, Alhazzani W, Loeb M. Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020; 14(4): 365-73.
38. Centers for Disease Control and Prevention. *Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings* (cited 2020 July 07). Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hcwcontrols/recommendedguidanceextuse.html>
39. Shah AF, Tangade P, Batra M, Kabasi S. Ergonomics In Dental Practice. *Int J Dent Health Sci*. 2014; 1(1): 68-78.
40. Kairova LG, Ivanov I, Ivano M, Pejcheva K. "Ergonomization" of the working environment and building up of healthy working posture of dental students. *J of IMAB*. 2012; 18(4): 243-50.
41. Akar S. *Diş Hekimi Asistanlığı - Ağız ve Diş Sağlığı Teknikerleri İçin Klinik Pratiğine Yönelik Rehber*. İstanbul: Quintessence Yayıncılık; 2018.
42. Samaranyake LP, Peiris M. Severe acute respiratory syndrome and dentistry: A retrospective view. *J Am Dent Assoc*. 2004; 135(9): 1292-302.
43. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidoneiodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infect Dis Ther*. 2018; 7(2): 249-59.
44. Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions, and chemical reagents. *Dermatology*. 2006; 212 (Suppl 1): 119-23.
45. Rahimi S, Lazarou G. Late-onset allergic reaction to povidone-iodine resulting in vulvar edema and urinary retention. *Obstet Gynecol*. 2010; 116 (Suppl 2): 562-4.
46. Kanagalingam J, Feliciano R, Hah JH, Labib H, Le TA, Lin JC. Practical use of povidone-iodine antiseptic in the maintenance of oral health and in the prevention and treatment of common oropharyngeal infections. *Int J Clin Pract*. 2015; 69(11): 1247-56.
47. Carrouel F, Conte MP, Fisher J, Gonçalves LS, Dussart C, Llodra JC, et al. COVID-19: A Recommendation to Examine the Effect of Mouthrinses with β -Cyclodextrin Combined with Citrox in Preventing Infection and Progression. *J Clin Med*. 2020; 9(4): 1126.
48. Cochran MA, Miller CH, Sheldrake MA. The efficacy of the rubber dam as a barrier to the spread of microorganisms during dental treatment. *J Am Dent Assoc*. 1989; 119: 141-4.
49. Li RWK, Leung KWC, Sun FCS, Samaranyake LP. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and the GDP. Part II: Implications for GDPs. *Br Dent J*. 2004; 197(3): 130-4.

18. BÖLÜM / CHAPTER 18

COVID-19 ve Akciğer Ultrasonografisi

COVID-19 and Lung Ultrasound

Nuri Barış Hasbal¹ , Mustafa Sevinç² , Abdülkadir Ünsal³ 

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Şişli, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-posta: nbhasbal@gmail.com

ORCID: N.B.H. 0000-0002-2229-5140; M.S. 0000-0003-2804-4884; A.Ü. 0000-0003-4074-1084

Öz

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), Kasım 2019 tarihinden bu yana yüksek bulaş ve artan ölüm oranları ile insanlığın tedricen en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. COVID-19 tanısı, ön planda nazofarengeal örneklerden yapılan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ile konulmaktadır. Ancak PCR'ın sonuç vermesi belli bir süre gerektirmekte ve BT'nin de transport gereksinimi ve iyonizan radyasyon maruziyeti gibi istenmeyen etkileri bulunmaktadır. Dolayısıyla akciğer ultrasonografisi (AUS), yatak başı yapılabilir ve tekrarlanabilir olması, dinamik takipte kullanılabilirliği ve radyasyon maruziyetinin olmaması gibi nedenlerle ön plana çıkmaya başlamıştır. AUS, hastalığın tüm evrelerinde, acil servislerde tanı-triyaj amacıyla, servis ve yoğun bakım yatışları sırasında takip amacıyla hatta taburculuk kararı alınması sırasında bile kullanılabilir. COVID-19'da en önemli ultrasonografi bulgusu, B çizgileridir. Düzensiz plevral çizgi, noktasal defekt, subplevral konsolidasyon, hava bronkogramı ve ağır vakalarda plevral kayma hareketi bozulması da diğer ultrasonografi bulguları arasındadır. Ancak kimi araştırmacılar, B çizgilerinin aslında bir artefakt olduğunu, tanı ve takipte faydalı olabilmekle birlikte, saptandığında kesin tanı koydurmayacağını hatta tanının gecikmesine neden olabileceğini bildirmektedir. Yine işlemin uygulayıcı bağımlı olması ve bazı akciğer bölgelerinin gösterilebilme olasılığının olmadığını vurgulanmaktadır. Yazımızda güncel literatür bilgileri ışığında AUS'nin genel özelliklerini ve COVID-19'da kullanımını irdelemeye çalıştık.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, akciğer ultrasonografisi, B çizgisi

ABSTRACT

The new coronavirus disease (COVID-19) has gradually become one of the most important health problems of humanity since November 2019 with high transmission and increased mortality rates. The diagnosis of COVID-19 is made by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) from nasopharyngeal samples and thorax computed tomography (CT). However, PCR takes a certain time to be resulted. CT needs transport and exposes patients to ionizing radiation. In this context, lung ultrasound (LUS) has begun to come to the forefront due to the fact that it can be made at the bedside, can be used in dynamic follow-up, is reproducible and has no radiation exposure. B-Lines are the most important ultrasonographic findings of the disease. Some authors emphasize that the B lines are actually an artefact and may be useful in the diagnosis and follow-up of COVID-19, but these findings are not specific, and they will not diagnose exactly when detected. They also argued that LUS is probe-dependent and that some lung regions will never be displayed. When all these positive and negative aspects are handled, we tried to examine the general features of LUS and its use in COVID-19 in the light of current literature information in this review.

Keywords: COVID-19, lung ultrasound, B lines

EXTENDED ABSTRACT

The new coronavirus disease (COVID-19) has gradually become one of the most important health problems of humanity since November 2019, with high transmission and increased mortality rates. The diagnosis of COVID-19 is made through real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) from nasopharyngeal samples and thorax computed tomography (CT). However, PCR takes a certain time for results. CT needs transport and exposes patients to ionizing radiation.

Ultrasound is a method that has been used since the 1700s and stands out in almost all medical fields today. The point-of-care ultrasound that evaluates almost all organs such as kidneys, heart, etc. has become a kind of stethoscope for physicians. In recent years, ultrasound has been used more frequently for the diagnosis of lung diseases. Therefore the connection between lung ultrasound (LUS) and COVID-19 presents a different way for patients who have the virus. In this context, LUS has come to the forefront due to the fact that it can be done at the bedside, can be used in dynamic follow-up, is reproducible, and has no radiation exposure. LUS can be used at any stage in the evaluation of patients with COVID-19. In emergency services, where the patient burden is high, it may be useful in triage according to lung findings. It can be used for symptomatic patients with suspected COVID-19 to evaluate lung findings, isolate them, and accelerate advanced imaging methods until PCR results are available. Especially in hospitalized patients with clinical improvement, daily LUS follow-up can determine whether lung findings accompany this improvement and may be effective in the decision to discharge. In patients hospitalized in intensive care, LUS can be used for the follow-up of disease severity and recovery and as a tool to evaluate the effectiveness of mechanical ventilation, especially based on the experience of previous Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) patients. B-Lines are the most important ultrasonographic finding of the disease. All forms of B-lines, which are actually an artifact, can be observed in COVID-19 pneumonia. Irregular pleural line (can be regular or fragmented), subpleural consolidation, air bronchogram, and in severe cases distorted pleural sliding movement can also be observed. However, scientists disagree about LUS as well as many other subjects. Some authors emphasize that the B lines are actually an artifact and may be useful in the diagnosis and follow-up of COVID-19, but these findings are not specific, and they will not diagnose when detected. They argued that LUS is probe-dependent and that some lung regions will never be displayed. LUS can clearly distinguish between pulmonary edema and interstitial disease; however, it cannot distinguish between different etiologies that cause interstitial disease. When all these positive and negative aspects are handled, we tried to examine the general features of LUS and its use in COVID-19 in the light of current literature information in this review.

GİRİŞ

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), Kasım 2019 tarihinden bu yana yüksek bulaş ve artan ölüm oranları ile insanlığın tedricen en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Tüm uzmanlık alanları bu yeni salgınla ilgili tanı, takip ve tedavi yöntemleri açısından yoğun bir mücadele içerisinde girerek araştırmalarına da hız vermişlerdir. COVID-19 tanısı ön planda nazofarengeal örneklerden yapılan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ile konulmaktadır. BT, COVID-19 ilişkili pnömoni tanısında yüksek özgüllüğe sahip olmasından dolayı altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmekle birlikte; BT'ye ulaşmanın kısıtlılığı, hastanın transport edilme gereksinimi, sağlık çalışanlarına bulaş riski ve iyonizan radyasyon maruziyeti gibi dezavantajları bulunmaktadır. Günümüzde ultrasonografi aletlerinin ve hatta akıllı telefon veya tablet bilgisayarlarla birlikte kullanılan kablosuz ultrasonografi problemlerinin yaygın mevcudiyeti, 'point-of-care' adı verilen, dilimize de 'yatak-başı' olarak geçen, neredeyse fizik muayenenin bir parçası haline gelen bu yöntemin yaygınlaşmasına neden olmuştur. Elbette teknolojinin taşınabilir, hızlı ve tekrarlanabilir olması ilgi uyandırmaktadır.

ULTRASONOGRAFİNİN TIPTA KULLANIMI

Ultrasonografi (USG), duyulamayan, yüksek frekanslı ses dalgalarından görüntü elde edilmesi yöntemidir. İletilemeyen ses dalgalarını varlığı ilk olarak İtalyan Fizyolog Lazzaro Spallanzani (1729–1799) tarafından, yarasalar üzerinde yapılan deneylerden sonra fark edilmiştir (1). Titanik'in batmasından sonra, USG cihazı ilk olarak Kanada'lı Reginald A. Fessenden tarafından 2 mil öteden buz dağlarını fark edebilen bir cihaz olarak patentlenmiştir (2). Kullanılan teknik, I. ve II. dünya savaşları sırasında donanmaların daha iyi korunması amacı ile daha da geliştirilmiştir.

USG'nin tıbbi olarak ilk defa kullanımı 1942 yılında, Viyana Üniversitesindeki Nörolog Karl Dussik tarafından gerçekleştirilmiş; kraniumdan ultrasonik dalgaların yayılımı incelenerek beyin tümörlerinin ve ventriküllerin yerleri tespit edilmeye çalışılmıştır (3). Günümüzdeki modern USG cihazlarına ulaşılmasında en önemli katkıyı Glasgow Üniversitesindeki Profesör Ian Donald gerçekleştirmiştir. Mevcut cihaza ek bir dedektörün monte edilmesi ile kistik ve solid kitleler birbirinden ayırt edilebilmiştir (4). Aynı ekip, USG'nin gebelik sırasında kullanımı ile ilgili yol almış; gebeliği, 6-7. haftasında iken USG ile tespit edebilmişlerdir (5).

USG, tıp alanında yaklaşık 60 yıldır kullanılmaktadır. Günümüzde USG, hemen hemen tüm tıbbi branşlarda belirli amaçlara yönelik kullanılmaktadır. Tüm iç organların değerlendirilmesi, gebelik takibi gibi alanlarda kullanımı rutinleşmiştir. Eklem ve kasların değerlendirilmesi, beyin ölümü tespiti için intrakranial kanlanma kontrolü gibi alanlarda son yıllarda daha popüler olmaya başlamıştır. Endoskopik cihazlara USG problemlerinin montajı ile gastroskopi, kolonoskopi, bronkoskopi gibi işlemlerde kullanılmaya başlanmıştır. USG kontrast ajanı olarak tabir edilen ajanların kullanımı ile nefrotoksisite riski olmadan kontrastlı ultrasonografik görüntü elde etmek de artık mümkündür (6).

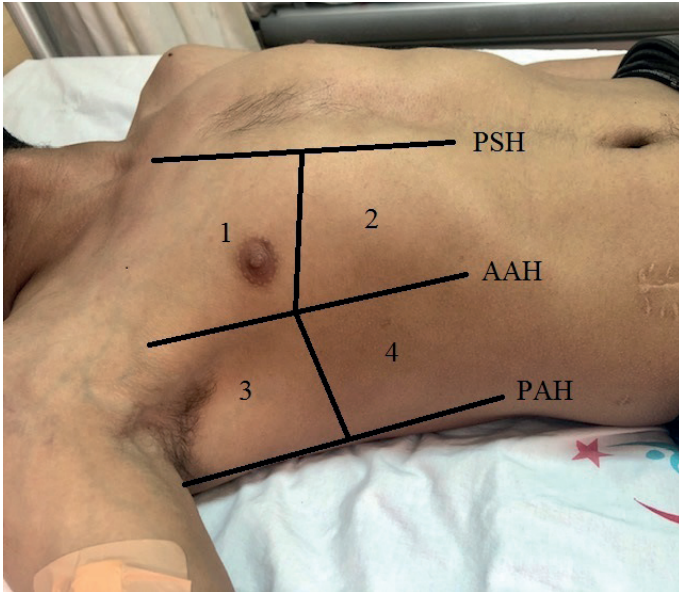
AKCİĞER ULTRASONOGRAFİSİ

USG'nin son yıllarda daha sık kullanılmaya başladığı organlardan biri de akciğerlerdir. Akciğerler, radyolojik olarak BT ve röntgen yardımı ile görüntülenebilmektedir. Her iki yöntemde de radyasyon maruziyeti kaçınılmazdır. Akciğer röntgeninde hastanın pozisyonuna, film çekilirken nefes alıp verme durumuna, ışınların verilme uzaklığına bağlı olarak görüntü kalitesinde değişkenlikler gözlenebilmektedir. Özellikle yatar pozisyonda çekilen filmlerin değerlendirilmesi güçtür. Akciğer BT'sinde verilen

radyasyon dozu röntgene göre oldukça fazladır. Çekim için hastanın BT merkezine transferi gereklidir. Akciğer röntgeninden elde edilen verilerin kısıtlı oluşu, film kalitesinin değişkenliği; BT için ise yukarıda belirtilen nedenler dolayısı ile her iki yöntemde de akciğerlerdeki değişikliklerin tekrar eden çekimlerle dinamik takibi zordur (7).

Akciğer ultrasonografisinde (AUS) kullanılacak cihaz kolay taşınabilmesi için hafif ve mobil olmalıdır. Yüksek çözünürlüklü bir ekranı ve çıktı alabilme imkânı bulunmalıdır. Özellikle AUS'nin sık ve seri olarak yapılacağı merkezlerde tekrarlayan dezenfeksiyonlara uyumlu cihazlar tercih edilmesi daha faydalı olmaktadır. AUS, her türlü prob ile yapılabilir. Özel bir tercih olmasa da interkostal aralıkların net görüntülenebilmesi için konveks uçlu problar daha uygundur. Belirtilen özellikler ve prob, hemen hemen tüm USG cihazlarında standart olarak bulunmaktadır (7,8).

AUS, supin pozisyonda yapılmaktadır. Lateral dekübit pozisyonda ise alt lobların dorsal kısımları daha iyi görülebilmektedir. AUS ile görüntülenemeyen tek alan üst lobların dorsal segmentleridir. Normal koşullarda, akciğer gibi gaz ile dolu yapılar ultrasonik dalgaları iletmeyecekleri için görüntü alınamaz. Ancak, hasarlanan akciğerde dokunun yapısı değiştiği için USG kullanımı elverişli hale gelmektedir. USG, her iki akciğere sistematik olarak uygulanmaktadır. Bu amaçla akciğerler birkaç metot ile belirli bölgelere ayrılmaktadır. Bunlardan ilki parasternal bölge ile arka aksiller çizgi arasında kalan bölgenin, ön aksiller hattan bölündüğü; üst anterior ve alt anterior, üst lateral ve bazal lateral şeklinde 4 bölgede incelendiği yöntemdir (Şekil 1) (9). İkinci yöntemde 2-5. interkostal aralıklar sağ ve sol parasternal, orta klaviküler, ön aksiller, orta aksiller bölgelere bölünmektedir (Tablo 1) (8,10). Bu yöntemde sol 5. interkostal aralık kalple yakın komşuluktan dolayı iyi görüntü elde edilemediği için değerlendirilememektedir. Toplam 28 alana USG yapılmaktadır.

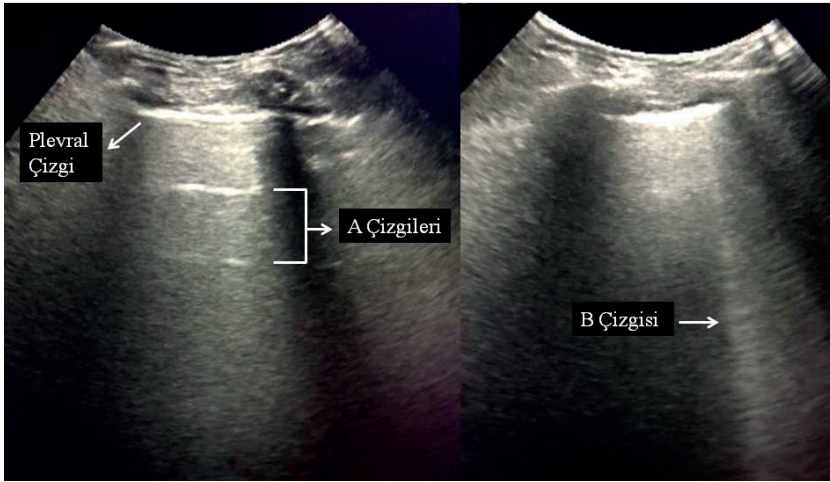


Şekil 1. Akciğer ultrasonografisinde kullanılan dört anatomik bölge
PSH: parasternal hat, AAH: anterior aksiler hat, PAH: posterior aksiler hat

Tablo 1. Akciğer ultrasonografisinde kullanılan anatomik bölgeler

	Orta aksiller	Ön aksiller	Mid klaviküler	Para sternal	İnterkostal aralık	Para sternal	Mid klaviküler	Ön aksiller	Orta aksiller	
SAĞ					2					SOL
					3					
					4					
					5					

AUS yaparken, ultrasonografi probu iki kosta arasında dik olarak tutulmalıdır. Öncelikle probun üstünde ve altında yer alan kotlar ekrandan tespit edilmelidir. Kotların yaklaşık 0,5 cm altında, ventilasyonla öne ve arkaya doğru hareket eden hiperekoik bir yapı izlenmekte ve 'plevral çizgi' olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2). Plevral çizgi, viseral plevranın, paryetal plevra üzerinde kayma hareketi ile oluşmaktadır. Normal bir AUS'de, plevral çizginin altında yine yatay olarak uzanan, hareketsiz, düzenli aralıklarla dizilen A çizgileri görülebilmektedir (Şekil 2). Normal akciğerlerin üçte birinde, dikey olarak uzanan hareketli B çizgileri izlenebilmektedir (Şekil 2) (7). B çizgileri subplevral interlobüler septanın kalınlaşmasından kaynaklanmaktadır.

**Şekil 2.** Akciğer ultrasonografisinde saptanan A ve B Çizgileri

AUS, konsolidasyonlar, interstisyel ödem ve pnömotoraks tespiti için kullanılabilir (9). İnterstisyel ödem tanısı için B çizgilerinden faydalanılmaktadır. B çizgileri plevral çizgiden başlar ve ekranın sonuna kadar ilerlemektedir. İnterstisyel sendrom tanısı akciğerin kaç bölünerek incelendiğine göre değişmektedir. Bir akciğerin 4 parçaya ayrılarak incelendiği metotta pozitif alan iki kot arasında 3 ya da daha fazla B çizgisi görülmesi olarak adlandırılmaktadır. Bu yöntemde en az iki pozitif alanın olması tanısaldır. Akciğerin 28 parçaya ayrılarak incelendiği yöntemde ise toplam 5 veya daha az B çizgisi normal, 6-15 B çizgisi hafif, 16-30 B çizgisi orta, >30 B çizgisi ise ağır derecede hücre dışı volüm artışı anlamı taşımaktadır (8). İnterstisyel sendrom akciğer ödemi, interstisyel pnomoni ve yaygın akciğer parankim hastalığında (pulmoner fibroz) görülebilmektedir (9). Akciğer ödeminde B çizgileri her iki akciğerde yaygın olarak izlenmektedir. Pulmoner fibrozda, B çizgileri homojen olarak dağılmamakta ve plevral bozukluklar eşlik etmektedir. Akciğer ödeminde farklı olarak ARDS anterior subplevral konsolidasyonlar, akciğer hareketinde azalma ya da kaybolma, normal

parankimin korunduğu alanlar, plevral çizgide düzensizlikler görülmektedir. B çizgilerinin dağılımı homojen değildir.

Akciğer ultrasonografisinde konsolidasyonlar, ekojenitesi azalmış ya da doku benzeri ekojenite oluşturan alanlar olarak saptanmaktadır. Konsolidasyonlar enfeksiyon, pulmoner emboli, akciğer kanseri, kompresyon atalektazisi, tıkaçıcı atalektazi ve akciğer kontüzyonu gibi durumlarda izlenebilmektedir. Kama şeklindedirler ve boyutu nefes hareketleri ile değişmemektedir (7,9).

Nefroloji, AUS kullanımının yaygınlaştığı alanların başında gelmektedir. Özellikle kronik böbrek yetmezliği bulunan, renal replasman tedavisi alan (hemodiyaliz ya da periton diyalizi) hastalarda, volüm durumunun değerlendirilmesinde kullanımı ön plana çıkmaya başlanmıştır. Konu hakkında ülkemizden yapılan bir çalışmada periton diyalizi hastalarında AUS'nin gizli hipervoleminin belirlenmesinde yol gösterici olabileceği saptanmıştır (11).

COVID-19'da AUS KULLANIM ALANLARI

AUS, COVID-19 hastaların değerlendirilmesinde her safhada kullanılabilir (12). Acil servislerde, hasta yükünün fazla olduğu durumlarda, akciğer bulgularına göre triyajda faydalı olabilir. COVID-19 şüpheli semptomatik hastaların, PCR sonuçları çıkana kadar akciğer bulgularının değerlendirilmesinde, izole edilmesinde ve ileri görüntüleme yöntemlerinin hızlandırılmasında kullanılabilir.

Yatan hastalarda COVID-19'un gidişatının dinamik takibi önemlidir. Hastalığın şiddetini değerlendirebilecek net bir skorlama sistemi henüz geniş kabul görmemiş olmakla birlikte, hastalığın hafif ya da şiddetli olduğu değerlendirilebilir. Özellikle klinik olarak iyileşmenin gözlemlendiği hastalarda günlük AUS takibi ile akciğer bulgularının bu iyileşmeye eşlik edip etmediği saptanabilir, taburculuk kararında etkili olabilir.

Yoğun bakımda yatan hastalarda ise AUS yine hastalık şiddeti, iyileşme takibi için kullanılmakla birlikte özellikle önceki ARDS hastalardan elde edilen tecrübelerle dayanılarak mekanik ventilasyonun etkinliğinin değerlendirilmesinde bir araç olarak kullanılabilir. Son olarak özellikle hastaneye gelmeyecek durumda olan hastalarda, yaşlı bakımevlerinde yaşayan kişilerde, hastaneye başvurmadan, buldukları yerlerde değerlendirme imkânı sağlaması, yatış kararı açısından bu yüksek riskli kişilerin olası temaslardan kaçınmasını sağlaması açısından da ümit vaat etmektedir.

COVID-19'da AUS BULGULARI

COVID-19'lu hastalarda gözlenen pnömoninin ana BT bulgusu, akciğer parankimindeki interstisyel değişiminin göstergesi olan buzlu cam manzarasıdır (13). Bu duruma, değişken olmakla birlikte periferik konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü ile, daha ileri vakalarda interlobuler septal kalınlaşma eşlik etmektedir. COVID-19 yine akciğerlerin periferinin tutulduğu bilateral, asimetric ve yamalı tutulum yapmaktadır ki bu yerleşim AUS etkinliğini arttırabilmektedir. AUS ile saptanan bulgulardan bazıları şunlardır:

B Çizgileri: Aslında bir artefakt olan B çizgilerinin tüm formları COVID-19 pnömonisinde gözlenebilmektedir. Hastalığın en önemli ultrasonografi bulgusudur. B çizgileri ayrı ayrı olabileceği gibi, parlayan akciğer olarak tanımlanan yoğun küme ya da kümeler halinde de saptanabilmektedir. Bu çizgiler hastalığın tipik bulgusu olmakla birlikte birçok farklı interstisyel hastalıkta da görülebilir, dolayısıyla özgüllüğü düşüktür (13). İtalyan ve Çinli araştırmacılar COVID-19'a özgül olduğunu düşündükleri bir B çizgisi tipi tanımlamışlar ve buna 'ışık hüzmeleri' ya da 'şelale' belirtisi adını vermişlerdir (13,14).

Bu belirtide, B çizgileri, altta A çizgilerinin görüldüğü normal akciğer zemininde, düzgün pleural çizginin geniş bir alanından kaynaklanan, açma-kapama yani bir görünüp bir görünmeyen, aşağı doğru parlayan, bant şeklinde uzanmaktadır.

Diğer Bulgular: Düzensiz pleural çizgi (düzenli ya da fragmente de olabilir), noktasal defekt, subpleural konsolidasyon, hava bronkogramı ve ağır vakalarda pleural kayma hareketi ('sliding') bozulması izlenebilmektedir (15).

Bulguların hastalarda görülme sıklığı değişkendir. Mevcut çalışmalar, az sayıda hasta ile genellikle retrospektif olarak yapılmıştır. Yine de fikir vermesi açısından incelemeye değer görünmektedir. Yasukawa ve ark., 10 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, tüm hastalarda B çizgileri ve düzensiz pleural çizgi gözlenirken, hastaların yarısında beyaz akciğer görünümü ile subpleural konsolidasyonlar saptanmıştır (16). Hiçbir hastada pleural efüzyon saptanmamıştır. Lomoro ve ark., COVID-19'da radyolojik bulguların değerlendirildiği tek merkezli çalışmada retrospektif olarak 58 hastanın bulguları değerlendirilmiştir (17). Hastaların 22'sinde AUS yapılabildiği olup, tümünde B çizgileri (fokal, multifokal ve açılıp-kapanan) saptanmıştır. Yine hastaların yaklaşık %25'inde subpleural konsolidasyon, yaklaşık %15'inde ise pleural çizgi kalınlaşması gözlenmiştir. Sadece bir hastada COVID-19'a özgül olduğu düşünülen ışık hüzmeleri saptanmıştır. Yine Xing ve ark. özellikle hastalığın şiddetine göre bulguları değerlendirdikleri yazısında ise tüm hastalarda B çizgileri farklı formlarda gözlenirken, kritik olarak tanımlanan 11 hastanın ikisinde pleural efüzyon, birinde perikardiyal efüzyon ve yedisinde derin ven trombozu belirlenmiştir (18). Bu üç bulgu kritik olmayan hastaların hiçbirinde saptanmamıştır.

Literatürde bazı yazılar bu bulguların, toraks BT ve hastalığın ilerlemesi ile olan ilişkisi hakkında bizlere bilgiler sunmaktadır. Semptomların ortaya çıkışı, akciğer BT'si ve AUS arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir. Nouvenne ve ark., 26 hastayı dahil ettikleri BT ve AUS bulgularını karşılaştırmayı amaçladıkları çalışmalarında fokal B çizgileri, diffüz B çizgileri, subpleural konsolidasyonlar, pleural çizgi düzensizlikleri ve hava bronkogramları içeren geniş parenkimal konsolidasyonları COVID-19'a bağlı AUS bulguları olarak tanımlayarak bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Çalışmaya göre, AUS skorunun, hem toraks BT ile hem de hastaların oda havasındaki oksijen saturasyonu ile anlamlı korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir (19). Dolayısıyla, COVID-19 şüphesi olan hastalarda, AUS'nin BT bulguları ile yakın ilişkili olduğu çıkarımından bu hastalarda kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Yang ve ark. erken dönem sonuçlarını paylaştıkları yazılarında, AUS'nin BT'ye göre alveolar interstisyel paterni (AUS'de B çizgileri, BT ise buzlu-cam görüntüsü) ve konsolidasyonu göstermede daha yetkin olduğunu bildirmişlerdir (20). AUS'nin doku dansite çözünürlüğünün daha iyi olması nedeni ile akciğerlerde hava ve sıvı bileşenlerini daha iyi gösterebiliyor olduğunu savunmuşlardır. Vetrugo ve ark. ise AUS'nin hastalığın akciğer tutulumu ve tutulumun ciddiyetini oldukça net gösterdiğini, aynı zamanda klinik takipte hastalığın ilerleme ve gerileme durumu hakkında BT'ye göre daha az zararlı bilgi verdiğini, AUS kullanımının akciğer röntgeni ve BT kullanımını dolayısıyla radyasyon maruziyetini azalttığını belirtmişlerdir (21). Türkiye'den araştırmacıların bir vaka sunumu da AUS'un etkinliğini göstermesi açısından oldukça önemlidir (22). Öksürük ve nefes darlığı ile başvuran 32 haftalık bir gebenin, PCR testi negatif çıkmasına rağmen, bebeğin jinekolojik açıdan değerlendirilmesi sırasında ek olarak yapılan AUS'de özellikle akciğerlerin bilateral posterior bazal segmentlerinde kalın B çizgileri saptanmıştır. COVID-19 ve pulmoner embolinin dışlanması için çekilen toraks BT anjiyografide tipik COVID-19 bulguları saptanarak hastanın tedavisi başlanmıştır.

Tablo 2. Semptomların ortaya çıkışı, akciğer BT'si ve AUS arasındaki ilişki (İlgili kaynakçadan Türkçe'ye çevrilerek aktarılmıştır) (15)

Semptomların Başlama Zamanı (Gün)	BT	AUS
0-3	Tek ya da çok sayıda, yamalı buzlu cam manzarası, interlobüler septada kalınlaşma	Tek veya iki taraflı fokal B çizgileri
3-7	Hava bronkogramları içeren geniş konsolidasyon alanları, kaldırım taşı görünümü, multilober buzlu cam manzarası	Çift taraflı, diffüz B çizgileri ve noktasal defektler, subplevral konsolidasyonlar, hava bronkogramları
7-14	Büyüklik ve dansite olarak azalmış çoklu, yamalı konsolidasyon alanları, kaldırım taşı manzarası	
14-21	Azalmış yamalı konsolidasyonlar, çizgisel opasiteler, interlobüler septum kalınlaşması, azalmış kaldırım taşı görünümü	Konsolidasyonlarda gerileme, A çizgileri

BT: Bilgisayarlı tomografi, AUS: Akciğer ultrasonu

Küresel salgının başında, daha çok insanı iyileştirebilme arzusu nedeniyle literatürde çok hızlı veri akışı olmuştur. Bu hızlı veri akışı nedeniyle bazı bilimsel çalışmalar, bilimsellik geri planda tutularak, uygun hakemlik süreçlerinden geçmeden yayınlanmıştır. Dolayısıyla geniş çaplı bir küresel salgın olan COVID-19 ile yıllar sonra karşılaşan bilim insanları, birçok konuda olduğu gibi AUS konusunda da fikir ayrılığına düşmektedir. Bazı yazarlar, B çizgilerinin aslında bir artefakt olduğunu, COVID-19 tanı ve takibinde yararlı olabileceğini ancak bu bulguların özgül olmadığını, yani saptandıkları zaman tanı koydurmayacağını üzerinde durmaktadırlar. Ayrıca, AUS'nin prob bağımlı olduğunu ve bazı akciğer bölgelerinin kesinlikle görüntülemeyeceğini savunmuşlardır (23). AUS, akciğer ödemi ile interstisyel hastalık ayrımını net olarak yapabilmektedir; ancak interstisyel hastalık oluşturan farklı etyolojileri ayırt edememektedir. Interstisyel pnömoni sadece COVID-19'da görülmemektedir; atipik pnömoniler ve diğer solunum yolu virüsleri de bu şekilde seyredebilir. Yine bazı diğer araştırmacılar, AUS'un kesin bir tanı yöntemi olarak sunulmasının hastalara yarardan çok zarar verebileceğini, tanı ve takipte gecikmelere neden olabileceğini düşünmektedirler (24).

Koratala ve ark. yoğun bakımda yatan kritik COVID-19 hastalarında özellikle vücut sıvı durumunun değerlendirilmesinin çok önemli olduğunu ve değerlendirme için sadece AUS'nin yeterli olmayacağını öne sürmüştür (25). Bu bağlamda öne sürdükleri 'Tri-POCUS' yaklaşımı içerisinde AUS'nin yanında kardiyak USG ve venöz Doppler USG de bulunmaktadır. Kardiyak USG, perikardiyal efüzyon, ejeksiyon fraksiyonu, sağ ve sol ventrikül büyüklüklerinin değerlendirilmesi, aortik kök çapı ve inferior vena kava çapı değerlendirilmesini içermektedir. Venöz Doppler USG'de ise hepatik, portal ve intrarenal venler yatak başında değerlendirilir. Elbette böyle geniş çaplı bir değerlendirmenin hasta için faydalı olacağı aşikârdır; ancak konu hakkında deneyimli hekim sayısı oldukça azdır.

Her klasikleşmiş yöntem gibi, AUS'de de standardizasyon oldukça önemlidir. Sağlık çalışanlarının aynı dili konuşabilmesi, şiddetin değerlendirilebilmesi, raporlanabilmesi ve belli bir düzeyin sağlanabilmesi için bu elzemdir. Bu bağlamda birkaç kılavuz hazırlanmıştır. Amerika Ekokardiyografi Derneği, Kanadalı Anesteziyolojistler Derneği ile Soldati ve ark. tarafından hazırlanan kılavuzlar bunlara örnek olarak verilebilir (26-28). Amerika Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuzunda kardi-

yopulmoner USG yapılması önerilirken, işlem güvenliği ve kullanılan aletlerin temizliği hakkında da ayrıntılar sunulmuştur.

SONUÇ

COVID-19 hastalığında altın standart görüntüleme yöntemi olarak BT yerini korumaktadır. Kolay ulaşılabilir ve daha ucuz maliyetli olması, radyasyon maruziyetinin olmaması, acil servislerde özellikle triyaj sırasında faydalı olması, klinik gidişin takibinde neredeyse bir fizik muayene yöntemi olarak kullanılabilmesi AUS'yi, COVID-19'da değerli hale getirmektedir. Ancak, bizler değerlendirmenin aslında bir artefakt üzerinden yapılması, etyolojilere özgü bulgularının bulunmaması ve hakkında prospektif randomize çalışmaların yokluğu nedeniyle yine de AUS'ye ihtiyatla yaklaşılması görüşündeyiz.

Teşekkür: Yazılı onamı alınarak fotoğrafının çekilmesine izin veren F. A.'ya, yine yazılı onamı alınarak akciğer ultrasonografisi çekilen M. E.'ye ve akciğer ultrason görüntülerinin elde edilmesinde olan yardımları için Uzm. Dr. Ertan Zengin'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Eisenberg RL. Radiology: An Illustrated History. Mosby International. 1991. p. 22-28.
2. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint P V. A brief history of musculoskeletal ultrasound: "From bats and ships to babies and hips." Rheumatology. 2004; 43(7): 931-3.
3. Dussik KT. On the possibility of using ultrasound waves as a diagnostic aid. Neurol Psychiat. 1942; (174): 153-68.
4. Donald I, Macvicar J, Brown T. Investigation Of Abdominal Masses By Pulsed Ultrasound. Lancet. 1958; 271(7032): 1188-95.
5. Kurjak MD. Ultrasound scanning - Prof. Ian Donald (1910-1987). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000; 90(2): 187-9.
6. Chong WK, Papadopoulou V, Dayton PA. Imaging with ultrasound contrast agents: current status and future. Abdom Radiol. 2018; 43(4): 762-72.
7. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. Crit Care. 2007; 11(1): 1-9.
8. Gargani L. Lung ultrasound: A new tool for the cardiologist. Cardiovasc Ultrasound. 2011; 9: 6.
9. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. Intensive Care Med. 2012; 38(4): 577-91.
10. Panuccio V, Enia G, Tripepi R, Torino C, Garozzo M, Battaglia GG, et al. Chest ultrasound and hidden lung congestion in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27(9): 3601-5.
11. Sevinc M, Hasbal NB, Basturk T, Ozcafer PN, Kocas BB, Kilickesmez K, et al. Comparison Of Lung Ultrasound And Other Volumetric Methods in Peritoneal Dialysis Patients. Nephrol Dial Transplant. 2019; 34(Suppl 1): 18-24.
12. Gargani L, Soliman-Aboumarie H, Volpicelli G, Corradi F, Pastore MC, Cameli M. Why, when, and how to use lung ultrasound during the COVID-19 pandemic: enthusiasm and caution. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020; 21(9): 941-8.
13. Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. Ultrasound J. 2020; 12(1): 22.
14. Huang Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng C, Zheng Y, et al. A Preliminary Study on the Ultrasonic Manifestations of Peripulmonary Lesions of Non-Critical Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). SSRN Electron J. 2020; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3544750>
15. Fiala MJ. Ultrasound in COVID-19: a timeline of ultrasound findings in relation to CT. Clin Radiol. 2020; 75(7): 553-4.
16. Yasukawa K, Minami T. Point-of-care lung ultrasound findings in patients with COVID-19 Pneumonia. Am J Trop Med Hyg. 2020; 102(6): 1198-202.

17. Lomoro P, Verde F, Zerboni F, Simonetti I, Borghi C, Fachinetti C, et al. COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review. *Eur J Radiol Open*. 2020; 7: 100231.
18. Xing C, Li Q, Du H, Kang W, Lian J, Yuan L. Lung ultrasound findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020; 24(1): 174.
19. Nouvenne A, Zani MD, Milanese G, Parise A, Baciarello M, Bignami EG, et al. Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia: Correlations with Chest CT on Hospital admission. *Respiration*. 2020; 99(7): 617-24.
20. Yang Y, Huang Y, Gao F, Yuan L, Wang Z. Lung ultrasonography versus chest CT in COVID-19 pneumonia: a two-centered retrospective comparison study from China. *Intensive Care Med*. 2020; 46(9): 1761-63.
21. Vetrugno L, Bove T, Orso D, Barbariol F, Bassi F, Boero E, et al. Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID-19. *Echocardiography*. 2020; 37(4): 625-7.
22. Kalafat E, Yaprak E, Cinar G, Varli B, Ozisik S, Uzun C, et al. Lung ultrasound and computed tomographic findings in pregnant woman with COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55(6): 835-7.
23. Trovato GM, Sperandeo M. Usefulness of lung ultrasound imaging in COVID-19 pneumonia: The persisting need of safety and evidences. *Echocardiography*. 2020; 37(7): 1138-9.
24. Vetrugno L, Bove T, Orso D, Bassi F, Boero E, Ferrari G. Lung Ultrasound and the COVID-19 "Pattern": Not All That Glitters Today Is Gold Tomorrow. *J Ultrasound Med*. 2020; 39(11): 2281-2.
25. Koratala A, Ronco C, Kazory A. Need for Objective Assessment of Volume Status in Critically Ill Patients with COVID-19: The Tri-POCUS Approach. 2020; 10(4): 209-16.
26. Johri AM, Galen B, Kirkpatrick JN, Lanspa M, Mulvagh S, Thamman R. ASE Statement on Point-of-Care Ultrasound during the 2019 Novel Coronavirus Pandemic. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33(6): 670-3.
27. Denault AY, Delisle S, Canty D, Royse A, Royse C, Serra XC, et al. A proposed lung ultrasound and phenotypic algorithm for the care of COVID-19 patients with acute respiratory failure. *Can J Anesth*. 2020; 67(10): 1393-404.
28. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method. *J Ultrasound Med*. 2020; 39(7): 1413-9.

19. BÖLÜM / CHAPTER 19

COVID-19 Hastalığının Gastrointestinal Sistem ve Hepatik Manifestasyonları

Gastrointestinal System and Hepatic Manifestations of COVID-19 Disease

Resul Kahraman¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-posta: drkahraman@hotmail.com
ORCID ID: R.K. 0000-0001-5534-0860

ÖZ

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), *Betacoronavirus* cinsinin üyesi tek sarmallı bir RNA virüsü olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) tarafından oluşturulur. Hastalar tipik olarak ateş ve solunum sistemi enfeksiyonu semptomları ile başvururlar, ancak bazı hastalarda tipik solunum sistemi enfeksiyonu belirtileri ile birlikte veya bu belirtiler olmaksızın ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem belirtileri bulunmaktadır. Hastaların tetkiklerinde karaciğer hasarını gösteren belirteçler olan karaciğer enzimleri ve bilirubin yüksekliği gibi karaciğer biyokimyasal değerlerinin de yükseldiği saptanmıştır. Karaciğer hasarının sebepleri arasında virüsün direkt sitotoksik etkisi, kullanılan ilaçların hepatotoksitesisi, sitokin fırtınası ve sepsis sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda enfekte kişilerin rektal sürüntü örneklerinde ve dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı tanımlanmıştır. Ayrıca virüsün bağlandığı reseptör olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün gastrointestinal sistem epitel hücrelerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Üst solunum yollarında virüsün temizlenmesinden sonra bile gastrointestinal sistemde ACE2 ekspresyonunun arttığı ve gaita örneklerinde virüs replikasyonun uzun süre devam ettiği gösterilmiştir. Gastrointestinal sistemdeki ACE2 ekspresyon artışı ve viral replikasyonun saptanmasının enfeksiyon oluşumunda, seyrinde ve bulaşmada rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu yazıda COVID-19 hastalığının gastrointestinal sistem ve karaciğer üzerine etkileri gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 hastalığı, SARS-CoV-2, Gastrointestinal sistem

ABSTRACT

The novel coronavirus disease (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a single-stranded RNA virus that is a member of the *Betacoronavirus* genus. Patients typically present with symptoms of fever and respiratory tract infection, but some patients have diarrhea, nausea, vomiting, and gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, loss of appetite, with or without typical respiratory symptoms. In the laboratory tests of the patients, liver biochemical tests, and bilirubin levels, which are markers of liver damage, were found to be elevated. Among the causes of liver damage, the direct cytotoxic effect of the virus, hepatotoxicity of drugs, cytokine storm, and sepsis are held responsible. Studies have identified SARS-CoV-2 RNA in a rectal swab and stool samples of patients with COVID-19 disease. In addition, it has shown that the expression of the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is the receptor to which the virus binds, increases in the epithelial cells of the gastrointestinal system. The ACE2 expression increased in the gastrointestinal tract even after the virus was cleared in the upper respiratory tract and the virus replication continued in stool samples and was detected for a long time. It is thought that the increase in ACE2 expression and viral replication in gastrointestinal epithelial cells may play a role in the formation and course of infection and transmission. In this article, we will review the gastrointestinal system and liver manifestations of COVID-19 disease.

Keywords: COVID-19 disease, gastrointestinal system, liver, fecal transmission, SARS-CoV-2

EXTENDED ABSTRACT

The novel coronavirus disease (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), a single-stranded enveloped RNA virus that is a member of the Betacoronavirus genus. The rapid transmission of COVID-19 disease poses a significant threat to global public health as the cause of the pandemic. COVID-19 uses angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as the receptor to enter cells in the respiratory tract of humans. It has also been reported that the ACE2 receptor is highly expressed in gastrointestinal epithelial cells in COVID-19 patients. Patients typically present with symptoms of fever and respiratory tract infection, fatigue, headache, muscle, and joint pain, but some patients present with typical respiratory symptoms or without respiratory symptoms, gastrointestinal symptoms such as diarrhea, nausea, vomiting and abdominal pain, and loss of appetite. Studies have shown that SARS-CoV-2 RNA can be detected in stool samples of COVID-19 patients for more than a month. Additionally, increased ACE2 replication and viral RNA were detected in the intestinal epithelium. These results point to a gastrointestinal epithelial involvement of the virus and suggest a potential fecal-oral transmission. In addition, especially in the late period of COVID-19 disease, the rate of virus detection in oral and nasal swab samples decreases and diagnosis becomes difficult. It is thought that virus RNA polymerase chain reaction (PCR) tests in anal swabs or fecal samples for diagnosis in the late stages of the disease may be helpful in diagnosis.

Gastrointestinal symptoms were found in about 15% of the patients without respiratory system symptoms. The most common gastrointestinal finding is appetite loss, which occurs in approximately one fifth of the patients. Other gastrointestinal findings such as nausea and vomiting may occur in 7-15% of patients. In studies and meta-analyzes, approximately 5-18% of COVID-19 patients have diarrhea and approximately 3% have abdominal pain symptoms. In a meta-analysis evaluating the severity of COVID-19 disease and gastrointestinal symptoms, it was found that the frequency of abdominal pain was 4 times higher in severe patients.

In examinations of COVID-19 patients, it was found that liver biochemical tests such as liver enzymes and increased bilirubin, which are markers of liver damage, were found to be elevated. In a meta-analysis, the elevation of liver enzymes was found in 15% of the patients. The cause of liver damage in COVID-19 patients has not been clearly established. It is thought that the virus, which replicates in the intestinal epithelium, may infect by binding to ACE2 receptors in hepatocytes and cholangiocytes as a result of its translocation through the intestinal barrier, which is disrupted due to inflammation and ischemia. Among the causes of liver damage; direct cytotoxic effect of the virus, immune-mediated damage due to cytokine storm, sepsis, disseminated intravascular coagulation, thrombotic microangiopathy, hepatic ischemia due to hypoxia, and hepatotoxicity of the drugs used are blamed on hepatocytes. Significantly higher concentrations of liver enzymes including alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) and serum total bilirubin were found in patients with severe COVID-19 compared to non-severe patients.

COVID-19 disease is a serious global public health problem that can cause morbidity and mortality from severe pneumonia, acute respiratory failure. and multi-organ damage. Patients may have gastrointestinal symptoms such as diarrhea, nausea, vomiting and abdominal pain, loss of appetite, with or without typical respiratory tract symptoms. In some patients, gastrointestinal symptoms may appear before other symptoms. It has been shown that patients with anorexia and abdominal pain have an increased risk of severe disease. Liver biochemical tests such as liver enzymes and bilirubin were found to be elevated in the examinations of the patients. In addition, it has been reported that virus replication continues to be detected for a long time in the gastrointestinal system and stool

samples even after the virus has been cleared in the upper respiratory tract. Although there is no definitive evidence about fecal-oral transmission, it is thought that compliance with hygiene and sanitation conditions will prevent the spread and transmission of the disease by reducing exposure to the virus. Further studies are needed on the effects of COVID-19 disease on the gastrointestinal system and its fecal-oral transmission.

GİRİŞ

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), *Betacoronavirus* cinsinin bir üyesi tek sarmallı zarflı RNA virüsü olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) sebebiyet verdiği bir hastalıktır (1). COVID-19 hızla bulaşması nedeniyle pandemi oluşturarak küresel halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. SARS-CoV-2 insanların solunum yollarındaki hücrelere giriş sağlamak için reseptör olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanmaktadır. Ayrıca COVID-19 hastalarında ACE2 reseptörünün gastrointestinal epitel hücrelerinde de yüksek oranda eksprese edildiği belirtilmiştir (2). Hastalar tipik olarak ateş ve solunum yolu enfeksiyonu semptomları, yorgunluk, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı şikayetleri ile başvurumaktadırlar, ancak bazı hastalarda tipik solunum yolu belirtileri ile birlikte veya solunum sistemi belirtileri olmaksızın ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı, iştahsızlık gibi gastrointestinal belirtiler bulunmaktadır (3). Bir çalışmada, COVID-19 hastalarının %83,3'ünde gaitada bir aya kadar uzayan sürelerde SARS-CoV-2 RNA'nın tespit edilebildiği gösterilmiştir (4). Ek olarak, başka bir çalışmada, COVID-19 hastalarından %49'unun gaita incelemesinde viral RNA bulunduğunu gösterilmiştir. Hastaların %23'ünde viral RNA solunum yollarından temizlendikten sonra bile gaita örneklerinde pozitif saptanmıştır (5). Onaltı COVID-19 hastasının alındığı bir çalışmada başlangıç testlerinde 8 hastada oral sürüntü pozitif, 4 hastada anal sürüntü pozitif bulunmuştur. Beşinci günde tekrarlanan testlerde 16 hastanın 4'ünde oral sürüntü pozitif saptanırken anal sürüntü incelemesinde altı hastada SARS-CoV-2 RNA pozitif saptanmıştır. Beşinci günde anal sürüntüsü pozitif çıkan altı hastadan dördü başlangıçtan itibaren oral ve anal sürüntüleri negatif olan hastalar olduğu saptanmıştır (6). Bu sonuçlar virüsün gastrointestinal epitel tutulumuna işaret etmekte ve potansiyel bir fekal-oral bulaşmanın olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca özellikle COVID-19 hastalığının geç döneminde oral ve nazal sürüntü örneklerinde virüs saptama oranları azalmakta ve tanı konulması zorlaşmaktadır. Hastalığın geç döneminde tanı için sürüntü veya fekal örneklerde virüs RNA polimeraz zincir reaksiyon (PZR) testlerinin tanı koymaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (6).

COVID-19 Hastalığında Gastrointestinal Semptomlar

İştahsızlık

COVID-19 hastalarında en sık rastlanan gastrointestinal semptom iştahsızlıktır. Toplam 4343 hastayı ve 60 çalışmayı içeren bir meta-analizde hastaların %26,8'inde saptanmıştır (7). COVID-19 hastalardaki sistemik inflamasyon ve/veya gastrointestinal viral etkilere bağlı oluşabilen iştahsızlığa rağmen oral beslenmenin devamı önerilmektedir (8). Bağırsak mukozası ile besin temasının olmaması; intestinal lenfoid doku atrofisine, bakteriyel aşırı çoğalma ve bakteriyel translokasyona neden olduğu gösterilmiştir (9).

Bulantı/Kusma

Toplam 5955 COVID-19 hastasının alındığı meta-analizde bulantı, kusma prevalansı %7,8 olarak saptanmıştır. Toplam 1901 hastanın alındığı Çin dışındaki ülkelerin değerlendirildiği alt grup analizinde ise bulantı, kusma prevalansı %14,9 saptanmıştır (10).

Karın Ağrısı

Toplam 4031 COVID-19 hastasının değerlendirildiği meta-analizde karın ağrısı sıklığı %3,6 olarak saptanmıştır (10). Hastalardaki karın ağrısı hipoksemi, trombotik mikroanjiyopatiye bağlı intestinal iskemi veya intestinal inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Şiddetli COVID-19 hastalarında şiddetli olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek karın ağrısı prevalansı bulunmuştur (11). COVID-19 hastalığının şiddeti ile gastrointestinal semptomların değerlendirdiği meta-analizde ise şiddetli hastalarda abdominal ağrı sıklığının 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (11).

Ishal

Toplam 43 çalışmada PZR testi ile doğrulanan 10.676 hastanın dahil edildiği meta analizde ishal prevalansı %7,7 saptanmıştır. Bu oran Çin'de yapılan çalışmalarda %5,8 iken, Çin dışındaki ülkelerde %18,3 bulunmuştur. Yatan hastalarda ishal prevalansı %10,4 olup ayaktan hastalarda ise %4 bulunmuştur. Hastaların %7,9'unda başlangıç semptomları arasında ishal saptanmıştır (10). Jin ve arkadaşlarının çalışmasında 651 yatan hastanın %8,6'sında başlangıçta herhangi bir tedavi almadan ishal saptanmıştır (13). Toplam 1141 COVID-19 hastasının değerlendirildiği meta-analizde 183 (%16) hastada solunum sistemi belirtileri olmadan yalnızca gastrointestinal belirtiler saptanmıştır. Gastrointestinal belirtileri olan hastaların %37'sinde ishal saptanmıştır (14). Bu çalışmada COVID-19 hastalarında ishal sıklığının ortalama 6 kez olduğu, 1-4 gün sürdüğü ve kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir (15). Hastanede yatan toplam 138 COVID-19 hastasının değerlendirildiği çalışmada hastaların %10'unda ateş ve dispne gelişmeden 1-2 gün önce bulantı, ishal geliştiği bildirilmiştir (16). COVID-19 hastalarında gastrointestinal şikayetler diğer bulgulardan birkaç gün önce ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. COVID-19 sıklığının yüksek olduğu bölgelerde veya COVID-19 hastaları ile temas öyküsü olan kişilerde yeni ortaya çıkan gastrointestinal semptomlarda COVID-19 tanısı akla gelmelidir.

COVID-19 Hastalığı ve Hepatobiliyer Sistem Bulguları

Hastaların tetkiklerinde karaciğer hasarını gösteren belirteçler olan karaciğer enzimleri ve bilirubin yüksekliği gibi karaciğer biyokimyasal testlerinin yükseldiği saptanmıştır. Toplam 2711 COVID-19 hastasının alındığı meta-analizde hastaların %15'inde karaciğer enzimlerinin yüksekliği saptanmıştır (10). COVID-19 hastalarında karaciğer hasarının nedeni kesin olarak ortaya konamamıştır. İntestinal epitelde replike olan virüsün inflamasyona ve iskemiye bağlı olarak bozulan intestinal bariyerden translokasyonu sonucunda hepatositlerde ve kolanjiyositlerdeki ACE2 reseptörlerine bağlanarak enfekte edebileceği düşünülmektedir. Karaciğer hasarının sebepleri arasında; hepatositlere virüsün direkt sitotoksik etkisi, sitokin fırtınası sonucu immün aracılı hasarlanma, sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik mikroangiopati, hipoksiye bağlı hepatik iskemi ve kullanılan ilaçların hepatotoksitesi sorumlu tutulmaktadır. Şiddetli COVID-19 hastalarında şiddetli olmayan hastalara göre alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) dahil karaciğer enzimleri ve serum total bilirubin konsantrasyonlarının anlamlı derecede daha yükseldiği saptanmıştır (11,17).

COVID-19 TEDAVİLERİNDE KULLANILAN İLAÇLARA BAĞLI GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLER VE HEPATOTOKSİSİTE

Antimalaryal İlaçlar (Klorokin ve Hidroksiklorokin)

Hidroksiklorokin ve klorokin, lizozomlar ve inflamasyonlu dokular gibi asidik ortamlarda biriken zayıf bazik yapıda ilaçlardır. Hem hidroksiklorokin hem de klorokin, vücutta büyük bir dağılım hacmine ve 50 gün gibi uzun bir yarı ömre sahiptir. Hidroksiklorokin ve klorokin moleküler olarak lizozomal aktivite, otofaji, membran stabilitesi ve sinyal ileti yolları üzerine etkiler göstermektedir. Hücresel düzeyde, bu ilaçların doğrudan ve dolaylı mekanizmaları, Toll benzeri reseptör sinyalini ve sitokin üretimini azaltarak immün aktivasyonun inhibisyonuna neden olmaktadır (18). COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlardan klorokin ve hidroksiklorokine bağlı nadir olarak mide bulantısı, kusma karın ağrısı ve ishal bildirilmiştir. Klorokine nadiren aminotransferazlarda yükselmeye neden olabilmektedir. Bu durum hipersensitivite reaksiyonu ve ilaç etkileşimleri ile ilişkilendirilmiştir (10). Hidroksiklorokin karaciğerde metabolize edildiğinden kronik karaciğer hastalarında ve hepatotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında hepatotoksite yönünden dikkatli olunmalıdır. İlaç etkileşimleri ve QT uzamasına neden olarak kardiyak aritmilere yol açması diğer bir önemli yan etkisidir (10).

ANTİVİRAL İLAÇLAR

Favipiravir

Favipiravir, dirençli influenza virüsünün tedavisi için geliştirilmiş bir antiviral ilaçtır. Viral genomun transkripsiyonunda ve replikasyonunda rol alan RNA polimeraz enziminin inhibitörüdür (19). COVID-19 hastalarında favipiravir kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada 116 hastanın 16'sında (%13,7) mide bulantısı, şişkinlik gibi sindirim sistemi şikayetleri bildirmiştir. Karaciğer enzimlerinden (AST veya ALT) herhangi birinde yükselme 116 hastanın 9'unda (%7,7) bildirilmiştir (20). Diğer bir çalışmada ise favipiravir kullanan COVID-19 hastalarının %5,7'sinde (2/35) ishal, %2,9'da (1/35) hepatotoksisite bildirilmiştir (21).

Remdesivir

Remdesivir, viral RNA polimeraz inhibitörü olan nükleotid analogudur (22). COVID-19 hastalarında Remdesivir kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlı olup 53 hastadan oluşan bir vaka serisinde hastaların %22'ünde karaciğer enzim yüksekliği, %9'unda ishal bildirilmiştir (22).

Lopinovir/Ritonavir

İnsan immün yetmezlik virüs (HIV) tedavisinde kullanılan kombinasyon olan Lopinovir/Ritonavir tedavisinin COVID-19 tedavisinde kullanıldığı 99 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %9,5'inde bulantı, %6,3'ünde kusma, %4,2'sinde ishal saptanmıştır. Bu çalışmada hepatotoksisite artışı saptanmamıştır (23). HIV hastalarındaki Lopinovir/Ritonavir kombinasyonunun kullanımında hastaların %3-10'unda orta-şiddetli karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır (24). Cai ve ark. yaptığı çalışmada COVID-19 hastalarında Lopinovir/Ritonavir kullanımının karaciğer hasarı riskini 4 kat arttırdığı saptanmıştır (25).

ANTI-SİTOKİN TEDAVİLER

Tosilizumab

Tosilizumab, romatoid artrit ve otoinflamatuvar hastalıklarda kullanılan interlökin-6 (IL-6) reseptörüne yönelik monoklonal bir antikordur. Tosilizumab'ın, COVID-19 ilişkili makrofaj aktivasyon sendromu tablosunda olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. COVID-19 hastalığında sitokin fırtınası ve makrofaj aktivasyon sendromu tedavisinde kullanılmaktadır (26). Tosilizumab kullanan hastaların %10-50'sinde normalin 1-3 katı kadar aminotransaminaz yüksekliği saptanmış ve 2-6 hafta içerisinde kendiliğinden normale döndüğü bildirilmiştir. Hastaların %1-2'sinde normalin 5 katını geçen şiddetli karaciğer hasarına neden olabileceği ifade edilmiştir. İmmünsüpresif ajan olması nedeniyle hepatit B reaktivasyonu ve sitomegalovirüs reaktivasyonu bildirilmiştir (27).

SONUÇ

COVID-19 hastalığı, şiddetli pnömoni, akut solunum yetersizliği ve çoklu organ hasarına bağlı morbidite ve mortaliteye neden olabilen ciddi bir global halk sağlığı sorunudur. Hastalarda tipik solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile birlikte veya solunum sistemi belirtileri olmaksızın ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı, iştahsızlık gibi gastrointestinal belirtiler bulunabilmektedir. Bazı hastalarda gastrointestinal belirtiler diğer belirtilerinden önce ortaya çıkabilmektedir. İştahsızlık ve karın ağrısına sahip hastalarda şiddetli hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir. Hastaların tetkiklerinde karaciğer hasarını gösteren belirteçler olan karaciğer enzimleri ve bilirubin yüksekliği gibi karaciğer biyokimyasal testlerinin yükseldiği saptanmıştır. Ayrıca üst solunum yollarında virüsün temizlenmesinden sonra bile gastrointestinal sistemde ve gaita örneklerinde virüs replikasyonunun uzun süre saptanmaya devam

ettiği bildirilmiştir. Fekal-oral yolla bulaşma ile ilgili kesin kanıtlar olmasa da hijyen ve sanitasyon koşullarına uyulması virüse maruziyeti azaltarak hastalığın yayılımının ve bulaşmasını önleyeceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalığının gastrointestinal sistemdeki etkileri ve fekal-oral bulaşıcılığı ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7(1): 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
2. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158: 1831-3.
3. Yang L, Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 629-30.
4. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(6): 1547-51.
5. Chen, J, Zhu H, Wang D, Zheng Y, Xu J, Zhu G, et al. Clinical Features of Stool SARS-CoV-2 RNA Positive in 137 COVID-19 Patients in Taizhou, China. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3551383>
6. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 386-9.
7. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159: 81-95.
8. Aguila EJT, Cua IHY, Fontanilla JAC, Yabut VLM, Causing MFP. Gastrointestinal Manifestations of COVID-19: Impact on Nutrition Practices. *Nutr Clin Pract.* 2020; 35(5): 800-5.
9. Szeffel J, Kruszewski WJ, Buczek T. Enteral feeding and its impact on the gut immune system and intestinal mucosal barrier. *Prz Gastroenterol.* 2015; 10: 71-7.
10. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020; 159: 320-34.
11. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 667-8.
12. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit J, Lippi G. Gastrointestinal symptoms associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Intern Emerg Med.* 2020; 15: 857-9.
13. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69: 1002-9.
14. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18: 1636-7.
15. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(6): e2011122. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
16. 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.
17. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 428-30.
18. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16: 155-66.
19. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, Marjuki H, Webby RJ, Webster RG, et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol.* 2013; 87: 3741-51.

20. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv; 2020. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
21. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
22. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2327-36.
23. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1787-99.
24. Lopinavir. In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547961/>
25. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020; 73(3): 566-74.
26. Kewan T, Covut F, Al-Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020; 24: 100418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100418>
27. Tocilizumab. In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Updated 2020 Apr 18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548243/>

20. BÖLÜM / CHAPTER 20

COVID-19 and Surgery

COVID-19 ve Cerrahi

Beyza Özçınar¹ , Gizem Öner^{2,3} 

¹Department of General Surgery, Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey

²Multidisciplinary Oncologic Centre Antwerp (MOCA), Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

³Center for Oncological Research (CORE), University of Antwerp, Wilrijk, Belgium

e-mail: drbeyza@hotmail.com

ORCID: B.Ö. 0000-0002-2385-141X; G.Ö. 0000-0003-0162-2752

ABSTRACT

Objective: The virus called SARS-CoV-2, which was discovered in China in December 2019, has become a pandemic today. New guidelines have been published on the approach towards surgical patients. However, it is still not clear how the surgical process should be during the pandemic period. While the article focuses on what needs to be done in the current surgical approach, it also seeks to highlight controversial issues.

Material and Method: A computer-based literature research was carried out using PubMed, European Society of Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO) and American College of Surgeons (ACS).

Results: According to published norms, neoadjuvant chemotherapy is preferred before the elective cancer surgery. Research also demonstrates that patients should be tested for COVID-19 before surgery. It is very important to implement the necessary measures in the operating room. During surgery, it is controversial whether laparoscopic or traditional methods should be preferred.

Conclusion: The choice of surgical procedures, pre, and postoperative management of patients with malignancy has become even more important in the COVID-19 pandemic. In addition, much more research is needed to clarify surgical methods, pathological problems, and the effectiveness of new guidelines.

Keywords: COVID-19, surgery, breast surgery, endocrine surgery, gastrointestinal surgery, hepatopancreatobiliary surgery

ÖZ

Amaç: İlk olarak Aralık 2019'da Çin'de keşfedilen SARS-CoV-2 adlı virüs bugün bir küresel salgına sebep olmuştur. Bu süreçte birçok cerrahi hastalığın tedavisi ertelenmiş, acil ameliyatlardan dışarıda ameliyat yapılmamıştır. Ancak sürecin uzaması nedeni ile hangi hastaların ameliyata alınması gerektiği konuları daha da fazla önem kazanmıştır. Bu konuda bugüne kadar birçok kılavuz yayınlanmıştır. Ancak, cerrahi sürecin nasıl olması gerektiği hala net değildir. Bu makale, mevcut cerrahi yaklaşımda neler yapılması gerektiğine odaklanırken, tartışmalı konuları da aydınlatmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma için bilgisayar tabanlı bir literatür araştırması yapılmıştır. PubMed, Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Amerikan Cerrahlar Birliği (ACS) web sayfaları detaylı olarak incelenmiştir.

Bulgular: Yayınlanan kılavuzlara göre, elektif kanser cerrahisinden önce neoadjuvan kemoterapi tercih edilmektedir. Araştırmalar ayrıca hastaların ameliyattan önce mutlaka virüs RNA'sının varlığının tespiti için test yapılması gerektiğini göstermektedir. Ameliyathanede gerekli önlemlerin alınması çok önemlidir. Ameliyat sırasında, laparoskopik mi yoksa geleneksel yöntemlerin mi tercih edileceği tartışmalıdır.

Sonuç: COVID-19 küresel salgınında, malignitesi olan hastalar için cerrahi prosedürlerin seçimi, ameliyat öncesi ve sonrası yönetimi daha da önem kazanmıştır. Ancak hala cerrahi yöntemleri, patolojik sorunları ve yeni kılavuzların etkinliğini açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, cerrahi, meme cerrahisi, endokrin cerrahisi, gastrointestinal cerrahi, hepatopancreatobilyer cerrahi

INTRODUCTION

Coronaviruses are a family of viruses with a broad spectrum of diseases from mild respiratory tract infections to severe respiratory distress even death. It has four main subgroups; alpha, beta, delta and gamma. The main coronavirus infections spread from animals to humans causing severe infections and death are SARS, MERS and COVID-19. The first laboratory supported COVID-19 diagnosis was made on January 2, 2020. COVID-19 is included in a family of beta coronaviruses and mainly holds the respiratory tract causing severe symptoms and sometimes resulting in acute respiratory failure and death. The World Health Organization (WHO) declared on January 31, 2020, COVID-19 as an international infectious threat. The known worldwide mortality rate of COVID-19 is 5.4% to date (1). After the symptoms begin, death is seen between 6-41 days and the median time to death in 14 days (2).

The disease is mainly caused by the contact of infected people through droplets, by touching their hands to mucous membranes of the mouth, eyes and nose after touching the surfaces. Although the infectious period is not exactly known, the incubation period is known as 5-6 days (3,4). It can be directly transmitted from person to person. The most obvious symptoms are fever, cough, weakness, dyspnea, headache and diarrhea. While it was more prominent with lung involvement first, now gastrointestinal tract findings are more prominent (4).

When looking at the current Turkey's COVID-19 data, to date a total of tests made is 4403031, the total number of infected patients is 222402 and 5545 people have died due to COVID-19 infection until today (5). Our total mortality rate is 2.49%. Considering the world COVID-19 mortality rates, Belgium comes first with 16.1%, followed by France and Italy with 15.2% and 14.5% respectively, while the USA mortality rate is 5.4% (1). Turkey has one of the lowest mortality rates across the globe. This is explained by the high number of a young population, as well as the good coordination between the Turkish Ministry of Health, hospitals and health workers and also the early start of the main drugs. Although these high mortality rates led us to postpone non-urgent treatments and surgical procedures to decrease the hospital admissions rather than COVID-19 infections, because of the obscurity of how long this pandemic would continue, routine health care services, routine follow-ups, screening and surgical procedures had to start again with high precautions. Though, the important question is "How should the surgical procedures be, preparing the surgical patients and what surgeries should be given priority in our new normal with the COVID-19 pandemic?"

There were many guidelines published by international organizations during the pandemic period on elective and emergency surgical procedures. The most important point here was to decide whether surgery is essential for patients or not?

The American College of Surgeons (ACS) has published recommendations for the management of elective surgical procedures. According to this guideline, they recommend that all hospitals and surgeons review their scheduled patients for surgery, endoscopy or other interventional procedures and postpone or cancel the procedures to minimize the hospital admissions, use of essential items, personal protective equipment, hospital beds and intensive care unit beds. They advise to reschedule elective surgeries if necessary and prepare patients for surgery in outpatient settings for diagnostic tests and presurgical preparation. Therefore, they advise the limitation of visitors to hospitals, separation of care areas of COVID-19 patients from others, including ward beds, intensive care unit (ICU) beds, also the segregation of treatment staff and healthcare workers and necessary equipment (6,7). ACS also recommends that cancer surgeries should be evaluated in multidisciplinary tumor boards, postponed if it is possible, evaluated whether there is non-surgical

treatment option, evaluation of patients' need for ICU beds after surgery, evaluation of hospital facilities and COVID-19 density and preferences of hospitals with low COVID-19 density and with necessary hospital facilities (8-10).

ACS, American Society of Anesthesiologists, The Association of Perioperative Registered Nurses and American Hospital Association recommends that elective surgeries should only be initiated if there is a decrease in the number of cases for at least 14 days in the area, if there are enough hospital facilities, ICU beds, ventilators, protective equipment and adequate healthcare workers to treat all non-elective cases without causing a crisis (11,12).

According to the above criteria, if we assume that the number of COVID-19 cases has not decreased yet, then what kind of surgery should we perform in general surgical practice?

BREAST SURGERY

The COVID-19 pandemic breast cancer consortium according to the expert opinion of representatives from multiple cancer care organizations categorizes breast cancer patients into 3 priority levels (A, B, C). Priority A is life-threatening condition, clinically unstable patients and patients with worse prognosis even if there is a short delay in treatment. These are septic patients with breast abscess and hemodynamically unstable patients with enlarging hematoma. Priority B is a condition that should not be delayed until the end of the pandemic. Most breast cancer patients are in priority B category. If the pandemic does not allow the treatment of breast cancer patients than these patients can wait for about 6-12 weeks. Priority B category includes three subcategories (B1, B2, B3). B1 patients have higher priority like ischemia of autologous flaps needing urgent revascularization or removal of flap and patients who have completed neoadjuvant chemotherapy for inflammatory breast cancer or triple-negative or human epidermal growth factor receptor 2 (Her 2)-positive breast cancer. B2 patients have a mid-level priority like patients finishing neoadjuvant chemotherapy or progressing disease during chemotherapy. B3 patients have lower priority than patients with clinically stage 2 or N1 with estrogen-receptor (ER)+/HER2- breast cancer or discordant biopsies likely to be a malignant or suspected local recurrence. Priority C category includes the patients who can definitely wait until the pandemic is over like patients with ductal carcinoma in situ (DCIS), high risk lesions, positive margins for invasive cancer, clinical stage 1 ER+/HER2- breast cancer patients (13,14). The Society of Surgical Oncology (SSO) supports that treatment decisions should be made on a case-by-case basis. According to SSO, surgery of patients with high-risk lesions can be deferred for at least 3 months. DCIS patients according to ER status can be delayed. ER positive DCIS patients can be treated with endocrine treatment for 3-5 months. If the patient has ER negative DCIS or large volume DCIS or DCIS with microinvasion then they should be re-evaluated every 4 weeks depending on health condition, these patients have high priority for surgery (15).

ER positive invasive breast cancer patients can be treated with neoadjuvant endocrine therapy for at least 3-5 months, triple-negative or HER2 positive patients should be treated with neoadjuvant chemotherapy. If the patients are post neoadjuvant, surgery should be delayed for 4-8 weeks. However, patients with a progressive disease should be considered for urgent surgery (15). After surgery, radiotherapy can be delayed, and endocrine treatment can be started. In addition, use of hypofractionated regimens should be considered to reduce hospital visits. All guidelines agree with no surgery for benign conditions and delaying risk reducing surgery until the COVID-19 became overwhelming (16-18). Most importantly, for patients with invasive cancer, a multidisciplinary tumor board may decide, case by case, to proceed with surgery.

In Turkey, breast centers only operate on urgent patients who have progression during chemotherapy or sarcoma or malignant phyllodes tumors during this period. ER positive breast cancer patients were directed to neoadjuvant endocrine therapy, triple-negative or HER2-positive breast cancer patients were directed to neoadjuvant chemotherapy and patients with post neoadjuvant treatment waited for about 4-8 weeks until suitable conditions become available (19).

ENDOCRINE SURGERY

According to the SSO resources most endocrine surgeries can be delayed during a pandemic. Endocrine conditions needing urgent surgery were; thyroid cancer with life-threatening local invasion or aggressive biology, severely symptomatic Graves' disease, goiter with highly symptomatic conditions and an open biopsy needed to diagnose anaplastic cancer or lymphoma. Therefore, hyperparathyroidism with life-threatening hypercalcemia that cannot be controlled by medically, adrenocortical cancer, pheochromocytoma or paraganglioma that cannot be controlled medically should also be treated with urgent surgery (20-22).

British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons (BAETS) and American Association of Endocrine Surgeons (AAES) published their recommendations about adrenal surgery and they recommend that conditions with adrenocortical cancer, indeterminate masses >6 cm with suspicion for malignancy or medically refractory endocrine disorders, patients should undergo urgent adrenal surgery (21,23,24). For neuroendocrine tumors, all elective procedures should be postponed and only if medically refractory hormonally active disease, then surgery is indicated (25).

According to BAETS and AAES, differentiated thyroid cancer patients whose cancer is local to the thyroid gland without an extension of extrathyroidal involvement and compressive symptoms can wait for surgery for about 3-6 months (26,27). For medullary thyroid cancer, the extent of the disease should be considered and the surgery should be planned as soon as possible under appropriate conditions (22,28). Prophylactic surgery should not be postponed. If the surgery is postponed, patients should be carefully monitored with calcitonin levels (22). All benign conditions with controlled symptoms can be postponed during a pandemic.

GASTROINTESTINAL SURGERY

The European Society of Medical Oncology (ESMO) divides patients into 3 groups according to the patients' conditions, urgency of oncologic surgery and COVID-19 status. High priority conditions that are clinically unstable, life-threatening, or require immediate palliative treatment due to severe symptoms. Medium priority conditions that are serious but can wait for a short while, however, should not wait more than 6-8 weeks. On the other hand, low priority conditions can wait safely during COVID-19 pandemic (29). All conditions should be decided by a multidisciplinary tumor board.

In T1 gastric and esophageal cancer surgery is indicated, however in T2 or more or lymph node positive disease patients should undergo neoadjuvant chemotherapy, if any obstruction or a hemorrhage emergency surgery is indicated. Patients with clinical cT1N0 are considered for endoscopic resection according to ESMO guidelines and are also high priority. In other words, these patients must undergo endoscopic resection without waiting. Patients who will benefit from a stent or endoscopic gastrostomy for feeding tube are also high priority. Patients with high suspicion of esophageal/gastric cancer diagnosis who are unstable with bleeding or severe dysphagia are also in high priority group. Only in a very small group of less aggressive tumors, can wait for a short time. In addition,

staging laparoscopy and symptomatic patients with inoperable primary or recurrent cancer requiring palliative surgery are in medium priority group (29,30).

In colorectal cancers, if there is intestinal obstruction, bleeding or perforation due to a tumor, non-responded tumor to neoadjuvant treatment and early-stage tumor, which is not eligible for neoadjuvant treatment, should undergo surgery. Locally advanced tumors should be considered for neoadjuvant therapy and after neoadjuvant therapy patients should wait for 12-16 weeks. Moreover, clinical I, II and III colon cancer, clinical stage I rectal cancer, clinical stage II-III rectal cancer after neoadjuvant treatment and resection of metastasis in oligometastatic patients with curative intent are in medium priority group. New guidelines have recommended undergoing a one-week short course of radiotherapy and delaying surgery as the best way to treat patients with early-stage rectal cancer. Patients with postsurgical complications or post-colonoscopy complications also have high priority for surgery. Benign colorectal polyps or risk-reducing surgery should be deferred (31,32).

HEPATO-PANCREATO-BILIARY SURGERY

Asymptomatic pancreatic or duodenal neuroendocrine tumors, asymptomatic gastrointestinal stromal tumors (GIST), asymptomatic adenomas with high-grade dysplasia, hepatic adenomas, gall bladder polyps, choledochal cysts should be deferred for surgery. Tumors with obstruction or bleeding, hormonally active neuroendocrine tumors, surgical complications and all symptomatic or asymptomatic resectable duodenal, hepatic, gall bladder and pancreatic cancers should undergo surgery. Resectable pancreatic cancer (primary or after neoadjuvant treatment) and endoscopic placement of biliary stent in case of biliary obstruction in non-resectable or metastatic pancreatic cancer or in resectable cancer with active cholangitis are high priority cases. However, hepato-jejunostomy in biliary obstruction cases is medium priority. Surgical intentions are high priority for hepatocellular carcinoma (HCC) patients with large or multifocal but still curatively resectable lesions. On the other hand, curative resection of small single HCC lesions and curative ablation of small single HCC lesions are medium priority (30,33). Though listing patients for liver transplantation with poor short-term prognosis and curatively resectable hepatocellular cancers and pancreatic cancers also have high priority for surgery (33,34).

PREOPERATIVE EVALUATION OF PATIENTS IN THE OUTPATIENT SETTINGS

With the COVID-19 pandemic, some differences emerged in the routine surgical planning of patients before surgery. Detailed anamnesis, physical examination, biochemical tests, microbiological and radiological examination of the patient should be performed to determine whether the patient is infected before the operation. However, in cases where an urgent surgery is required, there may be differences in the evaluation of the patient. Personal protective equipment (PPE) must be used by the doctor and the patient during the examination. The patient's history of contact with cases suspected / confirmed to be infected with COVID-19 in the past 14 days should be questioned. Physical examination should be done as routine standards, but it is recommended to check the patient's fever before the examination. Apart from the standard surgical consent form, a consent form for COVID-19 should also be obtained. Moreover, the patient should be informed about COVID-19.

The real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test is the gold standard in the diagnosis of COVID-19 and should be performed in the preoperative period. The sensitivity of this test is between 37% and 71% in clinical practice. Repeated samples with an interval of 24-48 hours are recommended in cases of suspected infection with negative test results. The reasons for false negative results may be

related to insufficient sampling, sample type, transport, and to take the sample at a very early or late period of infection. Low PCR test sensitivity and difficulties in testing have increased the use of direct radiography and computer tomography (CT) in the evaluation of patients. Thorax CT is frequently preferred because of its high specificity of 93-100% and moderate sensitivity of 72-94%. Compared to the PCR test result, thorax CT diagnosed pneumonia in 67% of virus-negative cases and 94% of positive patients. For this reason, it appears that thoracic CT is also preferred before the preoperative evaluation of patients in Turkey.

Routine biochemistry tests, PCR test and thorax CT are recommended before all surgical procedures and surgical planning should be done in elective cases according to the results, except for emergency cases. In addition, protective measures should be applied, even if the patient's test results are negative. Even if the test results are negative, the patient still has a risk of carrying SARS-CoV-2 virus and the patient should be informed about this.

OPERATING ROOM

Because of the COVID-19 pandemic, all patients should be considered suspect, and therefore disease and infection control measures should be applied before, during and after surgery. The patient should be transferred with a surgical mask. It is important to transfer the patient to the operating room as quickly as possible, with minimal contact with the hospital environment and other people. Recent literature stresses that virus could remain viable in aerosols throughout three hours. For this reason, the numbers of staff should be minimized, and all additional staff should wait outside the operating room. Live viruses can be detected on surfaces up to 72 hours. Consequently, unnecessary items should not be brought to the operating room; this also includes personal items such as cell phones. The surgical team, who comes in contact with a critical patient (confirmed or suspected SARS-CoV-2 infection), must additionally use a properly tested N95 respirator mask, eye protection, full-face cover, liquid-resistant apron, long boots, and rubber gloves. Full-face cover may limit the use of a surgical microscope, DaVinci console or surgical loupes, thus surgeons should try to use these devices before the surgery.

It is highly recommended to avoid performing surgery for educational purposes in the pandemic. Preferably, an experienced surgeon should perform the surgical procedure, so that the operation time will be shortened, and the risk of complications will decrease.

The surgical procedure to be applied to patients is still controversial. Since the number of cases in studies comparing laparoscopic or traditional methods is low, it is difficult to draw conclusive results according to this data. A possible cause of contamination during laparoscopic surgery is related to the aerosol effect of the gas. On the other hand, in traditional surgical methods, the surgical team is in more contact with the patient's tissue and fluids and this increases the risk of infection.

Another issue of obvious concern is how to dispose of intraoperative and postoperative patient fluid and tissues (including aspirator content, organs, feces, urine, surgical materials used). In addition, it is also not clear how to send tissue samples to pathology and how to store the preparations. Currently, it is recommended to continue standard practices for these.

CONCLUSION

Since the first COVID-19 cases were diagnosed, various changes have been made in the health care system and new guidelines have been published to adapt to the pandemic. During this period,

neoadjuvant therapies became more important and elective surgeries are delayed to a later date. We will see their clinical implications in future studies. Further research is also imperative to improve our understanding of surgical methods and pathology.

REFERENCES / KAYNAKLAR

1. Euronews web site (cited 2020 July 3). Available from: <https://tr.euronews.com/2020/06/18/koronavirus-covid-19-ulkelere-gore-olum-oran-kac-ikinci-dalga-turkiye-avrupa-dunya>
2. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV),n Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020; 92: 441-7.
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199-207.
4. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109: 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
5. T.C. Sağlık Bakanlığı web site (cited 2020 July 23). Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>
6. American College of Surgeons web site (2020 July 23). Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-surgery>
7. SAGES and EAES Recommendations Regarding Surgical Response To Covid-19 Crisis (cited 2020 July 23). Available from: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>
8. American College of Surgeons web site (cited 2020 July 23). Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/electivecase>
9. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhuraiji A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhanna M, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *Oncologist.* 2020; 25: 936-45.
10. Finley C, Prashad A, Camuso N, Daly C, Aprikian A, Ball CG, et al. Guidance for management of cancer surgery during the COVID-19 pandemic. *Can J Surg.* 2020; 63(22): S2-S4. doi: 10.1503/cjs.005620
11. American College of Surgeons web site (cited: 2020 July 23). Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/roadmap-elective-surgery>
12. Coimbra R, Edwards S, Coimbra BC, Tabuenca A. Resuming elective surgical services in times of COVID-19 infection. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2020; 5(1): e000511. doi: 10.1136/tsaco-2020-000511
13. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, Kurtzman SH, Willey SC, Burstein HJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 181: 487-97.
14. Curigliano G, Cardoso MJ, Poortmans P, Gentilini O, Pravettoni G, Mazzocco K, et al; editorial board of The Breast. Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Breast.* 2020; 52: 8-16.
15. Resource for Management Options of Breast Cancer During COVID-19 (cited 2020 July 23). Available from: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/03/Breast-Resource-during-COVID-19-3.30.20.pdf>
16. Luther A, Agrawal A. A practical approach to the management of breast cancer in the COVID-19 era and beyond. *Ecancermedalscience.* 2020; 14: 1059. doi:10.3332/ecancer.2020.1059
17. de Azambuja E, Trapani D, Loibl S, Delaloge S, Senkus E, Criscitiello C, et al. ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast Cancer ESMO Open 2020; 5: e000793. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000793
18. ESSO statement on covid 19 (cited 2020 July 23). Available from: <https://www.essoweb.org/news/esso-statement-covid-19/>
19. Çakmak GK, Özmen V. Sars-CoV-2 (COVID-19) Outbreak and Breast Cancer Surgery in Turkey. *Eur J Breast Health.* 2020; 16(2): 83-5.
20. Resource for Management Options of Endocrine/Head and Neck Cancer During COVID-19 (cited 2020 July 23). Aavailable from: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/03/Endocrine-Head-and-Neck-Resource-during-COVID-19-3.30.20.pdf>

21. Aygun N, Iscan Y, Ozdemir M, Soylu S, Aydin OU, Sormaz IC, et al. Endocrine Surgery during the COVID-19 Pandemic: Recommendations from the Turkish Association of Endocrine Surgery. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020; 54: 117-31.
22. BAETS statement regarding Issues specific to thyroid disease during the COVID-19 pandemic 2020 March (cited 2020 May 27). Available from: <https://www.british-thyroid-association.org/current-bta-guidelines-and-statements>
23. American Association of Endocrine Surgeons (AAES) Statement (cited 2020 May 27). Available from: endocrinesurgery.org/assets/COVID-19/Prioritize-Backlog-of-Cases.pdf
24. British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons (BAETS) (cited 2020 Jun 03). Available from: <https://www.baets.org.uk/wp-content/uploads/BAETS-Statement-Adrenal-Covid-19-Final.pdf>
25. UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society- UKINETS COVID-19 pandemic strategy for the interim management of patients with Neuroendocrine Tumours/Neuroendocrine Cancer, Prepared by the Executive Committee of UKINETS (cited 2020 May 27). Available from: <https://www.ukinets.org/2020/04/covid-19-pandemic-strategy-for-the-interim-management-of-patients-with-neuroendocrine-tumours-neuroendocrine-cancer/>
26. British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons (BAETS) prioritisation advice for Adult Endocrine Surgery during Covid-19 crisis (cited 2020 May 27). Available from: <https://www.baets.org.uk/wp-content/uploads/BAETS-Prioritisation-Advice-Final-04-2020.pdf>
27. BAETS statement on COVID-19 and parathyroid disease (cited 2020 May 27). Available from: <https://www.baets.org.uk/wp-content/uploads/2020/05/Parathyroid-Covid-Final-05-2020.pdf>
28. American Thyroid Association. Clinical Affairs Committee: Physician Guidance to Thyroid FNA during COVID-19 crisis (cited 2020 May 27). Available from: <https://www.thyroid.org/covid-19/clinical-committee-physician-guidance/>
29. Cancer patient management during the Covid-19 pandemic (cited 2020 July 23). Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>
30. Resource for Management Options of GI and HPB Cancers During COVID-19 (cited 2020 July 23). Available from: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/04/GI-and-HPB-Resource-during-COVID-19-4.6.20.pdf>
31. Resource for Management Options of Colorectal Cancer During COVID-19 (cited 2020 July 23). Available from: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/04/Colorectal-Resource-during-COVID-19-4.6.20.pdf>
32. ESMO management and treatment adapted recommendations in the covid-19 era: Colorectal cancer (CRC) (cited 2020 July 23). Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era>
33. ESMO management and treatment adapted recommendations in the covid-19 era: Hepatocellular carcinoma (HCC) (cited 2020 July 23). Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-hepatocellular-carcinoma-hcc-in-the-covid-19-era>
34. ESMO management and treatment adapted recommendations in the covid-19 era: Pancreatic cancer (cited 2020 July 23). Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-pancreatic-cancer-in-the-covid-19-era>

21. BÖLÜM / CHAPTER 21

COVID-19 Pandemi Seyrinde Nörolojik Semptom ve Bulgular

Neurological Symptoms and Findings in the Course of COVID-19 Pandemic

Aysel Büşra Şişman¹ , Muhammet Duran Bayar¹ , Birgül Baştan¹ , Ayşe Özlem Çokar² 

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

e-posta: busrasisman@gmail.com

ORCID: A.B.Ş. 0000-0002-4757-1797; M.D.B. 0000-0002-9040-9760; B.B. 0000-0002-8285-4901; A.Ö.Ç. 0000-0003-0231-1091

ÖZ

Coronavirüs ailesinin yeni tanımlanan üyesi şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2), solunum yolları ve gastrointestinal sistemin yanısıra sinir sistemi üzerine de etkileri olduğu küresel salgın sürecinde ortaya konmuştur. COVID-19 seyrinde hem santral sinir sistemi hem de periferik sinir sistemine ait nörolojik tablolar tanımlanmıştır. Sıklıkla baş ağrısı, koku ve tad alma duyusunda kayıp, dizziness ve miyalji gibi nörolojik semptomlar ortaya çıkmış olup yine inme, menenjit/ensefalit, ensefalopati, epilepsi nöbeti, akut demyelinizan ensefalomyelit (ADEM), Guillain-Barré sendromu da bildirilmiştir. Patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa da birden çok nedenin rol oynadığı düşünülmektedir. SARS-CoV-2'nin sinir sistemi üzerine direkt etkisi olduğu gibi inflamasyon ve koagülasyon mekanizmalarını aktive ettiği ve yine post-enfeksiyöz immün sistem aracılı etkilerinin olduğu öne sürülmektedir. Giderek artan sayıda bildirilen nörolojik semptom ve bulgular; COVID-19 seyrinde hastaların nörolojik açıdan da yakın takip edilmesinin önemli olduğunu ortaya koymuştur. Bu derlemede COVID-19 seyrinde ortaya çıkan nörolojik bulgu ve semptomlar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, koronavirüs; nöroloji; SARS-CoV-2

ABSTRACT

During the pandemic era, it has been revealed that severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the newly defined member of the coronavirus family, has effects on the nervous system as well as the respiratory tract and gastrointestinal system. Neurological symptoms of both the central nervous system and the peripheral nervous system have been described in the course of COVID-19. The most encountered neurological symptoms were headache, loss of smell and taste, dizziness, and myalgia, but also stroke, meningitis / encephalitis, encephalopathy, seizures, acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM), and Guillain-Barré syndrome have been reported. Although the pathophysiological mechanism is not fully understood, multiple pathways are thought to play a role. It is suggested that SARS-CoV-2 has direct effects on the nervous system and it is involved in activation of inflammation, coagulation and immune mediated responses. An increasing number of reported neurological symptoms and findings have revealed that close follow-up of patients in terms of neurological aspects is important. In this review, neurological signs and symptoms that have occurred during the course of COVID-19 were described.

Keywords: COVID-19, coronavirus, neurology; SARS-CoV-2

EXTENDED ABSTRACT

Based on the published evidence, it is revealed that neurological findings were frequently seen in the onset of the coronavirus disease (COVID-19). Neurological symptoms associated with central nervous system (headache, dizziness, confusion, delirium, encephalopathy, acute necrotizing hemorrhagic encephalopathy, cerebrovascular diseases, meningitis / encephalitis, acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM), seizures, peripheral nervous system (hyposmia / anosmia, hypogeusia / ageusia, Guillain-Barré syndrome) and skeletal-muscle injury (myalgia, myopathy) have also been reported. Headaches and dizziness, the most common neurological symptoms, can be seen at the early stage of the disease. Symptoms associated with stroke or inflammatory diseases are usually seen in the advanced stage of the infection, even in the recovery period. Anosmia and ageusia are specific neurological symptoms of COVID-19 infection, which are common in mild cases and especially in young people. Myalgia can be seen in mild and severe cases, and accompanying elevated creatine kinase levels indicate muscle injury.

Approximately 78% of the cerebrovascular complications seen in the course of COVID-19 are ischemic strokes. However, intracranial hemorrhage and subarachnoid hemorrhage have also been reported. The high levels of D-dimer, C-reactive protein, and ferritin in patients with ischemic stroke suggest that proinflammatory and prothrombotic cascades play an important role. Delirium and encephalopathy (septic or hypoxic) are common in cases with a severe clinical course. Primary infections of the central nervous system (meningitis / encephalitis) and para-infectious or post-infectious complications (inflammatory neuropathies, myelitis, ADEM) have been reported less frequently. Although the pathophysiological mechanism of neurological symptoms in COVID-19 is not fully understood, different mechanisms are considered to be related. It is suggested that severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) causes cytokine storm syndrome and central nervous system (CNS) damage by stimulating inflammatory cytokines, especially IL-6 production from glial cells. On the other hand, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), defined as the functional receptor for SARS-CoV-2, is present in many tissues, including the nervous system and skeletal muscle. ACE2-expressing neurons, glial cells, and vascular endothelial cells are targets for SARS-CoV-2 infection. Neurological findings may also be associated with hypoxia and with the side effects of pharmacological treatment of COVID-19.

As a result, it should be kept in mind that SARS-CoV-2 can cause neurological involvement with many mechanisms and cause specific or non-specific neurological symptoms. In order to prevent neurological complications, clinicians should be familiar with symptoms and signs. Epidemiological, clinical, and diagnostic studies are needed to understand the mechanisms of neurological involvement of SARS-CoV-2 and to shed a light on treatment.

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ile ilgili bilgiler arttıkça şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun sadece solunum sistemini etkilemediği, gastro-intestinal sistem başta olmak üzere diğer birçok sistem ya da organın da tutulduğu ve tablonun ağır seyrettiği olgularda çoklu organ yetmezliğiyle yaşamı tehdit ettiği görülmüştür. Nörolojik bulgular koku ve tad alma bozukluğu, baş ağrısı gibi görece daha hafif yakınmalardan ajitasyon, ensefalopati, deliryum ve komaya kadar değişen ağır tablolarla ortaya çıkmaktadır (1-3). COVID-19 seyrinde akut iskemik veya hemorajik inme, akut miyelit, Guillain-Barré sendromu ve daha nadir olarak epilepsi nöbetleri, menenjit/ensefalit, ADEM veya akut hemorajik nekrotizan ensefalopati gibi pek çok nörolojik tablo da bildirilmiştir (1,4-9). Nörolojik bulgular enfeksiyonun ilk başlangıç bulgusu olabileceği gibi tablonun seyrinde ya da enfeksiyonun yol açtığı komplikasyonlara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (10,11).

Küresel salgının erken döneminde bildirilen bir çalışmada COVID-19'lu olguların %36,4'ünde tipik solunum ile ilgili belirtilerin yanı sıra, nörolojik semptom ve bulguların da olduğu dikkati çekmiştir (1). Bir başka olgu serisinde ise hastaların %84'ünde ajitasyon, konfüzyon, kortiko-spinal traktus bulguları tanımlanmıştır (3). Enfeksiyon tablosunun şiddetli seyrettiği daha yaşlı grupta ve hipertansiyon, diyabet, akciğer veya kalp hastalığı gibi komorbiditelerin eşlik ettiği olgularda nörolojik bulguların daha sık olduğu bildirilmiştir (1).

PATOFİZYOLOJİ

SARS-CoV-2 koronavirüs ailesinden olup genetik olarak SARS-CoV-1 ile %79, MERS-CoV ile %50 benzerlik göstermektedir (12). SARS-CoV ve MERS-CoV'un solunum semptomları yanında bir çok nörolojik tabloya da neden olduğu bilinmektedir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) viral nükleik asidin bulunması da bu hipotezi desteklemektedir (13). SARS-CoV ve MERS-CoV ile yapısal benzerliğine dayanarak, SARS-CoV-2'nin nörotropik olduğu ve SARS-CoV-2'nin de nörolojik belirtiler için aynı patojenik mekanizmaları kullandığı ön görülmektedir.

SARS-CoV-2'nin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini açıklayan bir çok mekanizma önerilmiştir (14):

- 1) Enfeksiyonun direkt hasarı
- 2) Hematojen yol
- 3) Nöronal yol
- 4) İmmün aracılı hasar
- 5) Hipoksik hasar
- 6) Diğer mekanizmalar

SARS-CoV-2'nin beyin dokularına girmesi için önerilen mekanizmalardan biri, virüsün burunda kribriiform plaktan geçerek olfaktor bulbus yoluyla yayılmasıdır (15). Bu yolla yayılım klinikte COVID-19 hastalarında anosmi ve hiposminin varlığı ile de desteklenmektedir. SARS-CoV-2 virüsünün beyine giriş yolu olfaktor sistem aracılığıyla veya hematojen yolla olabildiği gibi anjiotensin-konverting enzim reseptörlerinin de giriş kapısını oluşturduğu düşünülmektedir (16). Yapılan araştırmalara göre, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'e benzer şekilde, insan konakçı hücrelerine girişinde, solunum yolu epiteline ek olarak, çoğunlukla akciğer alveolar epitel hücrelerinde, ince bağırsak enterositlerinde, vasküler endotel hücrelerinde ve böbrek hücreleri gibi birçok yerde betimlenen hücresel bir reseptör olan anjiotensin-konverting enzim 2'nin (ACE2) aracılık ettiği düşünülmektedir (17). Beyinde glial hücreler,

nöronlar ve vasküler endotel hücrelerinde yer alan ACE2 reseptörleri bu yapıları SARS-CoV-2'nin saldırısı için bir hedef haline getirmektedir. Virüs kan-beyin bariyerinin (KBB) endotel hücrelerini ve koroid pleksustaki kan-BOS bariyerini enfekte ederek sinir sistemini istila edebilir. Bu hipotez, Paniz-Mondolfi ve ark'nın çalışması tarafından da desteklenmektedir. Yazarlar, COVID-19'lu bir hastanın otopsisinde beyin dokusunda nöronal ve vasküler endotel hücrelerde viral partikülleri göstermiş olup SARS-CoV-2'nin vasküler endotelyuma bağlanabileceğini, KBB'ye nüfuz edebileceğini ve hematojen yollarla sinir dokularını istila edebileceğini öne sürmüşlerdir (18).

ACE2 reseptörlerinin daha çok kardiyovasküler sistem düzenlenmesinde önemli rol oynayan beyin sapı, paraventriküler çekirdek, nükleus tractus solitarius ve rostral ventrolateral medullada belirgin olduğu saptanmıştır (17). COVID-19 olgularında meydana gelen akut solunum yetmezliğinin, akciğerlerdeki doğrudan hasarın yanı sıra, bu yapılarda meydana gelen hasardan da kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (19). Bununla birlikte, hematojen yolun tek yol olmadığı ve nöronal retrograd iletimin başka bir potansiyel mekanizma olduğu görüşü de hakimdir. SARS-CoV ile ilgili önceki hayvan çalışmaları, virüsün beyine nazal epitelyumun bozulmasıyla girebileceğini ve intranasal olarak uygulandığında da nöronal yayılmaya yol açabileceğini göstermiştir (20). SARS-CoV ile SARS-CoV-2 arasındaki yüksek benzerlik nedeniyle, aynı yolun COVID-19'da da çalışması muhtemeldir. COVID-19 hastalarında özellikle üst solunum yolu semptomları olmamasına rağmen, yaygın olarak görülen anosmi ve hiposmi SARS-CoV-2'nin önce periferik sinir terminallerini tutarak santral sinir sistemini (SSS) retrograd olarak enfekte ettiğini desteklemektedir (21). SARS-CoV-2 yine duysal ve motor sinir uçları aracılığıyla, özellikle akciğerlerden vagus sinirinin afferent sinir uçları yoluyla veya gastrointestinal sistemden enterik sinir ve sempatik afferent yoluyla anterograd ve retrograd olarak SSS'ne yayılabilmektedir (19,22). Ayrıca, ekzozomal hücresel taşıma, SARS-CoV-2 sistemik yayılmasının ve ardından SSS girişinin varsayılan bir diğer yoludur.

Öte yandan, yeni koronavirüs üzerine yapılan son araştırmalar, SARS-CoV gibi hastalığın semptomlarının önemli bir kısmının, virüsün tetiklediği sitokin fırtınası ile açıklanabileceğini virüsün sistemik bir enflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) veya SIRS benzeri bir fenomene yol açtığını göstermektedir. Birçok nörotropik virüsün neden olduğu gibi SARS-CoV-2'nin, enflamatuvar sitokinleri özellikle glial hücrelerden IL-6 üretimini uyarak sitokin fırtına sendromuna neden olduğu ve SSS hasarına yol açtığı ileri sürülmektedir (23). Enflamasyona, monositler ve makrofajlar tarafından salınan ve monosit kemoattractan protein-1'e (MCP-1) ek olarak diğer monositleri ve hem B hem de T lenfositlerini uyaran interlökinler (IL-6 ve IL-8) aracılık eder. MCP-1 monositlerin KBB'nden geçmesinden sorumlu bir kemokindir. KBB'nin enflamasyonu ve geçirgenliğinin artması enflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin beyne geçişini kolaylaştırarak nöroenflamasyon ve nörolojik semptomlara neden olmaktadır. Yine sitokin fırtına sendromu COVID-19'da ölümün başlıca nedeni olan, çoklu organ yetmezliğine yol açmaktadır (24).

Son olarak, virüs indirekt olarak da SSS hasarına ve nörolojik semptomlara da neden olabilmektedir. Virüs akciğerde enflamasyona neden olurken, aynı zamanda alveoller ve akciğer dokusunda hasara yol açar. Enflamasyon ve ödem, alveolar-kapiller ara yüzde meydana gelen oksijen değişimini etkileyerek hipoksemiye ve ardından vazodilatasyon, hiperemi ve beyin ödemiyle birlikte beyin hipoksisine yol açar. Bu durum klinikte önce baş ağrısı olarak kendini gösterir, tablonun devam etmesi halinde bilinç düzeyi değişikliklerine ve hatta komaya neden olabilir (25).

Bu gözden geçirmede COVID-19 ilişkili nörolojik tablolar başlıca 2 grupta ele alınacaktır:

- 1) SSS'ne ait belirti, bulgu ve hastalıklar
- 2) Periferik sinir sistemine (PSS) ait belirti, bulgu ve hastalıklar

SSS tutulumuna bağlı olarak sıklıkla baş ağrısı (%5,7-23) ve baş dönmesi (%7-22,2) görülürken (26-29), PSS tutulumuna bağlı olarak ise koku ve tat alma bozuklukları sık bildirilen semptomlar arasındadır (30,31). Yine sık görülen bir diğer semptom olan miyaljinin hastalığın klinik şiddeti ile ilişkili olduğuna dair veriler bildirilmiştir (32).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMUNA BAĞLI ORTAYA ÇIKAN BELİRTİ, BULGU VE HASTALIKLAR

Baş ağrısı

Baş ağrısı sıklıkla hafif ve orta şiddetli COVID-19 olgularında bildirilmektedir. Yapılan meta-analiz çalışmalarına göre baş ağrısı prevalansının %6,5-23 arasında olduğu bildirilmiştir (1,26,27). Baş ağrısı ateş, öksürük, kas ağrısı, yorgunluk ve dispne'den sonra en sık rastlanan semptom olarak belirlenmiştir (27). Bununla birlikte yine çok merkezli prospektif olarak yapılan bir başka çalışmada klinik olarak hafif seyirli COVID-19 olgularında baş ağrısı sıklığı %70 gibi yüksek oranda bulunmuştur. Yaş ortalaması 39 olan bu grupta baş ağrısı gençlerde ve kadınlarda daha sıktır. Klinik tablonun başlangıcından 7 gün sonra ortaya çıkan baş ağrısının sıklıkla sitokin fırtınası ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (33). Baş ağrısının sıklıkla bilateral yerleşimli, günlerce sürebilen, analjeziklere (parasetamol gibi) yanıt vermediği, sıklıkla tekrarladığı ve non-spesifik karakterde olduğu bildirilmektedir (33,34).

Serebrovasküler Hastalıklar

COVID-19'un önemli bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan akut serebrovasküler hastalıkların (SVH) sıklığı %2-48,8 oranında değişmektedir (1,35-37). Olguların çoğunda serebrovasküler bulgular solunum semptomlarının başlamasından ortalama 10 gün sonra (0-33 gün) ortaya çıkmış olup daha az olguda inme COVID-19'un diğer semptomlarından önce gelişmiştir (1,38,39).

SVH daha çok enfeksiyonun ağır seyrettiği olgularda ortaya çıkmış olup sıklıkla iskemik karakterlidir (1,3,37). Ghannam ve ark. derlemesinde iskemik inme en sık görülen nörolojik bulgu olarak (%42,7) yer almaktadır (37). Daha az sıklıkla hemorajik inme, serebral venöz sinüs trombozu ve geçici iskemik atak bildirilmiştir (1,30,37). İskemik inmeli olguların çoğu 60 yaş üstü olup hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve geçirilmiş inme gibi komorbiditelerin daha sık olduğu bildirilmiştir (30,40,43-46). Diğer taraftan iskemik inme için risk faktörü olmayan 50 yaş altı genç olgular da literatürde sunulmuştur (36,39,41,42,45).

İskemik inmelerin %77'sini geniş damar oklüzyonları oluşturmaktadır (37,45). Bununla birlikte multipl damar alanlarında infarktlar da bildirilmiştir (42-45). COVID-19'un genel olarak tromboza eğilim yarattığını destekleyen çok sayıda bilimsel veri mevcuttur. İtalya'da yapılan hastane temelli bir çalışmada 388 COVID-19 olgusunun %21'inde, iskemik inme ile birlikte venöz tromboembolizm ve akut koroner sendrom gibi tromboembolik tablolar bildirilmiştir (36). Yine inmeli hastalarda eşzamanlı olarak saptanan derin ven trombozu ve pulmoner emboli bildirilmiştir (42,45). Helms ve ark.'larının serisinde fokal nörolojik bulgusu olmamakla birlikte ensefalopati nedeniyle nörogörüntüleme yapılan olgularda küçük asemptomatik, sessiz infarktlar da bildirilmiştir (3).

Solunum yolları ile ilgili enfeksiyonların inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmekle birlikte SARS-CoV-2'nin genel bir enflamatuvar yanıt ve hiperkoagulabiliteye yol açtığı öne sürülmektedir. İskemik inmeli olguların %80'inde D-dimer düzeyinin artmış olması, eşlik eden yüksek CRP ve ferritin düzeyleri ile birlikte D-dimer'in hem enflamatuvar süreçte, hem de protrombotik süreçte önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (35,42,45). Hiperkoagulabilitenin mekanizması kesin olarak anlaşılamamakla birlikte hem trombosit hem de pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Yine artmış D-dimer ve ferritin düzeyleri, uzamış protrombin ve aktive parsiyel

tromboplastin zamanı hiperkoagülasyonun belirteçleri olup ve dissemine intravasküler koagülasyonun (DİK) da ortaya çıkması bu düşüncüyü desteklemektedir (28,42). Hiperkoagülabilite varlığının diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (37). Gerçekten de, Wuhan, Çin'de yapılan bir çalışma, COVID-19 nedeniyle kaybedilen olguların %71,4'ünde DİK olduğunu göstermiştir (47). Şiddetli COVID-19 solunum enfeksiyonunda sıklıkla sepsisin yol açtığı, artmış damar içi trombosit aktivasyonu, artmış fibrinojen düzeyleri ve hafif olarak uzamış PT ve aPTT düzeyleri ile şekillenen bir hiperkoagülabilite tablosu izlenmektedir (48). Diğer virüslerde olduğu gibi SARS-CoV-2'de de endotel hücre enfeksiyonu veya monosit aktivasyonu doku faktörlerinin ve mikropartiküllerin salınımı yoluyla trombotik yolu aktive ederek mikroanjyopatiye neden olabilir. Ağır COVID-19 ve inme olgularında yüksek D-dimer ve C-reaktif proteinin eşlik ettiği trombositopeni, virüsle ilişkili bir mikroanjyopatik süreç ile uyumludur (35,49). Endotel disfonksiyonu, beyinde potansiyel olarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabilir (49). Diğer taraftan SARS-CoV-2 virüsünün endotel hücrelerinde ACE2'yi bağladığı bilinmekte olup, ortaya çıkan endotel disfonksiyonunun, proenflamatuvar ve vazokonstriktif duruma neden olarak, inme de dahil olmak üzere son organ hasarına yol açtığı öne sürülmektedir (50). Yine SARS-CoV-2'nin neden olduğu sitokin fırtınasının akut SVH gelişmesinde risk faktörlerinden biri olduğu da düşünülmektedir (23,24,51).

Bazı COVID-19 ve inmeli olgularda lupus antikoagulanı (37,45), antikardiyolipin, antifosfolipid ve anti- β 2-glikoprotein-1 antikorlarının pozitif bulunması inme için protrombotik mekanizmalardaki rollerinin sorgulanmasına neden olmuştur (43,52). Öte yandan Varicella Zoster gibi, viral replikasyonun serebral arter duvarında lokal enflamasyonuyla tetiklenen vaskülitik bir süreçte olası görünmektedir.

Daha seyrek olarak hemorajik inmeli olgular da literatürde yer almaktadır (1,53). Hemorajik inmelerde muhtemelen ACE2 reseptörlerindeki düzensizliğin serebral oto düzenlenme, sempatoadrenal sistem ve serebral kan akışını etkileyerek kanamaya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Görüldüğü gibi inme ile COVID-19 arasında ki ilişki kompleks olup muhtemelen birden çok mekanizma nedensel ilişkiide rol oynamaktadır.

Epilepsi

Literatürde COVID-19'lu olgularda bildirilen epilepsi nöbeti veya status epileptikus tablosu nadir olup daha çok olgu sunumları şeklindedir (1,6,54-56). Lu ve ark'nın COVID-19'lu 304 olguluk serisinde ise olguların hiçbirinde akut semptomatik nöbet veya status epileptikus gözlenmemiştir (57). Ancak yoğun bakım ünitesinde izlenen ya da enfeksiyonun ağır seyrettiği olgularda subklinik nöbetler ve nonkonvülsif status epileptikus (NKSE) açısından hastaların gözden kaçabileceği akılda tutulmalıdır. NKSE'un morbidite ve mortaliteyi arttırması muhtemel olup teknik imkanların elverdiği koşullarda video-EEG moniterizasyon klinik olarak şüphe edilen olgularda yapılmalıdır. Bu olgularda çoklu ilaç kullanımı, metabolik bozukluklar, hipoksik-iskemik beyin hasarı, toksemi gibi nedenlere bağlı olarak nöbetlerin gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (37). Sonuç olarak hastalığın primer olarak nöbet sıklığını arttırdığına dair kesin kanıtlar olmasa da bilinen epilepsi öyküsü olan ve COVID-19 tanısı alan hastalarda kullanılan ilaçların da nöbet eşiğini düşürebileceği göz önünde bulundurulmalı, yine SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili inme, ensefalit veya ensefalopati tablolarında epilepsi nöbetlerinin de eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Literatürde daha çok ensefalit/meningoensefalit veya ensefalit benzeri olgular bildirilmiştir (7). Genetik olarak SARS-CoV-1'e çok benzeyen SARS-CoV-2'ninde SARS-CoV-1 gibi nöroinvasif olduğu ve direkt olarak SSS'yi tuttuğu öne sürülmektedir (58). SARS-CoV-2 virüsünün SSS'ye hematojen yol veya retrograd sinaptik iletim yoluyla girdiği, glial hücre ve nöronları destekleyen endotel hücrelerinde

betimlenen ve SARS-CoV-2 için bir reseptör olarak işlev gören ACE2 proteininin de hematojen girişini kolaylaştıran bir faktör olduğu, yine sistemik hiper-enflamasyonun kan-beyin ve kan-BOS bariyerlerinin geçirgenliğini artırarak SSS girişini kolaylaştırabildiği ön görülmektedir (18,59,60). Bir olguda post-mortem incelemede frontal lobun nöronlarında ve kapiller endotel hücrelerinde viral partiküller gösterilmiştir (18). Bu çalışma beyin mikrodamarlarından nöronların içine aktif viral geçişin olduğunu desteklemektedir. Ancak, SARS-CoV-2'nin BOS veya beyinde gösterildiği menenjit veya ensefalit olguları nadirdir (7,61). Moriguchi ve ark. tarafından baş ağrısı, ateş, yorgunluk ve nöbetle başvuran, ense sertliği saptanan 24 yaşında bir erkek olgu bildirilmiştir. Toraks tomografisi COVID-19 ile uyumlu olan bu olgunun nazofarengeal sürüntüsü negatif bulunmuştur. BOS incelemesinde mononükleer ve polimorfonükleer hücrelerle birlikte SARS-CoV-2 pozitif bulunmuştur. Kranyal MR incelemesinde sağ mezial temporal lob ve hipokampusta, yine sağ lateral ventrikülün inferior hornunda ensefalit ve ventrikülite ile uyumlu lezyonlar saptanmıştır (7).

Bununla birlikte COVID-19 seyrinde çoğu şüpheli "meningoensefalit" olgusunda SARS-CoV-2'nin BOS'ta tespit edilemediği de unutulmamalıdır (62). Bu nedenle COVID-19'daki ensefalitin, doğrudan viral invazyonun bir sonucu olarak değil de, post-enfeksiyöz veya para-enfeksiyöz mekanizmaların aktive ettiği immün aracılı bir tabloda kaynaklandığı düşünülmektedir (60). Bir başka görüşte virüsün endotelial hasarla birlikte trombotik mikroanjyopatiye benzer bir duruma neden olabileceğidir ki bu durumda BOS incelemelerinde enflamasyon saptanmaksızın ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir. Yine BOS polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testinin SARS-CoV-2'nin saptanması için optimal hassasiyete sahip olmaması bir diğer görüş olarak sunulmaktadır (18,37). Viral enfeksiyonların seyrinde görülen ve kranyal MR'da reversibl splenial lezyonların eşlik ettiği ılımlı ensefalit/ensefalopati tablosu (*Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion MERS*) COVID-19'lu bir olgu da bildirilmiştir (63).

Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM), Akut Nekrotizan Ensefalomyelit, Akut Transvers Miyelit

ADEM genellikle viral enfeksiyonlardan haftalar sonra mültifokal demiyelizan lezyonlarla ortaya çıkan, klinik olarak fokal nörolojik semptomlar ve ensefalopati tablosunun eşlik ettiği, SSS'nin otoimmün bir hastalığıdır. Klinik ve radyolojik özellikleriyle ADEM tanısı alan ve nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV-2'nin pozitif olduğu, 2 olgu bildirilmiştir (8,64). Yine COVID-19'lu bir olgunun otopsi çalışmasında subkortikal beyaz cevherde aksonal hasarla birlikte fokal mikroskopik nekroz alanları ve perivasküler akut dissemine ensefalomyelit benzeri lezyonlar saptanmıştır (65). Poyiadji ve ark. 3 günlük ateş, öksürük ve bilinç bozukluğu nedeniyle başvuran ve nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV-2 RNA pozitif bulunan, 50 yaşında bir kadın olgu bildirmiştir. BOS bulguları diğer patolojik ajanlar için negatif olan bu olgunun kranyal MR'ında bilateral talamus, medial temporal lob, ve subinsuler bölgelerde akut nekrotizan ensefalit ile uyumlu halkasal kontrast tutan hemorajik lezyonlar saptanmıştır. SARS-CoV-2'nin kan-beyin bariyerine doğrudan invaze olmayıp sitokin fırtınası yoluyla akut nekrotizan ensefalite neden olduğu öne sürülmektedir (9). Literatürde COVID-19 semptomlarından 1 hafta-10 gün sonra gelişen post-enfeksiyöz akut transvers miyelit olguları da bildirilmiştir (4,66,67). ACE2 reseptörlerinin spinal kord nöronlarının yüzey membranlarında eksprese edildiği göz önüne alındığında, miyelitin sitokin fırtına sendromu ile birlikte SARS-CoV-2'nin direkt sonucu olduğu öne sürülmüştür (4).

Bilinç Bozukluğu, Konfüzyon, Ajitasyon, Delirium, Ensefalopati

Yaşlılar ve önceden kronik tıbbi rahatsızlıkları olanlar, akut enfeksiyon durumunda bilinç bozukluğu veya delirium açısından yüksek risk altındadır. Bilinç bozukluğu ve delirium sıklıkla kliniğin ağır olduğu, yoğun bakımda izlenen COVID-19 olgularında görülmektedir (1,68). Konfüzyon COVID-19'lu olguların %7-14,8'inde bildirilmiş olup genellikle kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (1,69). Hasta-

neye başvuru sırasında bilinç bulanıklığı olan COVID-19'lu olguların %22'si kaybedilmiştir (69). Bir başka çalışmada solunum sıkıntısı (ARDS) nedeniyle yoğun bakımda izlenen COVID-19'lu olguların %69'unda nöromüsküler blokaj kesildiğinde ajitasyon tablosu ortaya çıkmış, daha sonra bu olguların %33'ünde dikkatsizlik, oryantasyon bozukluğu ve komutlara cevaben zayıf organize hareketlerin görüldüğü "diseksekütif" sendrom gelişmiştir (3). EEG ve kranyal MR'da özgül olmayan bulgular izlenmiştir. Solunum sıkıntısı olan bu olguların %67'sinde bilinç bozukluğu ve deliriumla birlikte piramidal belirtiler (artmış tendon refleksleri, ayak bileği klonusu, bilateral ekstansör plantar yanıt) bildirilmiştir (3). COVID-19 ile ilişkili bilinç bozukluğu ve delirium, muhtemelen enfeksiyöz toksik (veya 'septik') ensefalopatiye bağlıdır. Bu tablo akut pulmoner enfeksiyon sürecinde serebral ödemin eşlik ettiği geri dönüşümlü bir beyin disfonksiyon sendromudur (70). Akut enfeksiyon sırasında metabolik bozukluklar, sistemik toksemi ve hipoksiye bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir. BOS'ta enflamasyona ait bulgular bulunmaz. Hafif formunda baş ağrısı, disfori veya delirium, daha ağır formunda ise oryantasyon bozukluğu, bilinç kaybı ve komaya kadar değişen klinik bulgular görülen bu tablodan akut viral enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır. SARS-CoV-2'nin de ciddi hipoksi ve viremi yaparak toksik ensefalopatiye neden olduğu öne sürülmektedir (71). Otopsi çalışmalarında COVID-19'lu olgularda saptanan beyin ödemi bu teoriyi desteklemektedir (72). Ek olarak, SARS-CoV-2'nin doğrudan etkilerinin yanı sıra neden olduğu sitokin fırtınası ve koagülopati gibi ciddi sistemik tablolar da ensefalopatiye yol açmaktadır (28,51). Ayrıca hemorajik posterior reversible ensefalopati sendromu ve mikrohemorajilerin eşlik ettiği diffüz lökoensefalopati olgular bildirilmiştir (73-75). Bu ensefalopatik tablolardan hangilerinin hipoksi, metabolik değişiklikler, sitokinler ve/veya ilaçlara bağlı olduğunu anlamak ve hangi özelliklerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna özgü olduğunu belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PERİFERİK SINİR SİSTEMİ (PSS) TUTULUMUNA BAĞLI ORTAYA ÇIKAN BELİRTİ, BULGU VE HASTALIKLAR

Koku ve Tad Bozuklukları

Koku kaybı (anosmi) ve tad kaybı (aguzi) COVID-19 olgularında sık karşılaşılan nörolojik semptomlardır. Semptomların başladığı ilk 3 günde (%60 olguda ilk gün), ortaya çıkmakta olup özellikle enfeksiyonun daha hafif seyrettiği olgularda bildirilmiştir (76). Hastalık seyri sırasında tek semptom olarak görülebileceğinden bazı araştırmacılar tarafından bu semptomları olan kişilerin taşıyıcı olabileceği öne sürülmekte ve izolasyon önerilmektedir (77). Koku ve tad alma bozuklukları çalışmalarda %5-70 gibi değişken sıklıkta bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda prevalansın düşük olmasının nedeni yaşlı ve solunum sıkıntısının ön planda olduğu ağır seyirli olduğu olgularda gözden kaçabileceği şeklinde yorumlanmaktadır (1,21,76,78). Çok merkezli, prospektif olarak yapılan Avrupa çalışmasında çalışmaya katılan 417 hafif ve orta şiddette, COVID-19 olgusunun %86'sında koku, %82'sinde ise tad alma bozuklukları saptanmıştır (21). Yine çok merkezli, prospektif hafif şiddette COVID-19'lu olguların yer aldığı bir başka çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %70 ve %54 olarak bulunmuş olup gençlerde daha sık olduğu bildirilmiştir (33). Her iki çalışmada da koku ve tad bozukluğunun kadın olgularda erkeklere oranla daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (21,33). Bu oranlar influenza ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek olup anosmi ve/veya aguzinin varlığı COVID-19'u destekleyen güçlü bir klinik kanıt olduğu düşünülmektedir (78). Olguların %63'ünde koku bozukluğu diğer semptomlar düzeldikten sonra da devam etmekte olup anosmili olguların %95'inden fazlasında koku ile ilişkili fonksiyonların hastalığın düzelmesini takip eden ilk 2 hafta içinde geri dönmeye başladığı bildirilmiştir (21). COVID-19'la ilişkili ve genellikle akut başlangıçlı olan bu semptomlara eşlik eden rinore veya nazal obstrüksiyonun çok nadir olduğu dikkati çekmiştir (21,78). Erken dönemde görülen bu semptomlar virüsün nazal epitelde lokal hasara yol açıp olfaktor bulbus tarafından SSS invazyonuna neden olabileceğini desteklemektedir

(79). Bununla birlikte bazı araştırmacılar daha çok olfaktor sinir enflamasyonunun tablodan sorumlu olduğunu öne sürmektedirler (80).

Periferik Sinir Sistemi ve Kas Hastalıkları

Nöromusküler hastalıklar özellikle Guillain-Barré sendromu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu seyrinde ikinci sıklıkta (%28) ortaya çıkan nörolojik tablolardır (37). SARS-CoV-2'nin direkt olarak periferik sinirlerde hasara yol açması konusunda yeterli kanıt yoktur. Periferik sinirlerdeki tutulumun daha çok sitokin fırtınası veya immün mekanizmalar üzerinden indirekt yol ile olduğu öne sürülmektedir. Literatürde akut enflamatuvar demiyelinizan polinöropati, optik nörit, okulomotor sinir felci, poly-neuritis cranialis, Miller-Fischer sendromu ve küçük, myelinli olmayan sinir liflerinin tutulumu ile giden disotonomi olguları bildirilmektedir (37,76,81). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yol açtığı bozulmuş immün yanıt veya paraenfeksiyöz yanıt sorumlu tutulmaktadır. Nöromusküler hastalıklar açısından en sık rastlanılan bulgu iskelet kası hasarıdır. Miyalji, asteni, kas yorgunluğu gibi nonspesifik semptomlar enfeksiyonun erken döneminde olguların yaklaşık üçte biri ile yarısında ortaya çıkmaktadır (76,82). Yüksek kreatin kinaz (CK) düzeyleri olguların %9,2-33'ünde saptanmıştır (28,69,83). Miyopati tablosu daha çok enfeksiyonun daha geç döneminde, ağır formlarında ve uzun süreli yoğun bakımda yatan olgularda bildirilmiştir (1,76). COVID-19'un neden olduğu rabdomyoliz tabloları da literatürde yer almaktadır (76,84,85). Klinik olarak miyalji tanımlayan ve serum kreatin kinaz düzeyi 200 U/L'nin üzerinde olan bu hastalarda bu tablonun virüsün kas üzerine direkt etkisi ile mi ilişkili olduğu tam olarak bilinmemektedir (1). Bir başka olası mekanizma da enfeksiyon ile ilişkili immün yanıt sonucu pro-enflamatuvar sitokinlerin artması ve kas hasarına yol açması olarak açıklanmaktadır. Özellikle COVID-19'un ağır seyrettiği olgularda kas enzimlerinin yanında karaciğer enzimlerinin de artması ve böbrek fonksiyonlarında bozulmanın görülmesi de bu hipotezi desteklemektedir. Yine de kliniğin ağır olduğu bu olgularda kritik hastalık miyopatisi ve nöropatisini veya tedavide kullanılan ajanların olası katkısını dışlamak kolay değildir.

Guillain-Barré Sendromu

COVID-19 seyrinde ya da sonrasında Guillain-Barre sendromu gelişen pek çok olgu sunulmuştur. Tipik Guillain-Barre sendromu olguları ile birlikte kliniğin daha az tipik olduğu olgular ya da Guillain-Barre sendromu varyantları da bildirilmiştir (37,86,87). Olguların ortalama yaşı 63 (23-77 yaş arası) bulunmuş olup nörolojik semptomların solunum veya sistemik bulgulardan ortalama 7 gün (3 ile 24 gün arası) sonra başladığı, bazı olgularda ise iyileşme döneminde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Guillain-Barre sendromu'nun klasik olarak postenfeksiyöz bir tablo olmakla birlikte COVID-19'un ilk bulgusu olarak ta ortaya çıkması paraenfeksiyöz sürecin varlığını desteklemektedir (87-89). Elektrofizyolojik incelemeler bazı olgularda yapılabilmiş olup akut motor ve duysal aksonal varyant (AMSAN), demiyelinizan bulgular ve mikst tip (aksonal ve demiyelinizan) bulgular saptanmıştır (37,88). Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterize Guillain-Barre sendromu'nun varyantı da 2 olguda bildirilmiştir, bir olguda anti-GD1b-IgG pozitif bulunmuştur (81,90). COVID-19 tanısı olguların çoğunda nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV-2-PZR pozitifliği ile konulmuş olup, yine çoğuna lomber ponksiyon yapılmıştır. Albuminositolojik disosiasyon saptanan olgularla birlikte BOS bulguları normal olan olgular da bildirilmiştir. BOS örneğinden gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile SARS-CoV-2 elde edilememiştir. Az sayıda ki olguda Guillain-Barre sendromu'ndan sorumlu olabilecek diğer patojenler de gösterilmiştir (91,92).

SARS-CoV-2 ile ilişkili Guillain-Barre sendromu'nun mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte etyopatogeneze de hem para-hem de post enfeksiyöz mekanizmalar tartışılmaktadır (88,92). Bir diğer immünolojik açıklama, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yanıt olarak, makrofaj, nötrofil ve doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonu ile ortaya çıkan sitokin fırtına sendromudur (93,94). Bu sitokin fırtınasının periferik sinir sistemi de dahil olmak üzere geniş doku hasarı oluşturduğu ve COVID-19'un klinik

seyrinin şiddeti ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (93,95). COVID-19'daki Guillain-Barre sendromu'nu açıklayan bir diğer mekanizma da, enfeksiyöz patojenin yüzey antijenleriyle moleküler taklit gösteren periferik sinirlerin gangliosid bileşenlerine karşı antikor üretimine neden olduğudur (96). COVID-19 ilişkili Guillain-Barre sendromu vakalarının diğer viral enfeksiyonlara sekonder gelişenlerden farklı özellikleri olabileceğini belirten yazılar mevcut olsa bile bu konu ile ilgili detaylı araştırma gerekmektedir.

SONUÇ

COVID-19'a eşlik eden nörolojik tabloların düşünüldüğünden daha sık ve zengin semptomlarla klinisyenin karşısına gelebileceği akılda tutulmalıdır. COVID-19'lu olguların tanı, takip ve tedavisini üstlenen tüm hekimlerin nörolojik bulguların varlığını dikkatlice araştırması ve takip etmesi morbidite ve mortaliteyi de arttıran bu birliktelik açısından önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683-90.
2. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020; 12(3): e7352. doi.org/10.7759/cureus.7352
3. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020; 382(23): 2268-70.
4. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: A case report. *medRxiv* 2020. doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105
5. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Luigi Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020; 382(26): 2574-6.
6. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A, et al. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. *Seizure.* 2020; 78: 109-12.
7. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 55-8.
8. Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E. COVID-19-associated Acute Disseminated Encephalomyelitis: A case report. *medRxiv* 2020; doi:10.1101/2020.04.16.20068148
9. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020; 296: E119-E120.
10. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020; 323(14): 1406-7.
11. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020; 35(5): 1545-9.
12. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395: 565-74.
13. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005; 202(3): 415-24.
14. Ahmed MU, Hanif M, Jamat Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review *Front. Neurol.* 2020; 11: 518. doi:10.3389/fneur.2020.00518
15. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11: 995-8.
16. Armocida D, Palmieri M, Frati A, Santoro A, Pesce A. How SARS-CoV-2 can involve the central nervous system. A systematic analysis of literature of the department of human neurosciences of Sapienza University, Italy. *J Clin Neurosci.* 2020; 79: 231-6.
17. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020; 251(3): 228-48.

18. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020; 92(7): 699-702.
19. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92: 552-5.
20. Desforges M, Le Coupance A, Dubeau P, Bourgoïn A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019; 12(1): 14. doi: 10.3390/v12010014
21. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le BonSD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(8): 2251-61.
22. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 35: 744-8.
23. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). medRxiv 2020.02.10.20021832; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>
24. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020; 36(6): 471-5.
25. Abdennour L, Zeghal C, Dème M, Puybasset L. Interaction brain-lungs. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012; 31(6): e101-7.
26. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34: 101623. doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623
27. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020; 9 (4): 941. doi: 10.3390/jcm9040941.
28. 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 J Am Med Assoc.* 2020; 323(11): 1061-9.
29. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 769-77.
30. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 577-83.
31. Zhou Y, Li W, Wang D, Mao L, Jin H, Li Y, et al. Clinical time course of COVID-19, its neurological manifestation and some thoughts on its management. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; 5(2): 177-9.
32. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-20.
33. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabarax P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 european patients with mild- to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med.* 2020; 288(3): 335-44.
34. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache.* 2020; 10.1111/head.13856. doi:10.1111/head.13856
35. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; 5(3): 279-84.
36. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 19: 9-14.
37. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol.* 2020; 267(11): 3135-53.
38. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 767-83.
39. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020; 382(20): e60.

40. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 115-9.
41. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, Avery MB, Schmidt RF, Theofanis T, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91(8): 846-8.
42. González-Pinto T, Luna-Rodríguez A, Moreno-Estébanez A, Agirre-Beitia G, Rodríguez-Antigüedad A, Ruiz-Lopez M. Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2020; 10.1111/ene.14286. doi: 10.1111/ene.14286
43. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
44. Zhai P, Ding Y, Li Y. The impact of COVID-19 on ischemic stroke: a case report. *Diagn Pathol*. 2020; 15(1): 78. doi: 10.1186/s13000-020-00994-0.
45. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91(8): 889-91.
46. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol*. 2020; 267(8): 2185-92.
47. Tang N, Li D, Wang X. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel corona- virus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844-7.
48. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: A new challenge. *Thromb Haemost*. 2020; 120(6): 949-56.
49. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-7.
50. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res*. 2020; 7: 1-4.
51. Mehta, P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020; 28: 395(10229): 1033-4.
52. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(8): 2064-5.
53. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID 19 and intra cerebral hemorrhage: causative or coincidental. *New Microbes New Infect*. 2020; 35: 100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669
54. Fasano A, Cavallieri F, Canali E, Valzania F. First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection. *Neurol Sci*. 2020; 41(7): 1651-3.
55. Balloy G, Mahé PJ, Leclair-Visonneau L, Pereon Y, Derkinderen P, Margot A, et al. Non-lesional status epilepticus in a patient with coronavirus disease 2019. *Clin Neurophysiol*. 2020; 131(8): 2059-61.
56. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A, Agnihotri S. De Novo status epilepticus in patients with COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020; 7(7): 1240-4.
57. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D., Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2020; 61(6): e49-e53.
58. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(9): 1629-35.
59. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19(6): 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
60. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 762-8.
61. Huang Y, Jiang D, Huang J. SARS-CoV-2 detected in cerebrospinal fluid by PCR in a case of COVID-19 encephalitis. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 149. doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.012
62. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020; 88: 945-6.
63. Hayashi, M, Sahashi Y, Baba Y, Okura H, Shimohata T. COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020; 415: 116941. doi: 10.1016/j.jns.2020.116941
64. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi G, Signorini L, Migliorati K, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020; 162(7): 1491-4.

65. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(1): 1-6.
66. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, Tewald F, Baegi R, Krämer S, et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *Journal of Neurology.* 2020; 267(8): 2196-7.
67. Chow CCN, Magnussen J, Ip J, Su Y. Acute transverse myelitis in COVID-19 pneumonia. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(8): e236720. doi: 10.1136/bcr-2020-236720
68. Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context* 2020; 9: 2020-5-1. doi : 10.7573/dic.2020-5-1
69. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-13.
70. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 18-22.
71. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak -an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 13; 7(1): 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
72. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020; 8(4): 420-2.
73. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020; 41(7): 1173-6.
74. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, Raz E, Loh JP, Hagiwara M, et al. COVID-19 -associated diffuse leukoencephalopathy and microhemorrhages. *Radiology.* 2020; 297(1): E223-E227.
75. Sachs JR, Gibbs KW, Swor DE, Sweeney AP, Williams DW, Burdette J, et al. COVID-19-Associated leukoencephalopathy. *Radiology.* 2020; 296(3): E184-E185.
76. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen A, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology.* 2020; 95(8): e1060-e1070.
77. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome. *Rhinology.* 2020; 58(3): 299-301.
78. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gomez-Corral J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicenter PCR-based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020; 10.1111/ene.14273. doi: 10.1111/ene.14273
79. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID- 19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10(8): 944-50.
80. Villalba NL, Maouche Y, MBA O, Sosa ZC, Chahbazian JB, Syrovatkova A, et al. Anosmia and dysgeusia in the absence of other respiratory diseases: should COVID-19 infection be considered? *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020; 7(4): 001641. doi.org/10.12890/ 2020-001641
81. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, Mendez A, Gordo-Manas R, Benito-Leon J, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020; 95(5): e601-e605.
82. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506.
83. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 475-81.
84. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(7): 1618-20.
85. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus.* 2020; 12: e7561. doi: 10.7759/cureus.7561
86. Reyes-Bueno JA, García-Trujillo L, Urbaneja P, Ciano-Petersen NL, Postigo-Pozo MJ, Martínez-Tomás C, et al. Miller-Fisher syndrome after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14383. doi: 10.1111/ene.14383

87. Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci.* 2020; 77: 230-2.
88. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020; 19: 383-4.
89. Ottaviani D, Boso F, Tranquillini E, Gapeni I, Pedrotti G, Cozzio S, Guarrera GM, Giometto B. Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital. *Neurol Sci.* 2020; 41(6): 1351-4.
90. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Harpe J, Greer C, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020; 95(5): 221-3.
91. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Franciotta D, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020; 382(26): 2574-6.
92. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Foschi M, Querzani P, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J Neurol.* 2020; 267(7): 1877-9.
93. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; 368(6490): 473-4.
94. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Walzer T, François B, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti- cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(7): 102567.
95. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun.* 2020; 9(3):100051.
96. Cappello F. Is COVID-19 a proteiform disease inducing also molecular mimicry phenomena? *Cell Stress Chaperones.* 2020; 25(3): 381-2.

22. BÖLÜM / CHAPTER 22

Otizm Spektrum Bozukluğu ve COVID-19 Pandemisi

Autism Spectrum Disorder and COVID-19 Pandemic

İlyas Kaya¹ , Melodi Dinçel¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: dr.ilyaskaya@gmail.com
ORCID ID: İ.K. 0000-0001-8608-672X; M.D. 0000-0002-0432-2504

Öz

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal, iletişimsel alanda ciddi zorluklar ve tekrarlayıcı stereotipik davranışlar ve rutinlere sıkı bağlılıkla seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur. COVID-19 pandemisi (küresel salgını) ile birlikte yaşamımızda meydana gelen değişimler herkesi etkilediği gibi OSB'li çocuk ve ergenleri de oldukça etkilemiştir. Enfeksiyonun ortaya çıkarabileceği fiziksel ve ruhsal problemler ile ilgili endişeler başta olmak üzere; sokağa çıkış yasakları, karantina koşulları, okulların ve özel eğitim ve rehabilitasyon merkezlerinin kapanması, ailelerin evde uzun saatler boyunca OSB'li çocuk ve ergenlerle vakit geçirmek zorunda kalması ve yaşanan ekonomik problemler, zor olan bu süreci daha da zorlaştırmıştır. Dünyayı, insanları ve yaşamı anlamlandırmakta, diğerleriyle sosyalleşmede ve iletişim kurmakta, günlük yaşam becerilerini tek başına sürdürmekte ve adaptif fonksiyonları yerine getirmekte ciddi zorlukları olan otizmliler için COVID-19 küresel salgınının tek başına bir virüs enfeksiyonu olarak değerlendirilemeyeceği çok açıktır. Stereotipik davranışlar, rutinlere sıkı bağlılık, kısıtlı ve yineleyici ilgi alanları, duyuşsal hipo ve hipersensitiviteleri nedeniyle günlük yaşamda zorlanan OSB'li çocuklar; terapi ve tedaviye ulaşamadıkları için ciddi zorluklar yaşamaktadır. Tüm bunlarla birlikte, literatürde COVID-19 ve OSB ilişkisini inceleyen çok az çalışma vardır. Bu yazıda, OSB olan bireyler, aileler, terapistler ve klinisyenler başta olmak üzere bu alanda çalışan tüm profesyonellere yönelik faydalanabilecekleri mevcut veriler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, OSB, çocuk, ergen, otizm, psikopatoloji

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by social and communication difficulties and repetitive stereotypical behaviors and routines. Sudden and major changes have occurred in normal life with the COVID-19 pandemic and have affected children and adolescents with ASD as well as everyone else. In particular, concerns about physical and mental problems caused by the infection; curfews, quarantine conditions, closure of schools, and special education and rehabilitation centers, families have to spend long hours at home with children and adolescents with ASD, and economic problems have made this difficult process even more difficult. In addition to the healthcare professionals working in the COVID-19 pandemic service and emergencies families with concerns that they and their children could become infected have restricted visiting psychiatric clinics. Except situations that require immediate intervention such as temper tantrums, manic or depressive episodes, suicidal and / or homicidal behaviors, non-suicidal self-mutilating behaviors, and aggression; telemedicine and telepsychiatry services were provided to children with ASDs. Although, there are few studies in the literature that examine the relationship between COVID-19 and ASD; we have compiled the current data that can be used by all professionals working in this field, especially therapists and clinicians.

Keywords: COVID-19, ASD, child, adolescent, autism, psychopathology

EXTENDED ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by social and communication difficulties and repetitive stereotypical behaviors and routines. Sudden and major changes have occurred in normal life with the COVID-19 pandemic and have affected children and adolescents with ASD as well as everyone else. In particular, concerns about physical and mental problems caused by the infection; curfews, quarantine conditions, closure of schools, and special education and rehabilitation centers, families are having to spend long hours at home with children and adolescents with ASD, and economic problems have made this difficult process even more difficult. For children and adolescents with autism who have serious difficulties in making sense of the world, people and life, socializing and communicating with others, maintaining daily life skills alone, and performing adaptive functions, it is very clear that the COVID-19 pandemic cannot be considered as a virus infection alone. With the COVID-19 pandemic; when it is almost impossible to reach therapy and rehabilitation facilities and treatment, it puts families, therapists and clinicians in a very difficult situation. However, clinicians, families, therapists, teachers and other government agencies working in the field of autism spectrum disorder still lack accurate and easily accessible information about how to approach these children and adolescents during the pandemic. In this period when hospitals and intensive care units have exceeded their capacities, patients die on stretchers in some countries of the world and all clinicians and healthcare professionals have been working in COVID-19 services and emergencies, regardless of their specialty; patients with chronic neurodevelopmental disorders (ASD, intellectual disability, attention deficit and hyperactivity disorder, etc.) have had to disrupt their routine treatment. In addition to the healthcare professionals working in the COVID-19 pandemic service and emergencies, families with concerns that they and their children could become infected have restricted visiting psychiatric clinics. Except situations that require immediate intervention such as such as temper tantrums, manic or depressive episodes, suicidal and / or homicidal behaviors, non-suicidal self-mutilating behaviors, and aggression; telemedicine and telepsychiatry services were provided to children with ASDs. Although, there are few studies in the literature that examine the relationship between COVID-19 and ASD; we have compiled the current data that can be used by all professionals working in this field, especially therapists and clinicians.

GİRİŞ

“Otistik çocuk hiçbir değişikliğin tolere edilmediği, durağan bir dünyada yaşamayı arzu eder. Her ne pahasına olursa olsun, mevcut durağan durum korunmalıdır. Sadece çocuğun kendisi bazen dünyasında çeşitli değişiklikler gerçekleştirebilir. Ancak başka hiçbir kimse, mutsuzluk ve öfkeye yol açmadan bu değişikliği gerçekleştiremez. Çocuğun mevcut monotonluğunu idame ettirebilmek için ne kadar ileri gidebileceği ise dikkat çekicidir (1).

KORONAVİRÜS KÜRESEL SALGINININ NORMAL GELİŞİM GÖSTEREN ÇOCUK VE ERGENLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Yeni koronavirus hastalığı (COVID-19) koronavirus ailesinden olduğu kabul edilen ve SARS-CoV-2 şeklinde adlandırılan yeni bir RNA virüsünün neden olduğu, sıklıkla alt ve üst solunum sistemi ve dolaşım sistemi olmakla birlikte; gastrointestinal, üriner ve immün sistemi de etkileyen bir enfeksiyon hastalığıdır. İlk olarak Çin'in Wuhan kentinde tespit edilen ve insandan insana hızla bulaşabilen virüsün başlıca belirtileri ateş, öksürük ve nefes darlığı gibi solunum sistemi ile ilgili semptomdur. Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgınına 30 Ocak 2020'de “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak tanımlamış, ardından salgının başlangıç yeri olan Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart'ta küresel salgın ilan etmiştir (2,3). Ülkemizde ilk COVID-19 vakası da 11 Mart 2020'de saptanmıştır. Bu yazının yazıldığı tarihte hala ülkemizde ve dünya genelinde yeni vakalar görülmeye devam etmekteydi ve salgın kontrol altına alınamamış durumdaydı.

COVID-19 küresel salgınından korunmak için tüm dünyada karantina önlemleri alınmış ve sokağa çıkma yasağı, iş ve sosyal hayatın kısıtlanması, okulların tatil edilmesi gibi yöntemlere başvurulmuştur. Ülkemizde küresel salgından korunma kapsamında alınan başlıca önlemlerden biri de 65 yaş üzeri ve 20 yaş altındakilere uygulanan sokağa çıkma yasağı olmuştur (4). Bu yasağın özellikle risk grubundaki kişilerin korunmasında ve virüsün yayılımının kısıtlanmasında önemli yer tutmasına rağmen bazı problemleri de beraberinde getirmiştir. Araştırmacılar; sokağa çıkma yasağı ve karantina sürecinin çocuk ve ergenlerin fiziksel ve mental sağlıklarına olumsuz etkilerinin olabileceğini öne sürmüşlerdir (5-10). Okul, çocuk ve ergenler için sadece eğitim ve öğretim yapılan mekanlar olarak düşünülmemelidir. Sokağa çıkma yasağı ve karantina süreci ve okulların tatil edilmesi çocuk ve ergenlerin sağlıklı sosyalleşmesine engel olmuş ve bu durum ciddi fiziksel ve ruhsal sorunları beraberinde getirmiştir. Literatürde daha önce incelendiği gibi okul dönemi dışındaki zamanlarda; örneğin; hafta sonu ve yaz tatillerinde; çocukların fiziksel olarak daha az aktif olduğu, yeme alışkanlıklarının olumsuz etkilendiği, uyku düzensizliği yaşadıkları ve daha uzun günlük ekran süresine sahip oldukları bildirilmiştir (7,8). Bunlara ek olarak; sürecin belirsizliği; çocuğun kendisinin veya ailesinden birinin virüs ile enfekte olmasından duyulan endişe; görsel, yazılı ve sosyal medyada hastalık ile ilgili yer alan çelişkili söylemler ve bilgiler; çocuğun arkadaşları, öğretmenleri ve sevdikleriyle görüşmemesinin yarattığı zorluklar; evde kendilerine özel alanların darlığı veya hiç olmayışı ve ailenin küresel salgın nedeniyle yaşayabileceği ekonomik güçlükler durumu çocuk ve ergenler için daha da zorlayıcı yapmakta ve fiziksel sağlıkları dışında ruh sağlıklarını da etkilemektedir (5-10). Sprang ve Silman H1N1 küresel salgınına yaşamış çocuklarla ilgili yaptıkları bir çalışmada, karantinadaki çocukların karantinada olmayanlara göre Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) skorlarının yaklaşık dört kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca örneklemelerindeki çocukların TSSB oranlarının doğal felaket veya diğer ciddi travmatik olaylar yaşamış çocuklarla benzer olduğunu ve izolasyon\karantina dönemlerinin çocuk ve ergenler için travmatik bir olay olabileceğini vurgulamışlardır (11).

KÜRESEL SALGININ PSİKİYATRİK BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE ERGENLERE ETKİSİ

Küresel salgın dönemi normal gelişim gösteren çocuk ve ergenleri etkilediği gibi psikiyatrik ve/veya nörogelişimsel bozukluğu olan çocuk ve ergenler için de çeşitli zorlukları beraberinde getirmiştir. Karantina önlemleri ve virüs ile enfekte olma endişesi nedeniyle çocuk ve ergenlerin dışarı çıkışlarının kısıtlanması, ebeveynlerin evden çalışmaya başlaması veya işlerini kaybetmeleri, çocuk ve ergenler için alışılan rutinin aniden değişmesine sebep olmuştur. Aynı zamanda zihinsel yetersizlik ve sosyal zorlukları olan çocuk ve ergenlerin bu kriz dönemini anlamlandırmakta zorlanmış olabilecekleri ve sağlık sisteminden yararlanmakta geri planda kalma risklerinin olduğu öne sürülmüştür (12,13). Küresel salgının zihinsel yetersizliği olan çocuklardaki etkilerinin incelendiği bir çalışmada; zihinsel yetersizliği olan çocukların enfekte olma riskinin daha yüksek olduğuna, koruyucu ekipmana ve küresel salgın ile ilgili doğru bilgiye ulaşmakta zorluk yaşayabileceklerine dikkat çekilmiştir (12).

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

Küresel salgın süreci nörogelişimsel bozukluğu olan çocuk ve ergenleri farklı düzeylerde etkilemiştir. Bu süreç, otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuklar için de birçok değişikliği beraberinde getirmiştir. OSB; sosyal iletişimde zorluklar, sınırlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı hareketlerle karakterize; genellikle yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan nörogelişimsel bir bozukluktur (14). OSB; her iki cinsiyette, tüm ırklarda, etnik gruplarda ve sosyoekonomik düzeylerde görülebilmektedir. Hastalığın prevalansının son yıllarda hızla arttığı bilinmektedir. 2012'de yapılan bir çalışmada her 160 çocuktan 1'inin OSB'na sahip olduğu söylenmiştir (15). 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ve 8 yaşındaki çocuk popülasyonunun incelendiği bir çalışmada ise her 54 çocuktan 1'inin OSB olduğu görülmüştür (16). Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) de OSB prevalansını 1/54 olarak vermiştir (17). OSB'de klinik görünüm hastalığın ağırlık düzeyine göre değişmekle birlikte bazı ortak zorluk alanları mevcuttur. Bunlar; sosyal etkileşimde kısıtlılık, sözel iletişimde zorluk, yineleyici davranışlar ve kısıtlı ilgi alanları, duyuşal hipo/hipersensitivite olarak özetlenebilir (14). OSB'ye yaşam boyu yüksek oranlarda mental ve fiziksel hastalıklar eşlik edebilir (Örneğin; epilepsi, gastrointestinal sorunlar, uyku problemleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), zihinsel yetersizlik, depresyon ve anksiyete gibi) ve hastalığın klinik gidişatını etkileyebilir (18,19).

Sosyal iletişimde zorluk; çevreyle hiç etkileşim kurmamaktan atipik veya tuhaf bir sosyal etkileşime sahip olmak arasındaki bir yelpazede tanımlanabilir. Sosyal iletişimdeki sözel olmayan (non-verbal) ipuçlarını kavramakta ve kullanmakta eksiklik, yaşına uygun yaşıt ilişkilerini kurmakta zorluk, çevreyle ilginin belirgin azlığı, sosyal ve duygusal karşılıklıdaki problemler OSB'de sosyal iletişim alanında yaşanan başlıca zorluklardır. Sosyal iletişimdeki zorluk, hastalığın ağırlığına, çocuğun yaşına, gelişim düzeyine göre değişen bir heterojenite gösterir. Küçük bir OSB'li çocuk zamanının tümünü tek başına çeşitli aktivitelerle geçirebilir ve ailesi de dâhil hiçbir sosyal etkileşimde bulunmayabilir. Sosyal çevreye bu denli ilgisiz olan bir OSB'li çocuk, sosyal olmayan çevredeki uyaranlara veya değişimlere ise aşırı derecede hassas olabilir. Örneğin; odasındaki eşyaların yerinin değişmesi çocukta ciddi bir kaygıya ve öfke atağına neden olabilir. Sese karşı hipersensitivitesi olan OSB'li bir çocuk, dışarıdan geçen bir motorun sesinden çok fazla etkilenebilir. Bazı OSB'li çocuk ve ergenler ise daha iyi bir sosyal etkileşime sahip gibi görünse de sosyal iletişimlerinde bir tuhafılık sezebilir. Sosyal ipuçlarını anlamakta, karşındakinin duygu ve düşüncelerini sezmekte yetersiz olabilirler. Bu sosyal zorluklara ek olarak, OSB'li çocuk ve ergenlerin dil becerilerinde değişik düzeylerde kayıplar olabilir. Hiç konuşamayan, non-verbal hastalar olabileceği gibi, verbal, dil becerileri oldukça gelişmiş, kendini nispeten daha rahat ifade edebilen OSB'li çocuk ve ergenler de vardır. Ancak daha hafif OSB'li bireylerde dahi verbal ve nonverbal

iletişim arasındaki ahenkte veya mecaz içeren dolaylı konuşmaları anlamakta sorunlar görülebilir (20,21). Sosyal iletişimdeki sorunlara ek olarak OSB’de tekrarlayıcı hareketler, rutinlere aşırı bağlılık ve aynılıkta ısrar görülmektedir. Leo Kanner 1943 yılında 11 olgu sunumu ile bu çocukları ‘infantile otizm’ şeklinde literatürde ilk defa tanımlarken başlıca zorluklarından birinin de kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışlar ile aynılıkta ısrar ve değişime karşı direnç olduğunu belirtmiştir (22). Davranışlarda kısıtlılık; sınırlı ve esnek olmayan ilgi alanları ve tekrarlayıcı aktivitelere ilgi duymak, çevrenin düzeninin aynı kalması için yoğun çaba göstermek gibi şekillerde ortaya çıkabilir. Tekrarlayıcı davranışlar ise; motor stereotipler, el mannerizmleri, ekolali ve tekrarlayıcı (persevere) konuşmalar, rutinlere bağlılık ve çeşitli ritüelistik davranışlar şeklinde olabilir (23).

KÜRESEL SALGININ OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARA, ERGENLERE ve BAKIM VERENLERİNE ETKİSİ

COVID-19 küresel salgını tüm dünyanın işleyişini değiştirirken OSB’li bireyleri ve ailelerini, otizmle ilgili eğitim ve terapi merkezlerinin düzenini ve akademik boyutta da otizm çalışmalarını etkiledi (24,25). OSB’nin COVID-19 hastalığındaki komplikasyonlar için yüksek riskli olduğu kabul edildi (26). Mayıs 2020’de yapılan erken bildirimlerde, nörogelişimsel bozukluğu olan çocukların fiziksel komorbiditelerinin daha fazla olması nedeniyle, COVID-19 prognozlarının normal gelişim gösteren yaştlarına göre daha kötü olabileceği öngörülmüştür. Bununla birlikte, 18 yaş altı bireyler incelendiğinde zihinsel yetersizliği olan çocukların olmayanlara göre daha yüksek enfeksiyon ve ölüm oranları olduğu bildirilmiştir (24). Bu nedenlerle, virüs dünya genelinde yayılırken OSB’lilerin de içinde bulunduğu hassas ve savunmasız gruplar için ek önlemler alınması gerektiği vurgulandı (27). Ülkemizde bu önlemler kapsamında bir genelge hazırlandı ve özel gereksinimi olan çocuk ve ergenlerle ilgili istisnalar belirlendi. Genelgeye göre: “20 yaş altında, uzun süre kapalı ortamda kalmasının ruhsal ve fiziksel olarak sağlıklarını olumsuz etkileyeceği, otizm, ağır mental retardasyon, down sendromu gibi tanısı konulmuş özel gereksinimi olan çocuk ve gençlerin ebeveyn veya bakıcıları refakatinde, rahatsızlıklarını kanıtlayıcı rapor vb. belgeleri yanında bulundurmamak, enfeksiyon yayılımını engelleyecek uygun şartları yerine getirmek, sosyal mesafe kuralına riayet etmek, maske kullanmak, el temizliği ve hijyene uymak koşulu ile ikametlerinden çıkmalarına, park ve bahçelerde dolaşmalarına, aynı il sınırları içinde araçla seyahat etmelerine izin verildi” (28).

OSB’yi kronik bir nöroenflamatuvar durum olarak ele alan bir çalışmada araştırmacılar; COVID-19 patofizyolojisinde önemli yer tuttuğu kabul edilen sitokin fırtınasının OSB’li bireylerde gelişme riskinin daha fazla olabileceğini ortaya atmışlardır. Bu durumu başlıca; OSB’nin genetik ve immünolojik komorbiditelerinin olmasıyla ve OSB’lilerde tespit edilen yükselmiş IL-1 beta ve IL-6 seviyelerinin sitokin fırtınalarının patogenezinin olası katkıları ile açıklamışlardır (29-31). OSB ve COVID-19 ilişkisi hakkındaki bilinmezler geleceğe dönük araştırmaların da önünü açmıştır. Örneğin; bu immünolojik mekanizmaları çıkış yolu alan bir araştırma grubu, IL-6 yükselmesi, buna bağlı IGF-1 azalması ve myelinizasyonun bozulması hipotezi üzerinden gebelik döneminde COVID-19 enfeksiyonu geçiren annelerin çocuklarında otizm semptomlarının ortaya çıkıp çıkmayacağını incelemeyi amaçlayan bir çalışma planlanmıştır (32).

Dünya Sağlık Örgütü’nün küresel salgın ilan etmesi ile birlikte karantina önlemleri kapsamında sosyal mesafe kuralları uygulanmaya başlanmış, okul ve iş yerleri kapatılmış, ekonomik zorluklar ve belirsizlik artmış, birçok kişi işini kaybetmiş veya işini kaybetme riski ile karşı karşıya kalmıştır. Tüm bunlar OSB’li çocuklar ve aileleri için yüksek stres nedeni olmuş, bu dönemde sosyal destek ve terapi imkanlarının azalması ile birlikte ruh sağlıklarında bozulma riskini beraberinde getirmiştir. İtalya’da OSB’li çocukların aileleri ile yapılan bir çevrimiçi anket çalışmasında; küresel salgının otizmlili çocuklar üzerindeki etkisi ile birlikte; bu etkinin sosyodemografik değişikliklere ve klinik görünümüne göre değişimi incelenmiştir.

527 katılımcı ile yapılan bu çalışmanın sonucunda ailelerin %93,9'u bu dönemde özellikle yapılan- dırılmış aktivitelerin sürdürülmesinde ve boş zaman etkinliklerinde zorluk yaşadıklarını bildirmiş ve çocuklarının davranış problemlerinin yoğunluğu ve sıklığında önemli bir artış yaşandığını ifade etmişlerdir (33). Benzer şekilde; Türkiye'de yapılan bir çalışma; OSB'li çocukların annelerinin, normal gelişim gösteren çocukların annelerine göre, küresel salgın döneminde artmış anksiyete düzeyleri ve daha düşük umut ve psikolojik iyi oluş düzeyleri gösterdiğini ortaya koymuştur (34).

OSB'li çocuklar ve ailelerinin hayatları boyunca değişen oranlarda sosyal ve tıbbi desteğe ihtiyacı olduğu bilinmektedir (35). OSB çocuk ve ergenlerin hayatını etkilediği gibi aileleri ve bakım verenleri için de çeşitli zorlukları beraberinde getirmektedir. 2007 yılında Mugno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSB'ye sahip çocukların aileleri ve bakım verenlerinin hayat kalitesi skorları, sağlıklı kontrollere göre daha düşük olarak saptanmıştır (36). Bu veriler ışığında; karantina döneminde ailelerin sosyal desteğinin düşebileceği, baş etme becerilerinde azalma olabileceği ve yaşanan stresi daha yüksek algılayabilecekleri öngörülebilir. Özel gereksinimi olan çocuk ve ergenler için planlanan destek ve terapi hizmetlerinde, aile ve bakım verenler de ihmal edilmemeli ve rutin olarak değerlendirilmelidir.

COVID-19 KÜRESEL SALGINI SIRASINDA YAŞANAN ÇEVRESEL DEĞİŞİKLİKLER VE BOZULAN RUTİNLERİN ETKİLERİ

Aynılıkta ısrar ve rutinelere sıkı bağlılık OSB'nin çekirdek belirtilerindedir. Tekrarlayıcı davranışların sıklığının, yüksek anksiyete düzeyleri ve depresyon ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (37). Düzenlerinin bozulması OSB'li çocukları farklı şekillerde etkileyebilir. Örneğin; yemek konusunda aşırı seçici olan OSB'li bir çocuğun gıdaya ulaşımındaki herhangi bir zorluk, yemek yemeyi reddetmesine, beslenmesinde bozulmaya ve çeşitli gastrointestinal problemlere ilerleyebilir (38). Küresel salgın nedeniyle uygulanan sokağa çıkma yasağına bağlı olarak evde kalan OSB'li çocuk ve ergenlerin kısıtlı ilgi alanlarına yönelmeleri artabilir. Aynı zamanda karantina sürecinde ekran kullanım zamanlarını kısıtlamanın zor olacağı öngörülmektedir. Tüm bu faktörler OSB'li çocukların tekrarlayıcı hareket ve davranışlarını arttırabileceği, uyku problemleri yaratabileceği ve başlıca bakım verenlerine yönelebilecek verbal ve nonverbal agresyonlarında artış olabileceğini düşündürmektedir (39,40). Bu davranışsal sorunların; küresel salgın öncesi dönemde uyku, dikkat, agresyon sorunları olanlarda ve depresyon, anksiyete gibi eşlik eden durumları olan çocuk ve ergenlerde daha fazla ortaya çıkma riskinin olduğu öngörülmektedir (25).

OSB'de komorbidite ve eşlik eden durumlar sık görülmektedir. Bu durum yaşa bağlı değişiklik gösterebilir. 13 yaş ve üzeri ergenlerde sosyal ilişkilerle ilgili kaygılar ve depresif belirtiler ön planda iken küçük yaştaki çocuklarda dürtü kontrolü ile ilgili problemler (DEHB, dezorganize davranış vb.) daha çok görülmektedir (41). Küresel salgın süreci içerisinde yapılan çalışmaların bazılarında; OSB ile birlikte çeşitli davranış problemlerinin (irritabilite, agresyon gibi), DEHB, anksiyete bozukluğu, epilepsi, çeşitli genetik sendromlar ve immün sistem bozukluklarının görülebileceği hatırlatılmıştır. OSB ile birlikte görülebilen bu komorbiditelerin sosyal izolasyon, tedavisiz kalma riski ve bozulmuş rutinlerin olabileceği küresel salgın sürecinde, OSB'li çocuk ve ergenler için ek güçlükler oluşturabileceği söylenmiştir. Bu nedenle bu çalışmalarda, COVID-19 küresel salgınında OSB'li bireylerin ek destek gerektiren önemli bir grup olduğuna vurgu yapılmıştır. Ayrıca; OSB'li bireylerin gelişim düzeylerine göre değişmekle birlikte; dünyada, ülkelerinde ve evlerinde olan tüm bu değişikliklerin nedenlerini anlamakta zorlanabileceği; özel eğitim, evde eğitim ve çeşitli terapi imkanlarından uzak kalmalarının alışılmış düzenlerinde keskin bir değişikliğe yol açabileceği ve bunun hem OSB'li birey, hem de bakım verenleri için güçlükler yaratabileceği öne sürülmüştür (42,43).

Bir başka çalışmada Becker ve Gregory, küresel salgının, çocuk ve ergenlerin uykusu üzerinde olumsuz etkileri olabileceğinden bahsetmiş ve premorbid psikiyatrik bozukluğu olan (anksiyete ve depresyon gibi) veya nörogelişimsel bozukluğu olan (OSB veya DEHB gibi) çocukların, bu olumsuz etkiye daha duyarlı olabileceğini belirtmişlerdir. Özellikle nörogelişimsel bozuklukları olan çocukların; ilaç kullanımı, ek komorbiditeler ve bu nedenle etkilenmiş sirkadyen ritimleri nedeniyle uyku sorunları yaşama konusunda daha hassas olabileceğini vurgulamışlardır. Bu durumun nedeni olarak; karantina döneminde olması muhtemel sedanter yaşam tarzı, beslenme düzeninin bozulması, küresel salgın ile ilgili ailenin ekonomik durumunun bozulması, dünyadaki belirsizliğin getirdiği endişe, gün ışığından uzak kalınan sürenin uyku döngüsünü bozması, uykuya dalış ve uyanma saatlerinde olan değişiklikler, gün içinde kısa dinlenme molalarının verilmesi ve yine bu dönemde artan teknoloji uğraşı nedeniyle uyku hijyeninin bozulması gibi faktörleri sıralamışlardır. Buna karşın; bazı çocuk ve ergenler için ise küresel salgın döneminin uykuya olumlu etkileri olmasını beklediklerini belirtmişlerdir. Bu grubun başlıca; normalde erken uyanmakta zorlanan, okulda akademik başarısızlık veya yaşıt ilişkilerinde sorun yaşayan ve ailesi ile vakit geçirme fırsatı bulabilenler olabileceğini öngörmüşlerdir. Uykunun immün sistem üzerine önemli etkileri olduğunu hatırlatmış ve küresel salgın dönemindeki uyku değişikliklerini inceleyecek gelecekteki araştırmaların önemini vurgulamışlardır (44).

OKULLARIN, ÖZEL EĞİTİM MERKEZLERİNİN VE İŞ YERLERİNİN KAPATILMASI VE ÇEVİRİMİÇİ EĞİTİME GEÇİŞ

Okulların çocukların sosyal iletişimi ve ruh sağlıklarının korunmasında ve yıkıcı davranışlarının düzenlenmesinde önemli merkezler olduğu bilinmektedir (45,46). Ancak aynı zamanda okullar OSB'li çocuklar için akademik zorluklar ve akran zorbalığı gibi riskleri de barındırmaktadır (47). Bu nedenle okulların kapatılması bazı çocuklar için artmış stres kaynağı olabileceği gibi, bazı çocukların da yaşadıkları zorlukları azaltmış olabilir. Çevrimiçi eğitimin OSB'li çocuk ve ergenler üzerindeki etkisi henüz net değildir. Bazı çocuklar için ev içinde daha serbest ve özgürce alacakları bir eğitimin olumlu etkileri olabileceği öngörülmekteyse de azımsanamayacak bir kısım için de birebir eğitimin aksamayı, yapılandırılmış çevrenin bozulması gibi nedenlerin öğrenmeyi bozabileceği düşünülmektedir. Çevrimiçi eğitimde en zorlanacak kesimin bilişsel becerileri düşük olan ve yoğun destek ihtiyacı olan grup olacağı tahmin edilmektedir (25).

Ebeveynlerin bu dönemde evden çalışmaya geçmesi, işsiz kalması gibi ek sorunlarla karşılaşılmasının sonucu olarak; terapi ve eğitim desteğinden yoksun kalan OSB'li çocuklarının semptomları ile başa çıkmakta güçlük yaşayabilecekleri öngörülmüştür. OSB'li çocuk ve ergenlerin ekran ve elektronik ilgisi de göz önünde bulundurulduğunda çevrimiçi eğitim ve teletıp uygulamalarının bu dönemde etkili birer destekleyici yöntem olabileceğini düşünülmektedir (42,43).

Karantina boyunca çevrimiçi hizmet veren klinisyenlerden ilk elde edilen verilere göre; verbal becerileri gelişmiş olan OSB'li çocuk ve ergenlerde çevrimiçi platformlardan daha olumlu sonuçların alındığı belirtilmiştir. Birçok OSB'li bireyin ev ortamında daha rahat ettiği, hastaneye gelmelerine gerek olmadan hizmet alabildikleri ve böylece istemedikleri sosyal iletişim ve çevresel uyaranlardan sakınabildikleri ve bazı OSB'lilerin teletıp platformlarından daha kolay iletişim kurduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda klinisyenlerin, çevrimiçi görüşmeler ile ev ortamını ve aile çocuk etkileşimini doğal ortamında gözleme fırsatı bulduklarına dikkat çekilmiştir. Ancak çevrimiçi teletıp hizmetlerinin non-verbal OSB'lilerde ve sanal platformlara adapte olmakta zorlanan çocuk ve ergenlerde etkili olmayabileceğini öngörülmüştür (25).

Ülkemizde de küresel salgın döneminde özel eğitim desteğinden yoksun kalan çocuk ve ergenler için Sağlık Bakanlığı tarafından bir mobil uygulama hazırlanmıştır. "Özel Çocuklar Destek Sistemi" adı verilen uygulama ile zihinsel özel gereksinimi olup süreçte davranış sorunları artan çocuklar ve ailelerine gönüllü danışmanlar ve çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından uygulamalı davranış analizi yöntemi temelli destek ve gerekli hallerde psikiyatrik değerlendirme ve tedavi hizmeti sağlanması planlanmıştır (48).

COVID-19 KÜRESEL SALGINI VE OSB'Lİ ÇOCUK VE ERGENLERDE KORUYUCU ÖNLEMLER

Narzisi küresel salgın döneminde yayınladığı ve OSB'li çocukların ailelerine ve bakım verenlerine, karantina süreci önerileri içerikli yazısında; öncelikle COVID-19'un ne olduğunu ve neden evde kalınması gerektiğini basit, somut ve sade bir dille çocuklara anlatmayı; gerekirse broşür, kitapçık gibi materyallerle bu anlatımın desteklenmesini tavsiye etmiştir. Rutinleri değişen ve bundan rahatsız olabilecek çocuklar olduğu için, yapılandırılmış gün içi aktiviteleri ve belirlenmiş rutinler uygulamanın faydalı olabileceğini öne sürmüştür. Günü kısa aktivite zamanlarına bölmek ve her aktivite için belirli bir oda belirlemek gibi yeni rutinlerin oluşturulmasını önermiştir. Yarı yapılandırılmış oyun aktiviteleri (Örneğin; lego temelli terapi yöntemi gibi) ve çevrimiçi ulaşılabilecek eğitici oyunlardan faydalanılabileceğini belirtmiştir (49,50). Çocukların okuldan bir arkadaşı ve öğretmeni ile haftalık görüşme imkanı bulmasının (telefon veya çevrimiçi görüşmelerle) faydalı olabileceğini, çocuk ve ergenlerin sadece eğitici aktivitelerin dışında, çeşitli boş zaman aktivitelerine de ihtiyaç duyacaklarını ve internet kullanımlarının aile denetiminde olmasının, bağımlılık davranışlarını azaltacağını hatırlatmıştır. Çocuğun kısıtlı ilgi alanına göre değişmekle birlikte, bu kısıtlı ilgi alanının kullanılabileceği tek başına ve/veya aile ile birlikte yapılabilecek aktiviteler bulunmasını, özellikle hafif OSB'li çocuklar için çevrimiçi terapilerden yararlanılmasını, tüm aile ve bakım verenlerle haftalık görüşmelerin yapılarak terapötik açıdan desteklenmelerini önermiştir. Ayrıca; bu dönemde stres düzeyindeki artışa bağlı olarak, stereotiplerde artma olabileceğini ve bunun beklenen bir durum olduğunu vurgulamıştır (51).

Küresel salgın döneminde yapılan bir başka çalışmada; OSB'lilerin iletişim zorlukları, değişime dirençli yapıları ve duygularını ifade etmekte yaşadıkları güçlükler nedeniyle bu dönemde davranış problemleri ile karşılaşılacağı ve kendilerine zarar verici agresif davranışlarının olabileceği ileri sürülmüştür. Okulların kapanması, özel eğitim, rehabilitasyon ve terapi hizmetlerinden uzak kalmasının OSB'li çocuk ve ergenlerin durumlarını kötüleştirebileceği veya olası gelişimlerini durduracağı veya gerilemelerine neden olabileceği üzerinde durulmuştur. Bunun başlıca nedeni olarak da kendi düzenlerine olan aşırı bağlılıkları ve değişime olan dirençleri gösterilmiştir. Bu süreçte ebeveynlerin ev içinde bir rutin oluşturması ve buna uyulması; okul ödevleri, yemek, oyun ve egzersiz zamanları için uygun zamanların belirlenmesi ve bunun bir program halinde rutin şekilde uygulanması; somut ve açık bir şekilde COVID-19 küresel salgını ve neden olduğu karantina sürecinin çocuğa anlatılması gibi önerilerde bulunulmuştur (13).

Kawabe ve arkadaşları OSB'li çocuklar ve aileleri için COVID-19 küresel salgınında uygun, yaşamı kolaylaştırıcı broşürlerin nasıl hazırlanabileceğini anlatmışlardır. Ev içi oyunlar oynanması, çocuğun kaygısını azaltan ve ilgisini çeken bir özel ilgi alanı var ise, birlikte o alana dair etkinliklerin yapılması, teletıp uygulamalarının teşvik edilmesi önerilmiş ve ailelerin de bu dönemde psikiyatrik desteğe ihtiyaç duyabileceği özellikle vurgulanmıştır (52).

Yakın zamanda yayınlanan kapsamlı bir çalışmada; OSB'li çocuk ve ergenlerin alıştıkları rutini sürdürmelerinin mümkün olmadığı bu dönemde, alternatif rutinlerin oluşturulması önerilmiştir. Düzenli

yatma rutinlerinin uygulanması; çocukta var olan ve/veya yeni ortaya çıkabilecek ve çocuğun günlük yaşamını etkileyecek hipo ya da hipersensitif duyuşsal uyarılara dikkat edilmesi, yeterli ancak sınırlı düzeyde ekran kullanımının sağlanması, hijyen ve beslenmeye özen gösterilmesi, günlük egzersiz rutinlerinin uygulanması gibi önerilerde bulunulmuştur. Çevrimiçi şekilde de olsa sosyal desteğin sağlanması ve klinisyenlere ulaşımının kolaylaştırılmasının hem aileler hem OSB'li bireyler için stres azaltıcı etkisi olduğuna vurgu yapılmıştır (25).

OSB'de sosyal ve iletişimsel becerileri arttırmaya ve stereotipleri azaltmaya yönelik çeşitli terapi yaklaşımları ve eğitim modellerinin yanı sıra tedavide psikofarmakolojik ajanlar da oldukça önem taşımaktadır. Psikofarmakolojik ajanların, OSB'nin çekirdek belirtilerine etkisi sınırlı olmasına rağmen, günlük pratikte klinisyenler tarafından, OSB'ye eşlik eden davranışsal problemler ve komorbiditelerin (Örneğin; DEHB, uyku sorunları, iritabilite, depresyon, anksiyete vb.) tedavisinde sıkça kullanılmaktadır (53). Küresel salgın döneminde ilaç tedavisine düzenli şekilde sürdürebilen OSB'li bireylerde, tedavisini aksatan veya kullanmayanlara göre belirgin olarak daha az davranış problemlerinin görülmesi olasıdır.

SONUÇ

Yaşanılan COVID-19 küresel salgınının kısa ve uzun dönemde olumsuz etkileri olabileceği öngörülmektedir (54). Ayrıca dünya genelinde başka küresel salgınların da yaşanabileceği düşünüldüğünde; hassas grupların kısa ve uzun dönemde yaşayabilecekleri zorlukları anlamak önem kazanmaktadır. Küresel salgının yıkıcı etkilerini azaltmak için risk grubu kabul edilen OSB'li çocuklar ve ailelerinin fiziksel ve ruhsal sağlıkları takip edilmelidir. OSB'li çocuk ve ergenler ve bakım verenlerinin yeterli eğitim, ekonomik, psikososyal ve sağlık desteği alabildiğinden emin olunmalıdır. Bu hizmetlerin sağlanabilmesi için de ülkelerin sağlık sistemlerinin acil durumlara hazırlığı, ulaşılabilirliği ve farklı kriz senaryolarına uyum sağlayabilecek esneklikte yapılandırılması önemli gözükmektedir (25).

KAYNAKÇA / REFERENCES

1. Kanner L. Childhood Psychosis: Initial Studies and New Insights. Maryland: V.H. Winston & Sons; 1973.
2. TC Sağlık Bakanlığı, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Covid-19 genel bilgiler, epidemioloji ve tanı. 29 Haziran 2020, Ankara. 2020;19. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39060/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf>
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-20.
4. TC İçişleri Bakanlığı, 31 İlde 30.04.2020-03.05.2020 Tarihlerinde Uygulanacak Sokağa Çıkma Kısıtlaması (cited 2020 Jul 31). Available from: <https://www.icisleri.gov.tr/31-ilde-30042020-03052020-tarihlerinde-uygulanacak-sokagacicikma-kisitlamasi>
5. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet.* 2020; 395: 945-7.
6. Samantha K Brooks RKW. The psychological impact of quarantine and how to reduce. *Lancet.* 2020; 395: 912-20.
7. Brazendale K, Beets MW, Weaver RG, Pate RR, Turner-McGrievy GM, Kaczynski AT, et al. Understanding differences between summer vs. school obesogenic behaviors of children: The structured days hypothesis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017; 14(1): 1-14.
8. Wang G, Zhang J, Lam SP, Li SX, Jiang Y, Sun W, et al. Ten-year secular trends in sleep/wake patterns in Shanghai and Hong Kong school-aged children: A tale of two cities. *J Clin Sleep Med.* 2019; 15(10): 1495-502.
9. Liu JJ, Bao Y, Huang X, Shi J, Lu L. Mental health considerations for children quarantined because of COVID-19. *The Lancet Child and Adolescent Health.* 2020; 4: 347-9.
10. Golberstein E, Gonzales G, Meara E. How do economic downturns affect the mental health of children? Evidence from the National Health Interview Survey. *Heal Econ (United Kingdom).* 2019; 28(8): 955-70.

11. Sprang G, Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster Med Public Health Prep.* 2013; 7(1): 105-10.
12. Courtenay K, Perera B. COVID-19 and people with intellectual disability: impacts of a pandemic. *Ir J Psychol Med.* 2020; 37(3): 231-6.
13. Kong M. What COVID-19 means for non-neurotypical children and their families. *Pediatr Res.* 2020 Apr 21. doi: 10.1038/s41390-020-0913-7
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2013* (cited 2020 Jul 31). Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
15. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Res.* 2012; 5(3): 160-79.
16. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 Years-Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ.* 2020; 69(4): 1-12. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/ss/ss6904a1.htm>
17. Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder | CDC (cited 2020 Jul 31). Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
18. Lai MC, Kasseh C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry.* 2019; 6(10): 819-29.
19. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017; 26(9): 1093-103.
20. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004; 45: 135-70.
21. Carter AS, Davis NO, Klin A, Volkmar FR. Social Development in Autism. In: Fred R. Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D, editors. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders.* Newyork: John Wiley & Sons, Inc; 2005; p. 312-34.
22. Cohmer S. The Embryo Project Encyclopedia. "Autistic Disturbances of Affective Contact" (1943) by Leo Kanner 2017 (cited 2020 Jul 31). Available from: <https://embryo.asu.edu>
23. Leekam SR, Prior MR, Uljarevic M. Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders: A review of research in the last decade. *Psychol Bull.* 2011; 137(4): 562-93.
24. Turk MA, Landes SD, Formica MK, Goss KD. Intellectual and developmental disability and COVID-19 case-fatality trends: TriNetX analysis. *Disabil Health J.* 2020; 13(3): 100942. doi: 10.1016/j.dhjo.2020.100942
25. Ameis SH, Lai M-C, Mulsant BH, Szatmari P. Coping, fostering resilience, and driving care innovation for autistic people and their families during the COVID-19 pandemic and beyond. *Mol Autism.* 2020; 11(1): 61.
26. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(13): 382-6.
27. Berger ZD, Evans NG, Phelan AL, Silverman RD. Covid-19: Control measures must be equitable and inclusive. *BMJ.* 2020; 368: 19-20.
28. TC İçişleri Bakanlığı, 81 İl Valilğine Özel Gereksinimi Olan Çocuk ve Gençler Genelgesi (cited 2020 Jul 31). Available from: <https://www.icisleri.gov.tr/81-il-valiligine-ozel-gereksinimi-olan-cocuk-ve-gencler-genelgesi>
29. Lima MES, Barros LCM, Aragão GF. Could autism spectrum disorders be a risk factor for COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020;144:109899.
30. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; e33213321. doi: 10.1002/dmrr.3321
31. Ormstad H, Bryn V, Saugstad OD, Skjeldal O, Maes M. Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorders (ASD). *CNS Neurol Disord - Drug Targets.* 2018; 17(7): 489-95.
32. Steinman G. COVID-19 and autism. *Med Hypotheses.* 2020; 142: 109797. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109797
33. Colizzi M, Sironi E, Antonini F, Ciceri ML, Bovo C, Zocante L. Psychosocial and behavioral impact of COVID-19 in autism spectrum disorder: An online parent survey. *Brain Sci.* 2020; 10(6): 1-14.

34. Ersoy K, Altın B, Sarıkaya B, Özkardaş O. The Comparison of Impact of Health Anxiety on Dispositional Hope and Psychological Well-Being of Mothers Who Have Children Diagnosed with Autism and Mothers Who Have Normal Children, in Covid-19 Pandemic. *Social Sciences Research Journal*. 2020; 9(2): 117-26.
35. Lai MC, Anagnostou E, Wiznitzer M, Allison C, Baron-Cohen S. Evidence-based support for autistic people across the lifespan: maximising potential, minimising barriers, and optimising the person–environment fit. *The Lancet Neurology*. 2020; 434-51.
36. Mugno D, Ruta L, D'Arrigo VG, Mazzone L. Impairment of quality of life in parents of children and adolescents with pervasive developmental disorder. *Health Qual Life Outcomes*. 2007; 5: 22.
37. Baribeau DA, Vigod S, Pullenayegum E, Kerns CM, Mirenda P, Smith IM, et al. Repetitive Behavior Severity as an Early Indicator of Risk for Elevated Anxiety Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020; 59(7): 890-9.
38. Curtin C, Hubbard K, Anderson SE, Mick E, Must A, Bandini LG. Food Selectivity, Mealtime Behavior Problems, Spousal Stress, and Family Food Choices in Children with and without Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(10): 3308-15.
39. Boyd BA, McDonough SG, Bodfish JW. Evidence-based behavioral interventions for repetitive behaviors in autism. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(6): 1236-48.
40. Schreck KA, Richdale AL. Sleep problems, behavior, and psychopathology in autism: inter-relationships across the lifespan. *Curr Opin Psychol*. 2020; 34: 105-11.
41. Brereton A V, Tonge BJ, Einfeld SL. Psychopathology in children and adolescents with autism compared to young people with intellectual disability. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36(7): 863-70.
42. Eshraghi AA, Li C, Alessandri M, Messinger DS, Eshraghi RS, Mittal R, et al. COVID-19: overcoming the challenges faced by individuals with autism and their families. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7(6): 481-3.
43. Smile SC. Supporting children with autism spectrum disorder in the face of the COVID-19 pandemic. *CMAJ*. 2020; 192(21): E587.
44. Becker SP, Gregory AM. Editorial Perspective: Perils and promise for child and adolescent sleep and associated psychopathology during the COVID-19 pandemic. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2020; 61(7): 757-9.
45. Gostin LO, Powers M. What does social justice require for the public's health? Public health ethics and policy imperatives. *Health Aff (Millwood)*. 2006; 25(4): 1053-60.
46. Berkman BE. Mitigating pandemic influenza: the ethics of implementing a school closure policy. *J Public Health Manag Pract*. 2008; 14(4): 372-8.
47. Holden R, Mueller J, McGowan J, Sanyal J, Kikoler M, Simonoff E, et al. Investigating Bullying as a Predictor of Suicidality in a Clinical Sample of Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*. 2020; 1; 13(6): 988-97.
48. Sağlık Bakanlığı, Özel çocuklar destek sistemi uygulaması 2020 Nisan (cited 2020 Jul 31). Available from: https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37187,azel-aocuklar-destekustyazia8a0fbf6-fb9a-4e16-99aa-8b5ac8af31aepdf.pdf?0&_tag=ACC1FF752ADB22F5E0F90593F2A65EE5F313494D
49. Peckett H, MacCallum F, Knibbs J. Maternal experience of Lego Therapy in families with children with autism spectrum conditions: What is the impact on family relationships? *Autism*. 2016; 20(7): 879-87.
50. Boucenna S, Narzisi A, Tilmont E, Muratori F, Pioggia G, Cohen D, et al. Interactive Technologies for Autistic Children: A Review. *Cognit Comput*. 2014; 6(4): 722-40.
51. Narzisi A. Handle the Autism Spectrum Condition During Coronavirus (COVID-19) Stay At Home period: Ten Tips for Helping Parents and Caregivers of Young Children. *Brain Sci*. 2020; 10(4): 207.
52. Kawabe K, Hosokawa R, Nakachi K, Yoshino A, Horiuchi F, Ueno SI. Making a brochure about coronavirus disease (COVID-19) for children with autism spectrum disorder and their family members. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Jun 20: 10.1111/pcn.13090. doi: 10.1111/pcn.13090
53. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2018; 3-29.
54. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*. 2020; 368(6493): 860-8.

23. BÖLÜM / CHAPTER 23

Fırtınanın Ortasında Güzel Rüya: COVID-19 Pandemisi ve Uyku

Sweet Dreams in the Middle of a Storm: COVID-19 Pandemic and Sleep

Ayşe Deniz Elmalı¹ , Betül Baykan¹ 

¹Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: denizelmali@yahoo.com
ORCID-ID: A.D.E. 0000-0001-6380-9550; B.B. 0000-0002-3360-659X

ÖZ

Uyku insanın fiziksel, bilişsel ve duygusal iyiliği için hayati önemdedir. Enfeksiyonla etkin bir biçimde savaşmaktan bu zorlu koşulların yarattığı stresörlerle başa çıkmaya, hatta kişisel koruyucu önlemleri özenle uygulayıp dikkatsizliklerden sakınmaya kadar her şeyin temelinde “gece iyi bir uyku çekmiş olmak” yatmaktadır. Uyku hayati olduğu kadar da kırılıgandır. Hem kişinin bedeninde süregelen tüm internal süreçlerin, hem de kişinin maruz kaldığı tüm dış etmenler ile dünyayla etkileşiminin tesiri altında kalır. Dolayısıyla küresel salgın gibi olağanüstü koşulların ve COVID-19’un uyku ile etkileşimi hasta veya sağlıklı tüm bireyler için göz önünde tutulması gereken en önemli faktörlerden biridir. Küresel salgın sürecinin beraberinde getirdiği yeni yaşam biçiminin ve hatta enfeksiyonun kendisinin kişilerin uyku sağlığına ve hastalıklarına etkisinin olması kaçınılmaz görünmektedir. Hali hazırda var olan uyku hastalıklarının da küresel salgın döneminin yarattığı koşullara uyum sağlamak hususunda etkili olacağı göz önünde tutulmalıdır. Bunun yanında, komorbid uyku hastalıklarının, COVID-19 fizyopatolojisi ve prognozu üzerine etkisi de mutlaka değerlendirilmelidir. COVID-19 küresel salgını dünyamızın alıştığımız gündüzünü değiştirdiği gibi gecesini de değiştirmiştir. Dolayısıyla sağlık açısından çok büyük önemi olan uykumuzu korumak da küresel salgına karşı tıpkı diğer el yıkama, sosyal mesafe, maske gibi önlemler kadar önemlidir. Bu alanda küresel salgın sürecinde klinik bilimsel çalışmalar kadar halkı bilgilendirmeye yönelik tedbirlerin de hızla alınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnsomni, hipersomni, uyku ilişkili solunum bozuklukları, uyku apnesi, sirkadyen ritim bozuklukları, parasomni, uyku ilişkili hareket bozuklukları

ABSTRACT

Sleep is essential for the physical, mental and emotional wellness of the humans. From effectively fighting against infections to coping with the stress brought on by these difficult times, even the attention necessary to take personal precautions and to avoid reckless mistakes depends on a “good night’s sleep”. Sleep is fragile in as much as it is vital. It is affected by both internal processes of the human body and all external factors that we are exposed to during our interaction with the world. The interplay between sleep and the extraordinary conditions brought on by the pandemic as well as SARS-CoV-2 infection itself is of the uttermost importance, both for the healthy and for the sick. The effects of the pandemic on sleep disorders and the effects of sleep disorders on pandemic and the course of SARS-CoV-2 infection should be reckoned thoroughly. COVID-19 pandemic has altered our every-day and -naturally- nightlife drastically. Having a good night’s sleep, the foundation stone of being healthy, is an important precaution against COVID-19, as vital as wearing a mask, distancing and washing hands. Actions should be taken quickly in order to perform necessary clinical studies and informing public on this important matter.

Keywords: Insomnia, hypersomnia, sleep related breathing disorders, sleep apnea, circadian rhythm disorders, parasomnia, sleep related movement disorders

EXTENDED ABSTRACT

Sleep is essential for the physical, mental, and emotional wellness of humans. From effectively fighting against infections to coping with the stress brought on by these difficult times, even the attention necessary to take personal precautions and avoid reckless mistakes depends on a “good night’s sleep”.

Sleep is fragile in as much as it is vital. The interaction between sleep and the extraordinary conditions brought on by the pandemic as well as SARS-CoV-2 infection itself, is of the uttermost importance, both for the healthy and for the sick. The pandemic and all the associated factors have drastic consequences in regard to sleep disorders. The most prominent problem at the beginning of the pandemic era was the disruptions in the diagnosis and treatment of these relatively non-emergent conditions. Specific subgroups, such as insomnia and circadian rhythm disorders, may be more vulnerable to the effects of the pandemic and the emergence of such cases should be expected. Patients with sleep-related breathing disorders are another group that may suffer vastly from the effects of the pandemic. With very little experience regarding these novel conditions, clinicians may find themselves in a position deciding whether to continue or to pause the treatments, and, dealing with unexpected obstacles arising on these unknown premises such as re-titration needs following recovery from COVID-19.

The effects of sleep disorders in pandemic circumstances and the course of SARS-CoV-2 infection should also be reckoned thoroughly. It is still unclear if and which sleep disorders pose a risk factor for COVID-19 infection or a grave disease course. The current literature suggests that any disease with an impact on “healthy sleep” may also impact the course of COVID-19. A very common syndrome, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), stands out from the rest of the group since the disease itself and the common comorbidities such as hypertension, diabetes and obesity, both increase the risk for a more severe disease course. On top of it, most of the established risk factors for OSAS are also the risk factors for worse prognosis in COVID-19. All of these factors combination may predispose the patients to the devastating cardiac and thrombotic consequences.

COVID-19 pandemic has altered our every-day and -naturally- nightlife drastically. Having a good night’s sleep, the foundation stone of being healthy, is an essential precaution against COVID-19, as vital as wearing a mask, distancing, and washing hands. Actions should be taken quickly to perform necessary clinical studies and inform the public on this important matter.

GİRİŞ

Salvador Dalı'nın 1937 yılında yarattığı uyku (La Sommeil) tablosu, uykunun belki de en vurucu özelliklerinden birini yansıtmaktadır. Amorf ve devasa bir baş figürünün incecik çubuklar üzerinde dengede durduğu bu tablo, uykunun kırılmasını ve bozulması durumunda yaratabileceği tahribatı en güzel şekilde yüzümüze vurmaktadır. Beden veya yaşamla ilgili her türlü faktörün, bu devasa başı dengede tutan incecik çubuklara zarar vermesi mümkün iken, küresel salgın gibi insanın var oluşunu temelden ve her düzlemde tehdit eden bir olgunun çubukların tümünü yerle bir etmeye muktedir olabileceği barizdir. Geçmiş yıllardaki şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve orta doğu solunum sendromu (MERS) gibi daha sınırlı kalmış salgınların dahi global ölçekte insanların uyku kalitesine zarar verdiği bilinmektedir.

Uyku insanın fiziksel, bilişsel ve duygusal iyiliği için hayati önemdedir. Doğru kararlar vermektan tutun, küresel salgının yarattığı ruhsal gerilim ile başa çıkmaya, hatta kişisel koruyucu önlemleri özenle uygulayıp dikkatsizliklerden sakınmaya kadar her şeyin temelinde "gece iyi bir uyku çekmiş olmak" yatmaktadır.

Bunun yanı sıra immün sisteminin sağlıklı çalışması da sağlıklı bir uykuya sıkı sıkıya bağlıdır. İmmün sistemin de kendi içinde homeostatik ve sirkadyen döngüleri bulunmaktadır, bu döngüler uyku ile karşılıklı etkileşim halindedir (1). Örneğin proinflatuvar sitokinlerin çoğu aynı zamanda da somnojeniktir, homeostatik süreçte yer alırlar. Doğal katil hücreler haricindeki immün sistem elemanlarının ise uyku esnasında çok daha aktif olduğu, herhangi bir saldırıya karşı çok daha efektif bir biçimde savunma geliştirebildiği ve T ve B lenfositlerin lenf nodlarına göç ederek edinsel immünitenin sağlandığı düşünülmektedir. Aynı şekilde uykunun kendisi de immün sistemin birçok basamağında düzenleyici etkilere sahiptir. Burada en iyi bilinen araçlar hipotalamo-hipofizer-adrenal aks, sempatik sinir sistemi ve melatonindir. İmmün sistem elemanlarının da kendi sirkadyen ritimlerinin olduğu, hatta çoğu hücrenin *Clock* genleri gibi sirkadyen düzenleyici genleri önemli düzeyde eksprese ettikleri bilinmektedir (2). Bu sirkadyen profilin tedavilerin zamanlamasında da önemli olabileceği düşünülmektedir (3).

Küresel salgın özelinde sirkadyen ritmisitesinin özellikle önem taşıyacağı bir diğer şey ise pulmoner anjiyotensin konverting enzim 2 (ACE2) ekspresyonudur. Pratikte henüz gösterilememiş olmasına karşın, ACE2 ekspresyonunu düzenleyen faktörlerin moleküler sirkadyen saat olan BMAL1 gibi genlerle yakın ilişkide olduğu bilinmektedir (4). ACE2 ve reseptörlerinin SARS-CoV2 enfeksiyonu açısından önemi düşünüldüğünde, bu konunun çalışılmasının ne kadar hayati önem taşıdığı net bir şekilde anlaşılmaktadır.

Uyku yoksunluğu birçok yönden zararlıdır. İmmün sistem özelinden baktığımızda disregüle enflamasyonun ortaya çıkışı, efektif edinsel immünitenin sağlanamaması ve aşı cevabının dahi bozulması öne çıkan sorunlardır. Uyku deprivasyonunun IL-1, IL-6, TNF- α gibi proinflatuvar sitokinlerin düzeylerinde artışa yol açtığını ve dolayısıyla kronik inflamatuvar ve metabolik hastalıkların ortaya çıkışını kolaylaştırdığına dair yayınlar da mevcuttur (5).

Peki bu kadar olağanüstü koşulların uyku ve uyku ilişkili hastalıklar ile etkileşimi neler doğuracaktır? Bu yazıda COVID-19 küresel salgının uyku ve uyku hastalıklarına etkileri ile, uyku hastalıklarının COVID-19 üzerine etkileri tartışılacak ve bu konuda yazılmış olan az sayıdaki literatür gözden geçirilecektir.

KÜRESEL SALGININ UYKU VE UYKU HASTALIKLARINA ETKİLERİ

Küresel salgın dönemi beraberinde uyku sağlığı açısından zararlı olabilecek bir sürü faktörü de getirmiştir. Sirkadyen ritim açısından baktığımızda; karantina önlemleri, sokağa çıkma kısıtlamaları ve kişilerin riskli durumlardan kaçınma çabaları evde geçirilen zamanı artırarak çoğu kişinin sirkadyen ritmin en önemli düzenleyicisi olan doğal ışık maruziyetinin sınırlanmasına yol açmıştır. Sirkadyen ritmin diğer önemli düzenleyicileri olan sosyal ilişkilerimizin kısıtlanması veya şekil değiştirmesi (çevrimiçi platformlar aracılığı ile iletişimin artırılması), yeme-içme zamanlarımızdaki değişiklikler, egzersiz imkanlarının kısıtlanması veya saatlerinin değişmesi ile küresel salgının yarattığı kaygı, korku ve depresyon ile limbik sistem girdilerinin değişmesi de sirkadyen ritmin korunmasını zorlaştırmıştır. Evden çalışma zorunluluğu, boş vaktin artışı ve bilgi alma ihtiyacı ekranların karşısında geçirilen zamanı artırmış olup, özellikle akşam saatlerinde ekranlardan kaynaklanan mavi ışık maruziyeti melatoninin doğal salınımına zarar verebilmektedir. Uyanıklık süresince alıştığımız yaşam biçiminin kökten değişmiş olması dolaylı olarak homeostatik süreci de etkilemektedir. Bütün bunlara ek olarak esnek mesai uygulamaları, alışlagelmiş uyku rutinlerinin bozulmasına, sabah erken kalkma gerekliliğinin ortadan kalkmasına yol açmış, gün içinde şekerleme yapma imkânı da eklenince uyku hijyeninin korunması da zorlaşmıştır. Bunların hepsi bir araya geldiğinde uykunun ve uyku hastalıklarının kötü etkilenmesi kaçınılmaz görünmektedir.

Nitekim küresel salgından etkilenen farklı toplumlarda yapılan çalışmalar tutarlı bir biçimde kişilerin uyku kalitesinin bozulduğuna işaret etmektedir. Hastalar, karantina altına alınmış olgular, hastalıktan etkilenmemiş popülasyon ve hastalıkla savaşan sağlık çalışanlarının tümünde uyku kalitesinin bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6-16).

İnsomniler

İnsomni, uyumak için yeterli fırsat ve uygun ortamın varlığında uykuyu başlatmakta veya sürdürmekte güçlükle, hedeflenenden erken uyanma, yatağa gitmeye direnç veya bakım veren kişinin girişimi olmaksızın uyuyamama ve bundan ötürü gün içinde semptomların olması şeklinde tanımlanmaktadır. Akut stresin, özellikle yatkın olan bireylerde insomni tablolarına yol açabileceği veya altta yatan insomniyi kötüleştirebileceği yaygın bilinen bir gerçektir. Nitekim toplumda herhangi bir dönemde yapılan çalışmalar kronik insomni sıklığının %10 civarında olduğunu göstermekte, her üç kişiden birinde ise geçici insomni yakınmaları görüldüğünü saptamaktadır (17). Küresel salgın sürecinde yapılan çalışmalar ise hem insomni sıklığının arttığını hem de mevcut insomni olgularının kötüleştiğini açıkça ortaya koyar niteliktedir (18-22). Zaten hali hazırda insomni açısından risk teşkil ettiği bilinen kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey ve eşlik eden hastalık gibi faktörlerin yanı sıra, şehirde yaşamak, kendi veya yakınlarının COVID-19 geçirmesi, salgın boyunca yatakta kalış süresinin uzun olması, ekonomik endişeler, yalnızlık, eğitim durumu, seyahat ve sosyal ilişki kısıtlamaları, internette geçirilen vaktin uzun olması ve küresel salgın ile ilişkili anksiyete gibi faktörlerin de insomni riskini artırdığı bildirilmektedir (18,23-25). İleri yaş, iş ilişkili sorunların olmaması, evli olmak veya evde başka insanlarla yaşıyor olmak koruyucu faktörler olarak öne çıkmaktadır (23). İnsomninin her zaman bilinen negatif etkilerinin yanı sıra, salgın döneminde intihar fikri ile ilişkisi de göze çarpmaktadır. İnsomni ciddiyeti ile suicidal ideasyonun şiddeti arasında da korelasyon olduğu bildirilmiştir (26).

Salgınla mücadele veren sağlık personelinin penceresinden bakıldığında, bu popülasyonda insomni ve benzeri tablolara daha da sık rastlandığı ve enfekte olma korkusu, psikososyal destek eksikliği, salgının kontrolü konusundaki belirsizlikler ve hatta kişisel koruyucu ekipman temini hakkındaki endişelerin de bu kişilerde ek risk faktörleri olarak öne çıktığı göze çarpmaktadır (27-29). Özellikle ön

saflarda çalışmanın insomni açısından daha riskli olduğu bildirilmiştir (30). Hatta genel popülasyonda insomni açısından koruyucu olduğu düşünülen evli olmak durumunun, özellikle Çin'in Ningbo bölgesinde çalışan sağlıkçılarda aksine risk teşkil ettiği görülmüştür. Bunun altında muhtemelen kişilerin ailelerinden ayrı kalmaları ve çocuklarının bakımı ile ilgili endişeleri veya ailelerine hastalık bulaştırma korkuları gibi faktörler yatmaktadır (31). Özellikle sağlık çalışanlarının bu dönemde uyku problemlerini önlemek ve uyku sağlıklarını korumalarına yönelik önlemler konusunda hassas davranılmalıdır (32).

Bu dönemde ortaya çıkan veya kötüleşen insomni tablolarının tedavisinde bilişsel davranışçı terapilerin önemi öne çıkmaktadır. Zira bu yöntemlerin tele-tıp aracılığı ile uygulanması oldukça kolaydır, hatta medya, internet ortamı ve kitaplar gibi yöntemlerle dahi hastalara ulaştırılması mümkündür (20,33). Küresel salgın nedeniyle ortaya çıkabilecek kronik insomni tabloları açısından yorum yapmak için ise henüz erkendir. Zira insomninin "kronik" olarak tanımlanabilmesi için 3 aylık süre ile haftada 3 gecedan fazla sıklıkta kişiyi etkiliyor olması gerekir (34). İlerleyen zamanlarda küresel salgından köken alan kronik insomni tablolarını tanımak ve anlamak için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Uykuya İlişkili Solunum Bozuklukları

Uykuya ilişkili solunum bozuklukları konusunda küresel salgının ilk etkisi, bu hastaların tanı ve tedavi süreçlerindeki aksamalar olmuştur. Zira tanısı ancak polisomnografi ile konulabilmekte ve tedavisi de yine polisomnografi eşliğinde titrasyon ile planlanmaktadır. Oysa küresel salgının daha en başında alınan önlemler nedeniyle çoğu uyku laboratuvarı bu dönemde hasta yatıramamış, dolayısıyla bu hastaların tanılarının konulması ve tedavilerinin planlanması gecikmiştir (35). Ambulatuvar ve kısıtlı kanallı polisomnograflar ile otomatik basınç ayarı yapan cihazlar bu dönemde tanı ve tedavi için tercih edilebilecek alternatifler olmakla birlikte, klasik polisomnografi ve titrasyon çalışmalarına kıyasla başarıları düşüktür.

Hali hazırda non-invazif ventilasyon (NIV) cihazlarını kullanmakta olan hastalarla ilgili de birçok spekülasyon ortaya atılmıştır. Her ne kadar hastaların cihaz uyumunun azalabileceğine dair endişeler olmuşsa da, Attias ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışma, aksine cihaz uyumunun arttığını, kişilerin hem hastalık endişesi hem de cihazların potansiyel yararlarını göz önüne alarak tedavilerini daha düzenli uyguladıklarını göstermiştir (36). Ancak NIV cihazları ekspirasyon havasını yüksek volümlerde herhangi bir filtreden geçirmeksizin oda havasına serbest bırakmaktadır, bu sebeple Dünya Sağlık Örgütü tarafından yüksek riskli aerosol üreten cihazlar olarak sınıflandırılmaktadırlar. Bu durum da aynı odayı paylaşan kişilere bulaş ihtimalini şiddetle artırmaktadır. Bu bağlamda küresel salgın süresince sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) cihazı kullanımına ara verilmesini öneren yazarlar olmuştur (37). Oysa aylar, belki de yıllar sürebilecek bu küresel salgın süreci boyunca, bu kadar önemli bir tedaviye ara verilmesinin hastalar açısından oldukça önemli sonuçları olabileceği barizdir. Dolayısıyla evde pozitif basınçlı tedavilerin (PAP cihazları ile) sürdürülmesi, ancak COVID-19 enfeksiyonu veya taşıyıcılık şüphesi olan durumlarda 14 gün kadar ara verilmesi uygun bir tavsiye gibi görünmektedir (38). Zaten enfeksiyonun sebep olduğu nazal konjesyon ve benzeri semptomlar cihazın kullanılmasına engel teşkil edecektir. Eğer evde yüksek riskli kişiler varsa bu kişilerin odalarını PAP cihazı kullanan kişiyle ayırmaları uygun bir tavsiye olabilir. Evde bakımı gereken ve NIV kullanan kişiye bakım vermekle yükümlü kişilerin ise ventilli olmayan FFP2 veya FFP3 grubundan maskeler ve kişisel koruyucu ekipmanlar kullanmaları uygun olacaktır. Zira bu durumda bakım veren kişinin, bakılan kişiye enfeksiyonu bulaştırma ihtimali daha yüksektir (39).

Hastane yatışı gereken olgularda ise, hastanın durumu izin veriyorsa obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) tedavisine ara verilebilir. Ancak ciddi hipoventilasyonu olan veya KOAH/OSAS komorbiditesi

olan olgularda, negatif basınçlı odalarda tahliye ventili olmayan sistemler ve viral filtreler ile ventilasyon desteği sürdürülebilir (38). Maskelerin aerosolizasyon potansiyelleri göz önüne alındığında, en çoktan en aza doğru sıralamaları şu şekildedir: nazal maskeler, oronazal maskeler, tam yüz maskeler ve başlık şeklindeki maskeler (40).

Enfeksiyon sürecinde ortaya çıkabilecek uyku ilişkili solunum hastalıkları ile ilişkili olarak literatürde bilgi bulunmamaktadır. Ancak kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi organ tutulumlarının santral uyku apnesiyle ilişkili olduğu, enfeksiyonun yol açabileceği pulmoner, hava yolu ve santral solunum merkezleri tutulumunun diğer apne sendromlarına yol açabileceği klinisyen tarafından akılda tutulmalıdır. Karantina sürecinde kilo alımı sınırda bir tablonun belirginleşmesine neden olabilir Enfeksiyonu atlatmış hastalarda retitasyon ihtiyacı konusunda da dikkatli olmak gerekir. Enfeksiyonun akciğer kapasitesini, elastikiyetini ve hatta santral sinir sisteminde solunum merkezlerini nasıl ve ne kadar etkilediğinin henüz bilinmediği bu dönemde, enfeksiyon sonrası rutin PAP tedavisi ile OSAS semptomlarından birinin bile tekrar ortaya çıkması durumunda retitasyon akıllıca bir strateji olabilir (Prof. Dr. Derya Karadeniz, yayınlanmamış gözlem).

Santral Kökenli Hipersomniler

2009-2010 yılları arasında yaygın görülen bir H1N1 suşunun özellikle ergenlerde narkolepsiye yol açması çoğu klinisyenin zihninde oldukça canlı bir biçimde yer almaktadır (41). Yine Kleine Levin sendromunda, tetiği çeken etmenin enfeksiyonlar olabileceği düşünülmektedir. Tarihte daha da geriye gittiğimizde halen altta yatan etkenlerin aydınlatılmamış olduğu ensefalita letarjika karşımıza çıkmaktadır. Bu bağlamda şu ana kadar COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili hipersomni tablosu bildirilmemiş olsa da bu konuda dikkatli klinik gözlemlere ve çalışmalarına ihtiyaç olacağı açıktır.

Sirkadyen Ritim Bozuklukları

Küresel salgının yarattığı hayat tarzı değişimlerinin en çok etkisinin olacağı alan, kişilerin sirkadyen ritimleridir. Evde kısıtlı kalmak ve daha geç saatlere kadar uyumak sebebiyle azalan gün içinde doğal ışık maruziyeti, çeşitli faktörler sebebiyle artan ekran kullanımı dolayısıyla geç saatlerde artan mavi ışık maruziyeti, sosyal ilişkilerin kısıtlanması, yemek saatlerindeki değişiklikler, egzersizlerin zamanlamasındaki ve şeklindeki farklılıklar, küresel salgın ve ilişkili hayat olaylarının yarattığı stres ve emosyonel durum ile uyku rutinlerinin ve uyku hijyeninin korunamaması gibi faktörlerin tümü sirkadyen ritmin üzerinde yıkıcı sonuçlar doğurmaktadır (16). Özellikle küresel salgın ile ilgili haberlerin takibi ve sosyal iletişim amaçlı olarak dijital medya araçlarının kullanımının ekran zamanını uzatmada katkısının önemli olduğu düşünülmektedir (14). Bu da uyku kalitesinin azalmasına, uyku periyodunun daha geç saatlere kaymasına ve uykunun zamanlamasına bağlı olarak rölatif insomni/hipersomni tablolarına yol açmaktadır. Sirkadyen biyolojinin böylesine hasara uğraması, özellikle duyarlı bireylerde kardiyometabolik sorunların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir, gebelerde ve fetüste olumsuz etkilere yol açabilir, demanslı bireyler gibi kırılğan popülasyonlarda hastalık tablosunda kötüleşmeye katkıda bulunabilir ve hatta COVID-19 enfeksiyonuna yakalanılması durumunda hastalık prognozunu olumsuz etkileyebilir (4,42-44).

Vardiyalı çalışma düzeni de üzerinde durulması gereken bir başka husustur. Uzun süreli, özellikle de geceyi içine alan vardiyaların enfeksiyonlara yakalanma riskini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu durumun COVID-19 için de benzer şekilde riski artırıyor olabileceği akılda tutulmalı, özellikle de sağlık çalışanlarının vardiyaları planlanırken göz önünde tutulmalıdır (45-47).

Parasomniler

Parasomni tablolarının küresel salgın sürecinden nasıl etkilendiğine dair literatürde henüz veri bulunmamaktadır. Yalnızca posttravmatik stres bozukluğundan mustarip kişilerde bu dönemde kabusların sıklığının arttığı bildirilmektedir (48). Ancak yine de kötü uyku kalitesi, uyku düzeninin bozulması, uzun uyanıklık sürelerini takip eden uyku periyotları, anksiyeteyi gidermek ve uykuyu sağlamak için kullanılacak ilaçların ve alkol tüketiminin duyarlı bireylerde REM ve NonREM parasomni tablolarının ortaya çıkışını kolaylaştırabileceği düşünülmektedir.

Uykuyla İlişkili Hareket Bozuklukları

Uykuyla ilişkili hareket bozukluklarının küresel salgın sürecinden ne şekilde etkileneceğine dair literatürde veri bulunmamaktadır. Ancak sirkadyen değişiklikler nedeniyle semptom başlangıç saatinde ve tedavi cevabında farklılıklar ortaya çıkabilir. Hareketsizlik, artmış stres gibi etmenler semptomların gün içine sarkmasını kolaylaştırabilir. Yine stres ve azalmış uyku kalitesi bruksizm gibi tabloların kötüleşmesine yol açabilir.

UYKU HASTALIKLARININ KÜRESEL SALGINA ETKİLERİ

Hemen hemen tüm uyku hastalıklarının uyku kalitesini bozarak bağışıklık sistemini olumsuz etkileyeceği açıktır. Kötü uykunun COVID-19 prognozunu da olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Bir aktigrafi çalışması, azalmış uyku etkinliği, artmış immobilitate zamanı ve fragmantasyon indeksinin solunum sıkıntısı ve yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (10). Çok çarpıcı olarak, bir başka çalışma da iyi uyuyan hastaların hiçbirinin yoğun bakım ihtiyacı olmazken, uyku kalitesi kötü olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacının görüldüğünü, hastanede kalma sürelerinin daha uzun olduğunu, lenfopeninin de bu olgularda daha uzun sürede düzeldiğini göstermiştir (49). Ancak bu bulguların altta yatan sebep mi yoksa sonuç mu olduğunu ayırt etmek kolay değildir.

En sık görülen uyku ilişkili solunum bozukluğu tablosu olan OSAS'ın COVID-19 enfeksiyonu ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından önemli bir yer tuttuğu açıktır. OSAS birden çok mekanizma aracılığı ile yıkıcı etkilere yol açabilir. Hatta enfeksiyona yakalanma riskini ve hastalık seyrinde yoğun bakım ihtiyacını artırıyor olabileceği de öne sürülmüştür (50-53). Öncelikle uyku kalitesini ve etkinliğini azaltarak, klasik uyku deprivasyonunun immün cevap üzerindeki tüm yıkıcı etkilerini ortaya çıkarabilir. Enfeksiyonla efektif mücadeleyi bozmanın yanı sıra, immünitenin maladaptif yollara sapmasına zemin hazırlayarak hem pulmoner enflamatuvar süreçlerin hem de sitokin fırtınasının ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir (54,55). Bunun yanı sıra OSAS'ın diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi sıkça birlikte görüldüğü bilinen bir gerçektir. Bu tabloların, özellikle de obezitenin hipoksemiye ve sitokin fırtınasına katkıda bulunabileceği ve COVID-19 prognozunu kötüleştirebileceği bilinmektedir (51,55). Daha küçük bir ölçekte baktığımızda ise, obstrüktif uyku apnelerinin sempatik yanıtı uyardığı ve katekolamin boşalmasına yol açtığını görürüz. Hem katekolaminerjik uyarım hem de hipoksemi, dokularda artan oksijen açığına karşılık için sistemik kan basıncı artışına ve taşikardiye yol açar (56,57). Bu durum miyokardı iskemik açıdan savunmasız hale getirir ve aritmilerin ortaya çıkışını kolaylaştırır. Hali hazırda COVID-19 enfeksiyonun da miyokardı etkileyebileceği ve mikrotrombozlarla doku oksijenizasyonunu bozarak oksijen talebini artırdığı göz önüne alındığında bu iki faktörün birleşiminin oldukça yıkıcı sonuçlar doğurması kaçınılmaz olacaktır.

Bir diğer uyku ilişkili solunum bozukluğu olan obezite hipoventilasyon sendromunun da hastalık seyrini kötü etkileyebileceği, solunum desteğine dirençli hiperkapni tablosuna yol açabileceği olgu bazında bildirilmiştir (58).

Tablo 1. Uyku hijyeni önerileri	
<i>Uyku hijyeni önerileri</i>	
Düzenli uyku ve uyanma saatleri	Tatil günlerinde dahi aynı saatte yataktan kalkmak gerekir.
Yeterli uyku süresi	Kişi için yeterli sürenin (en az 7 saat) uyku için ayrılması gerekir.
Uyku gelince yatağa gitmek	Uyku gelmeden yatağa gitmek veya uykusuzluğu kompanse etmek için normalden daha erken saatte yatağa gitmek uyku açısından sakıncalı yaklaşımlardır.
Yatakta uyku ile cebelleşmemek	15-20 dakika içerisinde uykuya dalınamaz ise yatak odasından uzaklaşıp, sakin ve huzur verici işlerle uğraşmak gerekir.
Uyku rutinleri	Her gece uyku öncesi benzer rutinlerin yerine getirilmesi zihni uykuya hazırlayacaktır.
Yatak odasını amacı dışında kullanmamak	Yatak odası yalnızca uyku ve cinsellik amacıyla kullanılmalıdır. Yatak odasında ders çalışmak, TV izlemek gibi aktivitelerden kaçınılmalıdır.
Uygun yatak odası koşulları	Yatak odası sessiz, serin, rahat ve karanlık olmalıdır.
Işık maruziyeti	Gün içinde doğal ışığa maruziyet artırılmalı, akşam saatlerinde parlak ışık ve ekranların ışığına maruz kalmaktan kaçınılmalıdır.
Elektronik cihazların kısıtlanması	Yatmadan en az 30 dakika önce elektronik cihazlar kapatılmalıdır.
Geç saatte yemek yemekten kaçınma	Yatma saatine yakın zamanlarda büyük öğünlerden kaçınılmalıdır. Kişi acıkmışsa sağlıklı ve hafif atıştırmalıklar tercih edilmelidir.
Egzersiz ve sağlıklı beslenme	Gün içinde kısa süreli aerobik egzersizler uyku kalitesine katkıda bulunurken, geç saatlerde yapılan ağır egzersizlerin olumsuz etkileri olacaktır.
Kafein tüketiminin sınırlandırılması	Akşam üzeri ve gece saatlerinde kafein ve benzeri uyarıcıları içeren yiyecek ve içeceklerden kaçınılmalıdır.
Alkol tüketiminin zamanlaması	Alkol uyku kalitesini bozduğu için yatmadan önce alkol alımından kaçınılmalıdır.
Sıvı tüketiminin kısıtlanması	Yatmadan önce yüksek miktarda sıvı alımından kaçınılmalıdır.

DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

Küresel salgın döneminde hem beden hem de zihin sağlığının korunması için iyi uyku esastır. Bunun için atılması gereken adımlardan ilki uyku hijyeni kurallarına her zamankinden daha fazla dikkatle uymaktır. Uyku hijyeni ile ilgili genel esaslar tablo 1’de özetlenmiştir. Avrupa Kognitif Davranışçı Terapi Akademisi bunlara ek olarak her gün 15 dakikalık bir zaman dilimi belirlenerek bu sürenin stresi yaşamaya ve dışı vurmaya ayrılmasını, bu süre dışında da stres ile ilişkili konulardan mümkün olduğunca kaçınmayı, COVID-19 ile ilgili haberleri takip etmeyi sınırlandırmayı, kişilerin sosyal medya araçları ile aile ve sevdikleriyle iletişim kurarak hislerini ve streslerini paylaşmalarını ancak bu paylaşımı mizah ve benzeri yollarla mümkün olduğunca pozitif tutmalarını, bu dönemde uyku-uyanıklık zamanlarını kişinin kendi doğal sirkadyen ritmine uygun saatlerde planlamalarını önermektedir. Çocuklu ailelere ve sağlık çalışanlarına yönelik ayrıntılı önerilerin olduğu kılavuzlar da mevcuttur (32,33,59).

Sonuç olarak, COVID-19 küresel salgını dünyamızın alıştığımız gündüzünü değiştirdiği gibi gecesini de değiştirmiştir. Dolayısıyla sağlık açısından çok büyük önemi olan uykumuzu korumak da küresel salgına karşı tıpkı diğer el yıkama, sosyal mesafe, maske gibi önlemler kadar önemlidir. Bu alanda küresel salgın sürecinde klinik bilimsel çalışmalar kadar halkı bilgilendirmeye yönelik tedbirlerin de hızla alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Asif N, Iqbal R, Nazir CF. Human immune system during sleep. *Am J Clin Exp Immunol.* 2017; 6: 92-6.
2. Labrecque N, Cermakian N. Circadian Clocks in the Immune System. *J Biol Rhythms.* 2015; 30: 277-90.
3. Tamimi F, Abusamak M, Akkanti B, Chen Z, Yoo S-H, Karmouty-Quintana H. The case for chronotherapy in Covid-19-induced acute respiratory distress syndrome. *Br J Pharmacol.* 2020; 171(21): 4845-50.
4. Meira E Cruz M, Miyazawa M, Gozal D. Putative contributions of circadian clock and sleep in the context of SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* 2020 Jun 4. doi: 10.1183/13993003.01023-2020
5. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019; 99: 1325-80.
6. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Med Sci Monit.* 2020 Mar 5. doi: 10.12659/MSM.923549
7. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China. *Med Sci Monit.* 2020 Mar 20. doi: 10.12659/MSM.923921
8. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* 2020; 288: 112954.
9. Zhou Y, Yang Y, Shi T, Song Y, Zhou Y, Zhang Z, et al. Prevalence and Demographic Correlates of Poor Sleep Quality Among Frontline Health Professionals in Liaoning Province, China During the COVID-19 Outbreak. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 520.
10. Vitale JA, Perazzo P, Silingardi M, Biffi M, Banfi G, Negrini F. Is disruption of sleep quality a consequence of severe Covid-19 infection? A case-series examination. *Chronobiol Int.* 2020 Jun 23. doi: 10.1080/07420528.2020.1775241.
11. Badahdah AM, Khamis F, Al Mahyijari N. Sleep quality among health care workers during the COVID-19 pandemic. *J Clin Sleep Med.* 2020; 16(9): 1635.
12. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attina A, Cinelli G, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med.* 2020; 18: 229.
13. Zhao X, Lan M, Li H, Yang J. Perceived stress and sleep quality among the non-diseased general public in China during the 2019 coronavirus disease: a moderated mediation model. *Sleep Med.* 2020 May 21. doi: 10.1016/j.sleep.2020.05.021.
14. Cellini N, Canale N, Mioni G, Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res.* 2020 May 15. doi: 10.1111/jsr.13074
15. Kaparounaki CK, Patsali ME, Mousa D-P V, Papadopoulou EVK, Papadopoulou KKK, Fountoulakis KN. University students' mental health amidst the COVID-19 quarantine in Greece. *Psychiatry Res.* 2020; 290: 113111.
16. Hartley S, Colas des Francs C, Aussert F, Martinot C, Dagneaux S, Londe V, et al. The effects of quarantine for SARS-CoV-2 on sleep: An online survey. *Encephale.* 2020; 46: S53-9.
17. Bassetti CL, Đogaš Z, Peigneux P, European Sleep Research Society. *ESRS European sleep medicine textbook [Internet]. European sleep research society; 2014. 527 p.*
18. Li Y, Qin Q, Sun Q, Sanford LD, Vgontzas AN, Tang X. Insomnia and psychological reactions during the COVID-19 outbreak in China. *J Clin Sleep Med.* 2020; 16(8): 1417-8.
19. Hao F, Tan W, Jiang L, Zhang L, Zhao X, Zou Y, et al. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 100-6.
20. Simpson N, Manber R. Treating Insomnia during the COVID-19 Pandemic: Observations and Perspectives from a Behavioral Sleep Medicine Clinic. *Behav Sleep Med.* 2020; 18: 573-5.

21. Yang L, Yu Z, Xu Y, Liu W, Liu L, Mao H. Mental status of patients with chronic insomnia in China during COVID-19 epidemic. *Int J Soc Psychiatry*. 2020; 66(8): 821-6.
22. Lin L, Wang J, Ou-yang X, Miao Q, Chen R, Liang F, et al. The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status. *Sleep Med*. 2020 Jun 1. doi: 10.1016/j.sleep.2020.05.018.
23. Gualano MR, Lo Moro G, Voglino G, Bert F, Siliquini R. Effects of Covid-19 Lockdown on Mental Health and Sleep Disturbances in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(13): 4779.
24. Kokou-Kpolou CK, Megalakaki O, Laimou D, Kousouri M. Insomnia during COVID-19 pandemic and lockdown: Prevalence, severity, and associated risk factors in French population. *Psychiatry Res*. 2020; 290: 113128.
25. Voitsidis P, Gliatas I, Bairachtari V, Papadopoulou K, Papageorgiou G, Parlapani E, et al. Insomnia during the COVID-19 pandemic in a Greek population. *Psychiatry Res*. 2020; 289: 113076.
26. Killgore WDS, Cloonan SA, Taylor EC, Fernandez F, Grandner MA, Dailey NS. Suicidal ideation during the COVID-19 pandemic: The role of insomnia. *Psychiatry Res*. 2020; 290: 113134.
27. Zhang C, Yang L, Liu S, Ma S, Wang Y, Cai Z, et al. Survey of Insomnia and Related Social Psychological Factors Among Medical Staff Involved in the 2019 Novel Coronavirus Disease Outbreak. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 306.
28. Amerio A, Bianchi D, Santi F, Costantini L, Odone A, Signorelli C, et al. Covid-19 pandemic impact on mental health: a web-based cross-sectional survey on a sample of Italian general practitioners. *Acta Biomed*. 2020; 91: 83-8.
29. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and metaanalysis. *Brain Behav Immun*. 2020; 88: 901-7.
30. Rossi R, Soggi V, Pacitti F, Di Lorenzo G, Di Marco A, Siracusano A, et al. Mental Health Outcomes Among Frontline and Second-Line Health Care Workers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Italy. *JAMA Netw open* 2020 May 28. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10185
31. Li X, Yu H, Bian G, Hu Z, Liu X, Zhou Q, et al. Prevalence, risk factors, and clinical correlates of insomnia in volunteer and at home medical staff during the COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 140-1.
32. Ballesio A, Lombardo C, Lucidi F, Violani C. Caring for the carers: Advice for dealing with sleep problems of hospital staff during the COVID-19 outbreak. *J Sleep Res*. 2020 Jun 8. doi: 10.1111/jsr.13096.
33. Altena E, Baglioni C, Espie CA, Ellis J, Gavriloff D, Holzinger B, et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J Sleep Res*. 2020 Apr 4. doi: 10.1111/jsr.13052
34. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders [Internet]. 3rd ed. Darien I, editor. American Academy of Sleep Medicine; 2014.
35. Grote L, McNicholas WT, Hedner J, ESADA collaborators. Sleep apnoea management in Europe during the COVID-19 pandemic: data from the European Sleep Apnoea Database (ESADA). *Eur Respir J*. 2020 Jun 18. doi: 10.1183/13993003.01323-2020.
36. Attias D, Pepin JL, Pathak A. Impact of COVID-19 lockdown on adherence to continuous positive airway pressure (CPAP) by obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2020 Jul 30. doi: 10.1183/13993003.01607-2020.
37. Barker J, Oyefeso O, Koeckerling D, Mudalige NL, Pan D. COVID-19: community CPAP and NIV should be stopped unless medically necessary to support life. *Thorax*. 2020; 75: 367. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214890.
38. Baker JG, Sovani M. Case for continuing community NIV and CPAP during the COVID-19 epidemic. *Thorax*. 2020; 75: 368. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214913.
39. Bastier P-L, Aisenberg N, Durand F, Lestang P, Abedipour D, Gallet de Santerre O, et al. Treatment of sleep apnea by ENT specialists during the COVID-19 pandemic. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020; 137(4): 319-21.
40. Woo J, Weber G, Nathan N. A COVID-19 Conundrum: Obstructive Sleep Apnea (OSA) and Non-Invasive Ventilation (NIV). *Anesth Analg*. 2020 May 28. doi: 10.1213/ANE.0000000000004998.
41. Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018; 38: 177-86.
42. King AJ, Burke LM, Halson SL, Hawley JA. The Challenge of Maintaining Metabolic Health During a Global Pandemic. *Sports Med*. 2020; 50: 1233-41.

43. Verd S, Beiro S, Fernandez-Bernabeu M, Ponce-Taylor J. Early dinner or “Dinner like a pauper” Evidence, the habitual time of the largest meal of the day - dinner - is predisposing to severe COVID-19 outcome - death. *Chronobiol Int.* 2020; 9: 1-5.
44. Bagci S, Sabir H, Muller A, Reiter RJ. Effects of altered photoperiod due to COVID-19 lockdown on pregnant women and their fetuses. *Chronobiol Int.* 2020; 37(7): 961-73.
45. Belingheri M, Paladino ME, Riva MA. Working schedule, sleep quality and susceptibility to COVID-19 in healthcare workers. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 27. doi: 10.1093/cid/ciaa499.
46. Silva FR da, Guerreiro R de C, Andrade H de A, Stieler E, Silva A, de Mello MT. Does the compromised sleep and circadian disruption of night and shiftworkers make them highly vulnerable to 2019 coronavirus disease (COVID-19)? *Chronobiol Int.* 2020; 37(5): 607-17.
47. Bryson WJ. Circadian rhythm sleep-wake disorders and the COVID-19 pandemic. *J Clin Sleep Med.* 2020; 16(8): 1423.
48. Gupta MA. Spontaneous reporting of onset of disturbing dreams and nightmares related to early life traumatic experiences during the COVID-19 pandemic by patients with posttraumatic stress disorder in remission. *J Clin Sleep Med.* 2020 May 12. doi: 10.5664/jcsm.8562.
49. Zhang J, Xu D, Xie B, Zhang Y, Huang H, Liu H, et al. Poor-sleep is associated with slow recovery from lymphopenia and an increased need for ICU care in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Brain Behav Immun.* 2020; 88: 50-8.
50. Tufik S, Gozal D, Ishikura IA, Pires GN, Andersen ML. Does obstructive sleep apnea lead to increased risk of COVID-19 infection and severity? *J Clin Sleep Med.* 2020; 16(8): 1425-6.
51. Memtsoudis SG, Ivascu NS, Pryor KO, Goldstein PA. Obesity as a risk factor for poor outcome in COVID-19-induced lung injury: the potential role of undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2020; 125(2): e262-e263.
52. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2012-22.
53. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020; 323(16): 1612-4.
54. Salles C, Mascarenhas Barbosa H. COVID-19 and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2020; 16(9): 1647.
55. McSharry D, Malhotra A. Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. *J Clin Sleep Med.* 2020; 16(9): 1645.
56. Di Fusco SA, Pignalberi C, Santini L, Colivicchi F, Santini M. Arrhythmias and sleep apnea: physiopathologic link and clinical implications. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020; 57: 387-97.
57. Scheen AJ. Obesity and risk of severe COVID-19. *Rev Med Suisse.* 2020; 16: 1115-9.
58. Huang J-F, Wang X-B, Zheng KI, Liu W-Y, Chen J-J, George J, et al. Letter to the Editor: Obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. *Metabolism.* 2020; 108: 154249.
59. Crew EC, Baron KG, Grandner MA, levers-Landis CE, McCrae CS, Nadorff MR, et al. The Society of Behavioral Sleep Medicine (SBSM) COVID-19 Task Force: Objectives and Summary Recommendations for Managing Sleep during a Pandemic. *Behav Sleep Med.* 2020; 13: 1-3.

24. BÖLÜM / CHAPTER 24

Pandemi Günlerinde Egzersiz: COVID-19 Sürecinde Fiziksel Aktivite

Exercise in the Time of Pandemic Era: Physical Activity During COVID-19

Fatmanur Yegin¹ , Bülent Bayraktar¹ 

¹Istanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: bulent.bayraktar@istanbul.edu.tr
ORCID: F.Y. 0000-0003-0898-5919; B.B. 0000-0001-8102-4896

ÖZ

COVID-19 küresel salgın sürecinde bireylerin aktiviteleri gönüllü veya zorunlu birtakım kısıtlamalara uğramıştır. Bireyler karantina ve izolasyon önlemlerinin alındığı süreçte günlük rutinlerine devam edememiştir. Bireyler için evde veya normal yaşam tarzlarında olduğundan çok daha kısıtlı bir alanda ve küresel salgın belirsizliği ile hayatlarını devam ettirmek bir yük haline gelmeye başlamıştır. Bu durumun bireylerin hem bedensel hem de psikolojik sağlıklarını etkilediği düşünülmektedir. Düzenli yapılan fiziksel aktivitenin kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi ve insan psikolojisi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu günümüze kadar yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. COVID-19 yayılımını engellemek için önlemlerin alındığı bu süreçte de önerilen fiziksel aktivite seviyesine ulaşmayı hedeflemek önemlidir. Güncel kılavuzlarda haftada 5 gün en az 30 dakika orta yoğunlukta veya haftada 3 gün en az 20 dakika yüksek yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite ile beraber haftada en az 2 gün büyük kas gruplarına yönelik kuvvet egzersizlerinin yapılması önerilmektedir. Günlük yaşamlarımıza uygun ve yeterli fiziksel aktiviteyi ekleyebildiğimizde, fiziksel aktivitenin olumlu etkilerinden faydalanma olasılığımız artmaktadır. Bireylerin günlük hayatlarına fiziksel aktiviteyi katabilmek için elinden gelen çabayı göstermesi hem küresel salgın sürecinde hem de sonrasında görülebilecek kronik hastalıkların önlenmesinde fayda sağlamanın yanı sıra bireylerin psikolojileri üzerinde de olumlu etkiler sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, fiziksel aktivite, küresel salgın

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, individuals' physical activity levels have been restricted. Individuals could not continue their daily routines while quarantine and isolation measurements were in place. With the uncertainty of the pandemic in their houses or in smaller places, it has become a burden for individuals to continue their lives as they used to. This situation has affected both the physical and the mental health of individuals. The benefits of regular physical activity for different systems have been shown in various studies carried out to date. It is also important to try to reach the recommended physical activity levels while precautions against spread of COVID-19 are taken. The current guidelines recommend moderate aerobic and physical ACTIVITY for a minimum of 30 minutes, 5 days a week, or a minimum 20 minutes of vigorous physical activity 3 days a week. Resistance exercises including larger muscle groups are also recommended minimum 2 days a week. Adding adequate and appropriate physical activity to our daily lives will be beneficial in preventing chronic diseases, which has and will continue to be seen during the pandemic era and afterwards, while also having positive effects on individuals' psychological well-being.

Keywords: COVID-19, physical activity, pandemics

EXTENDED ABSTRACT

In this article we intended to examine levels of physical activity and exercise habits during the COVID-19 pandemic, reveal the effects of the pandemic era on the physical and psychological health of individuals, review the positive effects of physical activity on health, provide evidence based recommendations on physical activity and offer example physical activity prescriptions to physicians interested in this topic.

The keywords “physical activity/exercise and COVID-19” were searched within the PubMed database and literature written until August 2020 was reviewed. Current evidence-based physical activity guidelines were also reviewed.

During the COVID-19 pandemic, precautions have been taken, like curfew regulations and temporary shutdowns of some social places like workplaces and schools. Individuals could not continue their daily routines due to quarantine and isolation measures. Organised events like sporting events, concerts or weddings, where many people gathered, were also interrupted. With the uncertainty of the pandemic in their houses or in smaller places, it has become a psychological burden for individuals to continue their lives as they used to. The benefits of regular physical activity on cardiovascular, musculoskeletal system and also human psychology have been shown in various studies carried out to date. The current guidelines recommend moderate aerobic and physical ACTIVITY for a minimum of 30 minutes, 5 days a week, or a minimum 20 minutes of vigorous physical activity 3 days a week. Resistance exercises including larger muscle groups are also recommended a minimum 2 days a week. A lot of different exercises, which can be performed at home with little or no equipment, can be found from written or online resources. Samples of some resistance exercises which can be performed at home and an example program according to current guidelines are also given in this article.

On the other hand, studies using internet usage data and data obtained from smart watches during lockdown have revealed interesting data. During pandemic restrictions, searches on the internet about physical activity increased. Although the number of steps people took daily decreased, there was an increase in the levels of other types of physical activities.

A lack of physical activity has existed as an important risk factor for many years. A lot of research has been conducted on physical inactivity and how a lack of necessary physical activity causes chronic diseases. Adding adequate and appropriate physical activity to our daily lives will be beneficial in preventing chronic diseases, which has and will continue to be seen during the pandemic era and afterwards, while also having positive effects on individuals’ psychological well-being.

GİRİŞ

COVID-19, bir süredir profesyonel ve bireysel hayatların merkezine yerleşmiş durumdadır. Tüm dünya-ya yayılan bu virüsün yarattığı durum nedeniyle 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "küresel salgın (pandemi)" ilan etmiştir (1).

Dünya tarihine bakıldığında bölgesel ve küresel salgınlarla daha önce de karşılaşıldığı görülmektedir. Ancak bugün gelişen teknoloji, artan iletişim ve ulaşım imkanları nedeniyle dünyanın hemen her noktasına yayılma imkanı bulmuş bu virüsün yarattığı etkiyi yine aynı teknoloji ve imkanlarla daha iyi takip edebilme ve yönetebilme potansiyeli insanlığın elinde bulunmaktadır.

Virüsün insandan insana damlacık yoluyla ve hızlı bir şekilde yayılabilmesi, virüse yönelik özgün bir ilacın ve aşının mevcut olmaması, bu küresel salgının yönetiminde hareketlilik kısıtlamalarını, karantina ve sosyal izolasyon önlemlerini gerekli kılmıştır. Bu sebeple, insanların sosyal hayatta toplu halde bir araya gelmelerini gerektiren iş, okul, sosyokültürel etkinlikler, toplu taşıma, spor organizasyonları gibi birçok aktivite ya iptal edilmiş/ertelenmiş ya da mümkün olan en az seviyede temasla devam ettirilmeye çalışılmıştır.

Günlük hayatın rutinlerinde meydana gelen bu sapmanın, insanların fiziksel aktivite düzeylerinde azalmaya ve sedanter geçirdikleri vakitte artışa yol açacağı öngörülmüştür. Yazının devamında fiziksel aktiviteden ve fiziksel aktivite değişikliğinin etkilerinden ve "küresel salgın" sürecinin fiziksel aktivite ve iyilik hali- "well-being" üzerine etkilerinden daha detaylı bahsedilecektir. PUBMED kitaplığında "egzersiz ve COVID-19" ve "fiziksel aktivite ve COVID-19" yazılarak tarama gerçekleştirilmiştir.

FİZİKSEL AKTİVİTE VE İNAKTİVİTE

DSÖ raporuna göre dünya genelinde önde gelen mortalite riskleri sırasıyla yüksek tansiyon, tütün kullanımı ve yüksek kan şekeri olarak verilmiştir ve bunları dördüncü sırada fiziksel inaktivitenin izlediği belirtilmiştir (2). Hekimler, spor bilimciler ve sporla uğraşanlar arasındaki kullanımlarda bile fiziksel aktivite, egzersiz ve spor kavramları birbirleri ile karıştırılabilmekte ve yanlışlıkla birbirleri yerine kullanılabilir. Terminolojideki bu karışıklığı ortadan kaldırmak için bu üç kavram şöyle tanımlanabilir:

Fiziksel aktivite; bazal düzeyin üzerinde enerji harcamayı gerektiren, iskelet kaslarının kasılmasıyla yapılan her türlü bedensel hareketlerdir (3).

Egzersiz; planlı, yapılandırılmış, istemli, fiziksel zindeliğin bir ya da birkaç unsurunu (kardiyovasküler fitness, kas gücü ve dayanıklılığı, esneklik ve vücut kompozisyonu) geliştirmeyi amaçlayan yapılan sürekli fiziksel aktivitelerdir (3).

Spor ise değişebilen teknikler ile değişmeyen, önceden belirlenmiş kurallar çerçevesinde, mutlaka kazanmaya yönelik olarak yapılan, amacı her zaman en üst düzey performansı ortaya koymak olan, bedensel gelişim de sağlayan hareketler bütünüdür ifade etmektedir.

Bu tanımlar göz önünde bulundurulduğunda spor ve egzersizin de bir fiziksel aktivite olduğu görülmektedir.

Fiziksel inaktivitenin bulaşıcı olmayan veya kronik hastalıklar(kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve diyabet gibi) için anahtar bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (4). Bu süreçte fiziksel inaktivite ile birlikte gelişen kilo alımı ve obezite de birçok hastalık için risk faktörü olarak gözlenmektedir (2). İnsanların evden kısa bir yürüyüş için bile çıkamamaları nedeniyle artan fiziksel inaktivite istenmeyen metabolik

etkiler doğurabilmekte ve bu etkiler diyabet, kanser, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık gibi ciddi, yaşam kalitesini bozan ve yaşam süresini kısaltan birçok hastalığa yakalanma riskini artırmaktadır (5,6).

Yapılan çalışmalara göre düzenli fiziksel aktivite;

- Antiaterojenik (kan basıncı düşüşü, HDL artışı, LDL azalışı, insülin duyarlılığında artış), antitrombotik (fibrinolitik sistem ve trombosit aktivasyonunun düzenlenmesi), antiiskemik, antiaritmik, endotelial fonksiyonlarını iyileştirici (NO ve endotelial progenitor hücre salınımını artırarak), otonomik fonksiyonları düzenleyici etkilere sahiptir (7).
- Hipertansiyonun kontrolünde anti-hipertansif ilaçlar gibi kullanılmaktadır ve egzersiz sonlandırıldıktan bir süre sonra daha anti-hipertansif etki devam etmektedir (8).
- İnterkostal kaslar ve diyafram gibi solunum kaslarının kuvvetlenmesini sağlar. Akciğer fonksiyonlarını geliştirir ve alveollerden gaz alışverişi üzerine olumlu etkiler oluşturur (9).
- Astım ve KOAH gibi kronik havayolu hastalıkları olan kişilerde semptomların azalmasına yardımcı olarak yaşam kalitesini artırır (10).
- Testosteron seviyesini arttırarak, yağsız vücut kitlesini azaltır, kilo kontrolünde yardımcı olur ve sağlıklı bir cinsel yaşam için uygun ortamı oluşturur (11).
- Kemik mineral yoğunluğunu arttırarak osteoporozu karşı korur, osteoporotik hastalarda kemik yapımını arttırarak osteoporozun ilerlemesini azaltır (12,13).
- İmmunglobulinler, antiinflamatuvar sitokinler, nötrofiller, NK (doğal katil) hücreler, sitotoksik T hücreleri, immatür B hücreleri ve doku makrofajları gibi bağışıklık sistemi elemanları ile ortaya çıkan antipatojen, antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerle, patojenlere, yüksek inflamasyona ve oksidatif stres ile karakterize kronik hastalıklar üzerine (obezite, ateroskleroz, bazı kanserler, tip 2 diyabet) olumlu etkileri vardır (14).
- Antiinflamatuvar, anti oksidan etkiler ve bağ doku sentezi arttırması hem cilt güzelliğine katkı sağlar hem de yaşlanma karşıtı etkileri vardır (15).
- Kardiyovasküler hastalıkların (hipertansiyon, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı gibi) gelişme riskini azaltır (16).
- Kaslar aracılığıyla stabiliteyi artırır ve düşmelerin önüne geçer; böylelikle denge kaybı ve düşmeye bağlı yaralanmaların azaltılmasında oldukça etkindir (17).

Hareketsiz kalmak kas iskelet sistemi için birtakım olumsuzluklara sebep olmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite yapanlarda, hayatını fiziksel olarak inaktif sürdürenlere göre uzun dönemde kas iskelet sistemi ile ilgili kronik şikayet yaşama olasılığı daha düşük bulunmuştur (18,19). Dinlenme; akut yaralanmalarda önerilen bir yaklaşım olsa da kronik şikayetlerde uzun süreli fiziksel inaktivite kas-iskelet sistemi şikayetlerinin artmasına neden olabilmektedir. Bu duruma fiziksel aktivitenin ağrının işlenmesi ve ağrı inhibisyonu üzerindeki düzenleyici etkilerinin neden olduğu düşünülmektedir (20). Spor hekimliği polikliniklerimize, kronik kas-iskelet sistemi şikayetleri ile başvuran hastalar arasında biz de bu eğilimi gözlemlemekteyiz. Bu hastaların anamnezlerinde küresel salgın döneminde hareketsiz geçirilen zamanlarla birlikte daha da kötüleşen ağrı hikayesi dikkati çekmektedir.

Sadece kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi değil, diğer sistemler de fiziksel inaktiviteden etkilenmektedir. Güçlü bir silahı kaybetmenin sonucu olarak insanların normal fiziksel aktivite düzeylerini devam ettirememeleri kaygı, depresyon ve endişe seviyelerini artırmaktadır. Küresel salgın sürecinin bilinmezliği ile de birleşince insan psikolojisi bu durumdan olumsuz etkilenmekte; normal fiziksel aktivite seviyelerinin azalması bile insanların uyku düzeninde bozulmalara, depresyon, endişe ve

stres düzeylerinde artış yaşanmasına sebep olmaktadır. Fiziksel aktivitenin psikolojik ve bilişsel parametrelerde iyileşme sağladığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (21).

Düzenli fiziksel aktivite;

- Hafif ve orta depresyonun tedavisinde kullanılmaktadır (21,22).
- Ruh hali (mood) üzerinde fiziksel aktivitenin olumlu etkileri vardır (23).
- Kaliteli ve yeterli uyku için uygun altyapının oluşmasını sağlar (24).
- Anksiyete düzeyinin azalmasında ve depresyondan korunmada oldukça yararlıdır (25).
- Sigara bırakmaya çalışan ve anksiyete duyarlılığı yüksek kişilerde, sigara bırakma başarısını artırmak için egzersiz kullanılabilir (26).
- Bilişsel olarak konsantrasyon, görsel dikkat ve yürütücü işlev üzerinde olumlu etkileri mevcuttur (27,28).
- Her yaş kategorisinde ders ve akademik performansta artış sağlar (29).

DSÖ tarafından küresel salgın ilan edildiği tarihlerde yayınlanan bir derlemede salgının insan üzerine psikolojik etkilerini araştıran 24 çalışma incelenmiş ve karantina dönemindeki stres oluşturan faktörler; karantinanın süresi, enfeksiyon korkusu, yılgınlık ve sıkılma, yetersiz malzeme ve yetersiz bilgi olarak belirlenmiştir. Karantina dönemi sonrası stres oluşturan faktörler ise maddi kaygılar ve stigma (hastalığı geçiren ve karantinaya alınan kişilerin toplum tarafından damgalanması) olarak saptanmıştır (30). Yukarıda anlatılan faydalar göz önünde bulundurulduğunda küresel salgın dönemlerinde insanlara stres oluşturan faktörlerin neredeyse tamamıyla baş etmede fiziksel aktivitenin faydalı olacağı öngörülmektedir.

Küresel salgın dönemi kısıtlamalarının kaldırılmaya başladığı dönemde yapılan müsabakalarda yaralanan sporcu sayısı ve yaralanmaların şiddetindeki artış dikkati çekmektedir. Bunun nedenlerinden biri olarak rutin idmanların bu dönemde yapılamaması gösterilmektedir. Profesyonel sporcularda da bireysel veya takımla beraber yapılan antrenman programları sayı ve kalite olarak değişmek zorunda kalmıştır. Programlardaki bu değişimin yapılan antrenman sayısında veya yoğunluğunda azalma şeklinde olduğu öngörülmektedir. Bu durumun olumsuz etkilerinin, sporcuların bu dönem sonrasında çıkacakları ilk müsabakalarda daha belirgin olması beklenmektedir. Çünkü spora özgü yapılan antrenman; denge, propriyosepsiyon duyusunun, beden-zihin koordinasyonunun ve çevikliğin geliştirilmesini sağlamaktadır. Takımla yapılan sporlarda takımla beraber yapılan antrenmanlar hem takım içi iletişimi iyileştirme hem de takımın oyun kurabilme becerilerini kuvvetlendirme amacı taşımaktadır. Spor karşılaşmaları öncesi hazırlık döneminde yapılan antrenmanlar hem maçlardaki performansın artırılmasında hem de karşılaşılacak yaralanmalardan korunmada sporculara yardımcı olmaktadır. Bu antrenmanlarda aynı zamanda kondisyonun artırılması ile oyuncuların daha uzun süre yorulmadan oynayabilme becerileri artırılmaktadır. Yorgunluk yaralanmaya yakınlık yaratan önemli faktörlerden biridir (31).

Sporcular antrenmanların olağan seyrinde devam ettiği bir dönemde olsaydı; küresel salgın sonrası karşılaşmalarda görülen yaralanmaların meydana gelme olasılığı azalır mıydı? Yaralanmış sporcuların kondisyonu, çevikliği, beden-zihin koordinasyonlarının optimal olacağı göz önünde bulundurulduğunda, oyuncular belki de yaralanma pozisyonlarından çevik bir hareketle kaçabilecek veya pozisyonları daha hafif bir yaralanma ile atlabileceklerdi. Spora özgü antrenmanın önemi düşünüldüğünde bu senaryoların olasılığı artmaktadır (31).

Milattan önce 400'lü yıllarda yaşamış ve tıbbın babası olarak anılan Hipokrat "Hastalığın en güzel ilacı, o hastalıktan korunmanın çarelerini öğrenmektir." demiştir. Günümüzde birçok kronik hastalığa yol açtığı bilinen fiziksel inaktivitenin çaresi ise daha hareketli bir yaşam tarzı benimsemektir. Yapılan birçok çalışma sonucunda düzenli yapılan fiziksel aktivitenin yukarıda saydığımız faydalarının yanında birçok hastalık ve tıbbi durumdan korunmada etkili olduğu gösterilmiştir (32).

PANDEMİ DÖNEMİNDE FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİ DÜŞTÜ MÜ?

Küresel salgın sürecinde fiziksel aktivite düzeyleri nasıl değişti? İnsanların rutin hayatlarından uzaklaşması, yapılan günlük yürüyüşlerin azalması, internette ve dolayısıyla çoğunlukla sedanter geçirilen vaktin artması insanların büyük bir çoğunluğu için yaptıkları fiziksel aktivitenin azalmış olacağını aklı getirmektedir. 2020 Haziran sonunda yayınlanan bir makalede büyük veri setleri araştırılmış, bu dönemin insanları daha hareketli kılmış olabileceği öne sürülmüştür (33). Bunun için internette en çok aranan kelimeler önceki dönemlerle karşılaştırılmış ve akıllı saat kullanıcılarından gelen veriler toplanmaya çalışılmıştır. Anket gibi klasik epidemiyoloji çalışmalarından farklı olsa da internet veya akıllı saat kullanımı gibi yeni yöntemlerle toplum seviyesinde daha hızlı, daha az çelişkili ve daha güncel bilgilere ulaşılmıştır. Avrupa, Amerika ve İngiltere'den gelen sonuçlara göre "egzersiz ve fiziksel aktivite" ile ilgili internet aramalarda anlamlı bir artış saptamışlardır. Fiziksel aktiviteye olan ilginin arttığını göstermesine karşın bu veriler küresel salgın sürecinde sedanter davranışların azalıp azalmadığının kesin bilgisini bize vermemektedir. Akıllı saat kullanıcılarından elde edilen veriler ise insanların günlük attıkları adım sayılarının azaldığını fakat evde yapılan egzersizlerin artmış olabileceğini göstermektedir (34).



Resim 1.

Eğitilmiş toplumlarda yapılan bu çalışmada insanların azalmış fiziksel aktivite düzeyleri ile ilgili farkındalığının arttığı bulunmuştur. Önümüzde yapılacak çalışmalarla da bu dönemde ülkemizdeki fiziksel aktivite düzeyinin nasıl değiştiğinin aydınlatılması üzerine yapılabilir.

NE KADAR EGZERSİZ YAPMALIYIZ?

18-65 yaş arası her sağlıklı bireye haftada 5 gün en az 30 dakika orta yoğunlukta veya haftada 3 gün en az 20 dakika yüksek yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite yapması önerilmektedir. Aerobik egzersizlere örnek olarak yürüyüş, koşu, bisiklet, yüzme vb. gibi kalp hızını artıran egzersizler verilebilir. Egzersiz yoğunluğunun hesaplanması için maksimum kalp hızı hesaplama veya konuşma testi kullanılabilir. "220-yaş=maksimum kalp hızı" formülüne göre hesaplanan maksimum kalp hızının % 55-70'i ile veya konuşma testine göre "konuşabildiğiniz ama şarkı söyleyemediğiniz" yoğunlukta egzersiz orta şiddette kabul edilir. Maksimum kalp hızının %70-90'ı ile veya "konuşamadığınız ve şarkı söyleyemediğiniz" yoğunlukta yapılan egzersiz ise yüksek yoğunlukta egzersiz olarak adlandırılır.

Aerobik egzersizler, yeni başlayanlar için öğünlerden önce 10 dk yürüyüş yapılması gibi önerilerle desteklenebilir. 10 dakikalık kısa süreler halinde yapılan bir aerobik aktivitenin, örneğin yürüyüşün, egzersizin faydalı etkilerinin ortaya çıkması için yeterli olduğu bulunmuştur. Ayrıca haftada en az 2 gün her bir kas grubuna yönelik özel kuvvet ve dayanıklılık egzersizleri yapılmalıdır. Turunkopelvik (core bölgesi) bölge (**Resim 2: A,B,C,D,E,F**), alt ekstremité (**Resim 3: A,B,C**) ve üst ekstremité (**Resim 4:A,B,C,D,E**) ile ilgili örnek egzersizler verilmiştir. Bunlara ek olarak denge ve esneklik (**Resim 5: A,B,-C,D,E,F**) ile ilgili hareketlerin de programa dahil edilmesi önerilmektedir. Örnek haftalık bir program için **Tablo 1'e** bakınız. Sağlığa olan olumlu etkiyi arttırmak için ilerleyen dönemlerde egzersiz süresinin ve yoğunluğunun artırılması tavsiye edilmektedir (35).



Resim 2A. Çapraz kol çapraz bacak kaldırma



Resim 2B. Masa pozisyonunda bekleme



Resim 2C. Plank



Resim 2D. Side plank



Resim 2E. Köprü kurma



Resim 2F. Tek bacak köprü kurma



Resim 3A. Tek ayak üzerinde yükselme



Resim 3B. Öne adımlama



Resim 3C. Tek bacak squat



Resim 4A. Süpermen



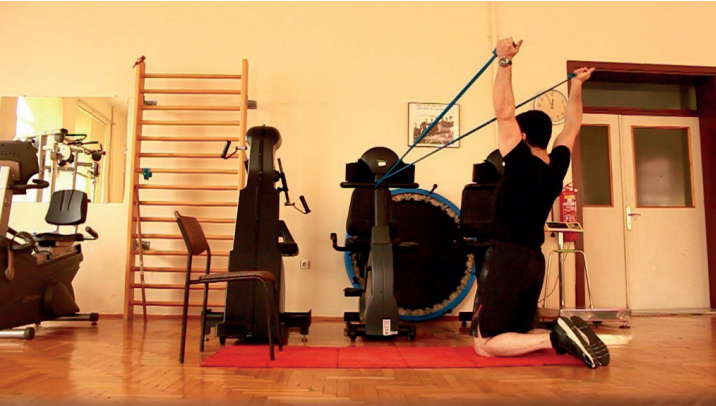
Resim 4B. W-hareketi



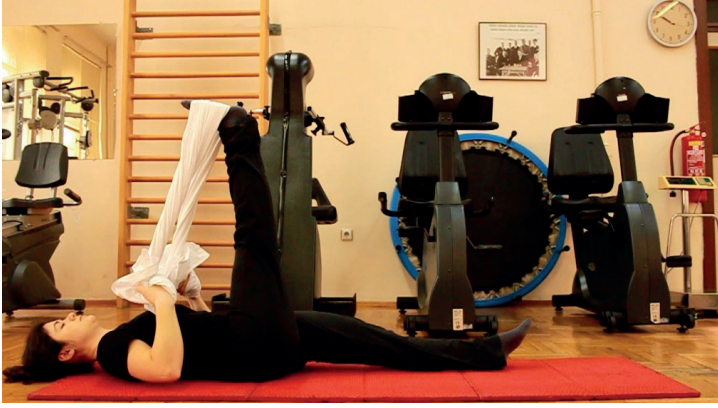
Resim 4C. Şınav



Resim 4D. Low row



Resim 4E. Alt trapez



Resim 5A. Hamstring germe



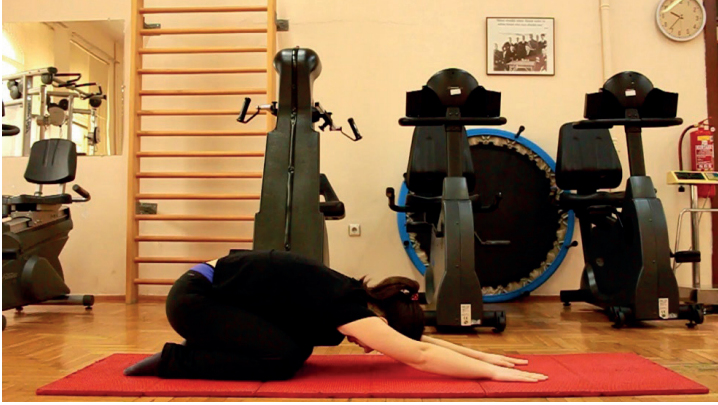
Resim 5B. Quadriseps germe



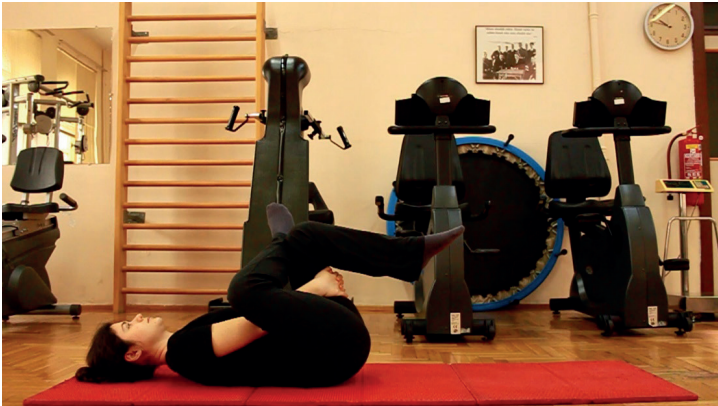
Resim 5C. Kedi deve (kedi)



Resim 5D. Kedi deve (deve)



Resim 5E. Öne eğilme



Resim 5F. Priformis germe

Tablo 1.							
Günler	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
Aerobik	20 dk yüksek 30 dk orta	30 dk orta	20 dk yüksek	30 dk orta	20 dk yüksek 30 dk orta		30 dk orta
Kuvvet ve Dayanıklılık			Karın ve üst ekstremite için 6-8 farklı hareket			Karın ve üst ekstremite için 6-8 farklı hareket	
Denge ve esneklik		2-3 hareket 15 dk			2-3 hareket 15 dk		

Fiziksel aktivite hayatımıza dahil etmemiz gereken bir parça olmalıdır. Birçok doktor egzersizi nasıl reçete edebileceklerini bilmedikleri için hastalarına egzersiz tavsiyesinde bulunmaktan çekinmektedir (36). Egzersiz reçetelendirme için FITT (frequency: sıklık, intensity: yoğunluk, time: süre, type: egzersiz tipi) prensibi kullanılabilir. Fiziksel aktivitenin sürdürülebilirliği için aktiviteden alınan keyif miktarının ölçülmesi önerilmiştir (37).

Egzersiz reçetelenmesinde herkese uygun tek bir egzersiz çeşidi yoktur. Bireyler sosyal bilişlerine, kişilik özelliklerine, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerine göre yapabileceği egzersizler konusunda bilgilendirilmeli, egzersiz reçetesi bireyin de süreçte aktif katılımı sağlanarak planlanmalıdır. Egzersiz reçetelendirmesinde davranışçı bir modeli benimsemek, hastaların fiziksel aktiviteye uyumunu artırabilir (37).

SONUÇ

İnsanlar başlarına ne geleceğini seçemiyorlar. Şu anda hayatta olan insanların daha önce karşılaşmadıkları büyüklükte bir sorunu insanlık olarak tecrübe etmekteyiz. Sahip olduğumuz bilimsel bilgiye ve teknolojiye rağmen önümüzdeki günlerin ne getireceği ile ilgili tartışılmaz öngörüler ortaya koymak mümkün olmamaktadır. Bu belirsizlik içinde yaşamak insanlar ve toplumlar için hiç de kolay olmamaktadır.

Küresel salgın öncesi yaşamlarımıza dönmek mümkün mü? Mümkünse ne zaman mümkün olur? Bu sorular bilinmezliğini sürdürmeye devam ederken bu süreçte daha aktif ve sağlıklı bir yaşam için adımlar atmak; beklenmedik olaylar karşısında emeğimizi, enerjimizi ve zamanımızı öncelikli değiştirebileceğimiz noktalar üzerine odaklamak yapabileceğimiz en iyi çözüm olacaktır.

Bir yandan küresel salgın öncesi bizi mutlu ettiğini düşündüğümüz yaşam dönemine dönebilmeye ilgili çalışma ve planlamalar yapılırken diğer yandan küresel salgınla birlikte hayatımıza giren yeniliklerin olumlu olanlarının hayat yolculuğumuzda bizimle beraber kalmasını temin etmek uygun olacaktır. Küresel salgın sürecinde virüsle olabildiğince geç karşılaşmaya yönelik tedbirlerimizi alırken vücut ve ruh sağlığımız için en etkin enstrümanlardan biri olan düzenli egzersiz ve artmış fiziksel aktivite düzeyi uygulamalarını hayat düzenimize oturtmak kendimiz ve geleceğimiz için yapacağımız en önemli değişiklik ve yatırım olacaktır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. World Health Organization. Timeline of WHO's response to COVID-19. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>.
2. World Health Organization. Global health risks : mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization. 2009. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>
3. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. 2010. Available from: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/global-PA-recs-2010.pdf>.
4. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2011; 2(2): 1143-211.
5. Lippi G, Sanchis-Gomar F. An estimation of the worldwide epidemiologic burden of physical inactivity-related ischemic heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020; 34(1): 133-7.
6. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Physical inactivity and cardiovascular disease at the time of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(9): 906-8.
7. Alves AJ, Viana JL, Cavalcante SL, Oliveira NL, Duarte JA, Mota J, et al. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World J Cardiol*. 2016; 8(10): 575-83.
8. Boutcher Y, Boutcher S. Exercise intensity and hypertension: what's new? *J Hum Hypertens*. 2017; 31(3): 157-64.
9. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(12): 969-79.
10. Sağlam M, Deniz İ, Yağlı NV, Arıkan H, Kütükcü EÇ, Karakaya G, et al. Erişkin astimli bireylerde fiziksel aktivite düzeyi ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Spor Bilimleri Dergisi*. 2014; 25(3): 132-41.
11. He Z, Rankinen T, Leon AS, Skinner JS, Tchernof A, Bouchard C. Plasma steroids, body composition, and fat distribution: effects of age, sex, and exercise training. *Int J Obes (Lond)*. 2018; 42(7): 1366-77.
12. Zhao R, Zhao M, Xu Z. The effects of differing resistance training modes on the preservation of bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2015; 26(5): 1605-18.
13. Benedetti MG, Furlini G, Zati A, Letizia Mauro G. The effectiveness of physical exercise on bone density in osteoporotic patients. *BioMed Research International*. 2018; 2018: 1-10. <https://doi.org/10.1155/2018/4840531>
14. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci*. 2019; 8(3): 201-17.
15. Tew GA, Saxton J, Hodges G. Exercise training and the control of skin blood flow in older adults. *J Nutr Health Aging*. 2012; 16(3): 237-41.
16. Paterick TE, Fletcher GF. Endothelial function and cardiovascular prevention: role of blood lipids, exercise, and other risk factors. *Cardiol Rev*. 2001; 9(5): 282-6.
17. Sherrington C, Michaleff ZA, Fairhall N, Paul SS, Tiedemann A, Whitney J, et al. Exercise to prevent falls in older adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2017; 51(24): 1750-8.
18. Holth HS, Werpen HKB, Zwart J-A, Hagen K. Physical inactivity is associated with chronic musculoskeletal complaints 11 years later: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008; 9(1): 159. doi: 10.1186/1471-2474-9-159
19. Landmark T, Romundstad P, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Associations between recreational exercise and chronic pain in the general population: evidence from the HUNT 3 study. *Pain*. 2011; 152(10): 2241-7.
20. Law LF, Sluka KA. How does physical activity modulate pain? *Pain*. 2017; 158(3): 369.
21. Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, Hovland A. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016; 202: 67-86.
22. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res*. 2016; 77: 42-51.
23. Oberste M, Medele M, Javelle F, Lioba Wunram H, Walter D, Bloch W, et al. Physical Activity for the Treatment of Adolescent Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2020; 11: 185. doi: 10.3389/fphys.2020.00185
24. Kredlow MA, Capozzoli MC, Hearon BA, Calkins AW, Otto MW. The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. *J Behav Med*. 2015; 38(3): 427-49.

25. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Psychiatry*. 2018; 175(7): 631-48.
26. Smits JA, Zvolensky MJ, Davis ML, Rosenfield D, Marcus BH, Church TS, et al. The efficacy of vigorous-intensity exercise as an aid to smoking cessation in adults with high anxiety sensitivity: A randomized controlled trial. *Psychosom Med*. 2016; 78(3): 354.
27. Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pinilla F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 80: 443-56.
28. Northey JM, Cherbuin N, Pampa KL, Smee DJ, Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018; 52(3): 154-60.
29. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(1): 58-65.
30. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395: 912-20.
31. Gabbett TJ. The training-injury prevention paradox: should athletes be training smarter and harder? *Br J Sports Med*. 2016; 50(5): 273-80.
32. Warburton DE, Bredin SS. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32(5): 541-56.
33. Ding D, del Pozo Cruz B, Green MA, Bauman AE. Is the COVID-19 lockdown nudging people to be more active: a big data analysis. *British Journal of Sports Medicine*. 2020; 54: 1183-4.
34. Stables J. Garmin data reveals how the world is working out during the lockdown. *Garmin Wearable Tech News*. 2020. Available from: <https://www.wearable.com/garmin/garmin-data-lockdown-7940>
35. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(7): 1334-59.
36. Andersen RE, Blair SN, Cheskin LJ, Bartlett SJ. Encouraging patients to become more physically active: the physician's role. *Ann Intern Med*. 1997; 127(5): 395-400.
37. Burnet K, Kelsch E, Zieff G, Moore JB, Stoner L. How fitting is F.I.T.T.? A perspective on a transition from the sole use of frequency, intensity, time, and type in exercise prescription. *Physiol Behav*. 2019; 199: 33-4.

25. BÖLÜM / CHAPTER 25

Chemosensory Involvement of SARS-CoV-2

SARS-CoV-2'de Kemosensöryel Etkilenme

Nurcan Orhan¹ , Gökçer Eskikurt² , Tuğba Hacıosmanoğlu¹ , İbrahim Sayın³ 

¹Department of Neuroscience, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

²Department of Physiology, Istinie University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

³Clinics of Otorhinolaryngology, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Hospital of Education and Research, Istanbul, Turkey

e-mail: norhan@istanbul.edu.tr

ORCID: N.O. 0000-0001-7721-8743; G.E. 0000-0003-4898-8639; T.H. 0000-0003-2867-0623; İ.S. 0000-0003-3388-7835

ABSTRACT

The current SARS-CoV-2 pandemic differs from other respiratory tract infections with its high chemosensory involvement. Reported series that used objective and subjective chemosensory assessment methods proved that taste and smell impairment showed different clinical courses with high incidence. Taste and smell impairment is now regarded as one of the main screening symptoms for SARS-CoV-2 by both the Centers for Disease Control and Prevention and the World Health Organization. Experimental studies which aim to understand the underlying mechanisms have just begun. The interaction between SARS-CoV-2 and tissues are mostly based on tissues angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane serine protease (TMPRSS2) expression. For now, the available data has shown that chemosensory involvement is a result of non-neural type cell involvement such as stem cells, support cells, epithelial cells, etc. The olfactory epithelium is not likely to serve as a route for central dissemination. Although long-term results are missing, reported clinical studies indicated that chemosensory involvement tends to resolve early and spontaneously. Besides, no specific treatment option exist for COVID-19 related chemosensory involvement. Understanding the chemosensory involvement in SARS-CoV-2 might be useful to illuminate the virus dynamics, develop targeted treatments and might allow early detection and asymptomatic case detection.

Keywords: COVID-19, chemosensory, taste, smell, ACE2

ÖZ

Mevcut SARS-CoV-2 küresel salgını, diğer gribal enfeksiyonlardan, yüksek kemosensöryel tutulum ile klinik olarak farklılık göstermektedir. Bugüne kadar COVID-19 seyri sırasında ortaya çıkan kemosensöryel etkilenme üzerine objektif ve subjektif yöntemlerle yapılan çalışmalar tat ve koku etkilenmesinin değişken klinik seyir gösterdiğini ve yüksek bir insidansa sahip olduğunu ortaya koymuştur. Tat ve koku bozukluğu şimdilerde hem Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri hem de Dünya Sağlık Örgütü tarafından SARS-CoV-2 için ana tarama semptomlarından biri olarak kabul edilmektedir. Altta yatan mekanizmaları anlamaya yönelik deneysel çalışmalara yeni başlanmıştır. SARS-CoV-2 ve dokular arasındaki etkileşim, çoğunlukla anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) ve transmembran proteaz serin-2 (TMPRSS2) ekspresyonuna dayanmaktadır. Şu anda mevcut veriler, oluşan kemosensöryel etkilenmenin nöral tutulumdan çok; kök hücreler, destek hücreleri, epitel hücreleri gibi nöral olmayan hücre yapılarının tutulumunun bir sonucu olduğunu göstermektedir. Koku alma epitelinin merkezi yayılım için bir yol olmadığı düşünülmektedir. Uzun dönem çalışmalar henüz mevcut olmasa da oluşan kemosensöryel etkilenmenin erken ve kendiliğinden düzeldiği görülmektedir. Ayrıca henüz COVID-19 seyrinde oluşan kemosensöryel etkilenme için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. SARS-CoV-2 seyrinde oluşan kemosensöryel tutulumun anlaşılmasında, virüs dinamiklerini anlamada, hedefe yönelik tedaviler geliştirmede, erken teşhis ve asemptomatik vakaların tespitinde yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, kemosensöryel, tat, koku, ACE2

INTRODUCTION

A new form of coronavirus disease, **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**, started to be seen in December. According to the Coronavirus Study Group (CSG) of the International Committee, the virus responsible for COVID-19 is named Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-like Coronavirus (SARS-CoV-2) (1). Before SARS-CoV-2, other human pathogens of the coronavirus family included HCoV-229E, HCoV-NL63, MERS-CoV, and SARS-CoV. These viruses can all cause respiratory infections in the human race (2).

The clinical course of SARS-CoV-2 is highly variable, starting from asymptomatic carriage to fatal disease. Initial screening symptoms include shortness of breath, fever, and cough, however, in time, many other symptoms were added to the screening lists (1). Among these symptomatology, taste and smell impairment were reported to be higher in COVID-19 than in usual upper respiratory tract infections (URTI) or other coronavirus infections.

Chemosensory involvement is a well-known feature of URTI. Previously, in more than 200 URTI cases infected with influenza/parainfluenza virus, rhinovirus, respiratory syncytial virus, adenovirus, coxsackievirus, poliovirus, enterovirus, and herpesvirus were reported as possible causes of post-viral olfactory impairment (3). The present SARS-CoV-2 differs from known URTI infections with its high chemosensory involvement, in which smell and taste functions are affected early and commonly. The reported incidence of chemosensory involvement in a series may be as high as 98% (4). In an aggregate analysis regarding the published studies, the mean incidence of smell and taste impairment was reported as 49.6% and 47.9%, respectively. This frequent chemosensory involvement rapidly attracts our attention. In previous months, a large number of articles were published on the topic (6). In contrast to clinical studies, the exact mechanism related to chemosensory involvement is reported less rarely. This report presents experimental and clinical data regarding the SARS-CoV-2 related chemosensory involvement.

BRIEF SUMMARY OF CLINICAL PRESENTATION

Soon after the pandemic started, the frequent chemosensory involvement was reported as an anecdotal report. After these reports, American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery (AAO-HNS) released the anosmia reporting tool to collect data from all around the globe (6). An initial questionnaire-based clinical study supported the anecdotal evidence. More recent studies verified a high chemosensory involvement with clinical studies that published the objective testing results. The results of the initial observational studies indicated that this frequent chemosensory involvement tends to resolve early and spontaneously. Post-viral smell impairment was reported between 20–40% (7). However, this percentage is still not known for SARS-CoV-2 because of the missing long term follow up studies. As a result of accumulating literature, the smell and taste impairment was started to be used as a screening tool for SARS-CoV-2. Two previous comparative clinical studies between SARS-CoV-2 verified with real time polymerase chain reaction (RT-PCR) subjects and SARS-CoV-2 negative ones indicated that subjects with smell and taste impairment were 7 to 10 times more likely to have a SARS-CoV-2 infection (6,8).

Smell and taste impairment in SARS-CoV-2 have different courses. The smell and taste symptoms can be seen as initial symptoms or may occur in the course of the disease. Mostly, smell and taste impairments were presented together, however, they can be seen as isolated taste and smell impairment. The type of smell and taste impairment may vary from hyposmia to anosmia and hypogeusia to

ageusia. Besides quantitative changes in smell and taste functions, the acuity subject may experience parosmia and parageusia (6). Understanding the chemosensory involvement in SARS-CoV-2 might be useful to understand the virus dynamics, develop targeted treatments and might allow early detection and asymptomatic case detection (9).

MECHANISM

It is generally reported that URTI-related smell and taste impairment was a conductive type which means that it is mostly the result of nasal blockage (9). However, subjects with SARS-CoV-2 did not extensively experience nasal discharge or obstruction when compared with other known URTI causes. Chemosensory involvement mostly occurs in the absence of nasal symptoms. An aggregate analysis indicated that runny nose/rhinorrhea/rhinitis and nasal congestion/obstruction/blockage incidences were significantly higher in other coronaviruses compared with SARS-CoV-2 (5). Chemosensory involvement in SARS-CoV-2 has a different mechanism instead of a nasal blockage (10). The taste and smell impairment can also occur as the first sign of the disease. This leads to the idea that the direct involvement of the olfactory area is more likely to be the underlying mechanism.

The key genes for SARS-CoV-2 entry are angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane serine protease (TMPRSS2). The main difference between SARS-CoV and SARS-CoV-2 is the receptor-binding protein of SARS-CoV-2 which has a high affinity to ACE2, and binds in a different mode (9). Sugnak et al. demonstrated that SARS-CoV-2 entry factors are more highly expressed in nasal epithelial cells than in other epithelial lines (11). Other studies demonstrated that the nasal epithelium is the target and reservoir for the virus. The neural structures of the olfactory epithelium (olfactory sensory neurons/olfactory bulb neurons-OBN) did not express ACE2 and TMPRSS2 (12). Brann et al. also reported that only non-neural cell types including stem cells, support cells (Bowman's gland, sustentacular cells, and microvillar cells) and perivascular cells express ACE2 (13).

However, it needs to be noted that all data belongs to mice models and that there are no existing scSeq datasets for the human olfactory bulb. Therefore, SARS-CoV-2-specific cell entry genes cannot be studied in humans (14). The need for clinical samples was outlined in recent reports which would clarify the question of whether the neural structures are involved in SARS-CoV-2. This will also clarify the question of whether the OBN is a route for central nervous system involvement. It is well demonstrated that SARS-CoV-2 leads to many neurological consequences including cerebral ischemia, intracerebral hemorrhage, and leukoencephalopathy. However, neurological involvement is more likely to occur due to microangiopathy and endotheliopathy (15). Besides, an autopsy study of 27 subjects indicated that the brain contained the least amount of SARS-CoV-2 compared to other tissue samples (16).

These findings all lead to the idea that non-neural type of involvement may be responsible for chemosensory involvement in SARS-CoV-2. The main mechanisms related to chemosensory involvement were inflammation, impaired function due to increased cytokines, impaired signaling of the olfactory sensory neurons, and diffuse architectural damage of the olfactory area. However, the data about the exact mechanism is missing, and the un-reported mechanism cannot be ruled out. The mechanism and its damage level are important. Although the observational reports indicated that SARS-CoV-2 related smell and taste impairment has recovered early and spontaneously in a few weeks (4) despite a number of subjects have experienced long-lasting smell impairment as in other URTI.

The definitive treatment for SARS-CoV-2 related smell impairment is not known. Some treatment options including intranasal/systemic corticosteroids, nasal saline irrigation, dietary supplements, vitamin A, and olfactory training were seldom reported, however, no definitive conclusion exists for treatment (4).

In most of the reported articles, taste and smell impairment were reported together. However, taste and smell impairment may occur separately. Taste impairment secondary to smell impairment is possible because there is a well-described functional correlation between the two senses. ACE2 receptors were also highly expressed in the oral cavity and tongue (17). The taste receptor cell structure for SARS-CoV-2 has been studied less, and the mechanism of taste impairment cannot be clearly demonstrated from the reports.

CONCLUSION

The current SARS-CoV-2 pandemic differs from known upper respiratory infections with, high chemosensory involvement. Understanding the chemosensory involvement in SARS-CoV-2 might be useful to understand the virus dynamics, develop targeted treatments, and might allow early detection and asymptomatic case detection.

REFERENCES / KAYNAKLAR

1. Sayin I, Yazıcı ZM, Oz F, Akgul A. Otolaryngology-Head and Neck Surgery Perspective of COVID-19. *Turkiye Klinikleri (J Med Sci)*. 2020; 40(2): 120-4.
2. Pellegrino R, Cooper KW, Di Pizio A, Joseph PV, Bhutani S, Parma V. Corona Viruses and the Chemical Senses: Past, Present, and Future. *Chem Senses*. 2020 May 14. doi: 10.1093/chemse/bjaa031
3. Seiden AM. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004; 37(6):1159-66.
4. Sayin I, Yazıcı ZM. Taste and Smell Impairment in SARS-CoV-2 Recovers Early and Spontaneously: Experimental Data Strongly Linked to Clinical Data. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Jun 15. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00296
5. Lehrich BM, Goshtasbi K, Raad RA, Ganti A, Papagiannopoulos P, Tajudeen BA, et al. Aggregate Prevalence of Chemosensory and Sinonasal Dysfunction in SARS-CoV-2 and Related Coronaviruses. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 163(1):156-61.
6. Sayin İ, Yaşar KK, Yazıcı ZM. Taste and Smell Impairment in COVID-19: An AAO-HNS Anosmia Reporting Tool-Based Comparative Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Jun 9. doi: 10.1177/0194599820931820
7. Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Adv Otorhinolaryngol*. 2006; 63: 125-32.
8. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020; 10(7): 806-13.
9. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. *Neuron*. 2020; 107(2): 219-33.
10. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al. More than smell - COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses*. 2020; 45(7): 609-22.
11. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020; 26(5): 681-7.
12. Bilinska K, Jakubowska P, VON Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11(11): 1555-62.
13. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *bioRxiv*. 2020 Jul 31. doi: 10.1101/2020.03.25.009084
14. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11(9): 1200-3.

15. Hernández-Fernández F, Valencia HS, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020; 143(10): 3089-103.
16. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020; 383(6): 590-2.
17. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020; 10(9): 1103-4.

26. BÖLÜM / CHAPTER 26

Yeni Coronavirus (COVID-19) Hastalığında İmmün Yanıt

Immune Response in (COVID-19) New Coronavirus Disease

Nilgün Akdeniz¹ , Günnur Deniz¹ 

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: nilgun.akdeniz@istanbul.edu.tr
ORCID: N.A. 0000-0002-6208-3193; G.D. 0000-0002-0721-6213

Öz

SARS-CoV-1 olarak adlandırılan şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS) koronavirüsü (CoV) ilk olarak Kasım 2002'de tespit edilmiş ve küresel salgına neden olmadan hemen önce kontrol altına alınmıştır. SARS-CoV-2, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde akciğer enfeksiyonu teşhisi konan bir hasta grubundan alınan klinik örneklerde dizileme yapıldıktan sonra tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bu hastalık COVID-19 olarak adlandırmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel salgın ilan edilmiştir. Hastalığın ana kaynağı vahşi hayvanlar ile enfekte bireyler olup, virüs esas olarak temas ve damlacık yolu ile yayılmaktadır. Beta-koronavirüs ailesinin bir üyesi olan SARS-CoV-2, zarf, membran, nükleokapsid ve başak (S-Spike) gibi tipik yapısal proteinler ile viral enfeksiyondan sorumlu yapısal olmayan proteinleri içeren tek zincire sahip, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. SARS-CoV-2'ye karşı gelişen bağışıklık yanıtı, viral enfeksiyonlara karşı savaştan doğal ve edinsel yanıtların tüm bölümlerini içermektedir. Bu şekilde enfekte kişinin bağışıklık sistemi eldeki tüm silahlarıyla viral enfeksiyonların yok edilmesi ve enfeksiyondan kurtulmak için savaştaktadır. Bununla birlikte, bu kadar yüksek bir bağışıklık yanıtı, hastalığın daha şiddetli ve ölümcül bir düzeye ilerlemesine de yol açabilmektedir. Bu derlemede, COVID-19 hastalığının ortaya çıkışı ve yapısı, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu doğuştan gelen ve edinsel bağışıklık yanıtları ve immünolojik yolları, hastalığın şiddeti ile olan ilişkisi, antikor yanıtları özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2 enfeksiyonu, COVID-19 immünolojisi, SARS-CoV-2 reseptörler

ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus (SARS-CoV; currently named as SARS-CoV-1) was first identified in November 2002 was taken under control just before it caused a global pandemics. SARS-CoV-2 was described after sequence analysis of clinical samples in patients experiencing lung infection in Wuhan, China, in December 2019. The disease is named after the virus as coronavirus disease 2019 and abbreviated as COVID-19. World Health Organization (WHO) declared COVID-19 as a pandemic in 2020. Till now, COVID-19 has infected more than 20 million people worldwide. The major source of the disease consists of wild animals and infected individuals, and the virus is primarily spread through contact and respiratory droplets. The SARS-CoV-2 is a member of the beta-coronaviruses family. It has single-stranded positive polarity RNA with structural proteins such as nucleocapsid, envelope, membrane, spike proteins, and non-structural proteins responsible for viral infection. The immune response to SARS-CoV-2 includes all parts of the immune system fighting against viral infections for viral eradication and recovery from infection. However, such an elevated immune response may lead to the progression of the disease to a more severe and fatal level. In this review, we have summarized the emergence of COVID-19 and the innate and adaptive immune responses evoked by SARS-CoV-2 infection as well as the immunological pathways, the severity of the disease, and antibody responses.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, COVID-19 immunity, SARS-CoV-2 receptor

EXTENDED ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus (SARS-CoV; currently named as SARS-CoV-1) was first identified in November 2002 and taken under control just before it caused a global pandemic. SARS-CoV-2 was described after sequence analysis of clinical samples in patients experiencing lung infection in Wuhan, China. The disease is named after the virus as coronavirus disease 2019 and abbreviated as COVID-19. World Health Organization (WHO) declared COVID-19 as a pandemic in 2020. Until now, COVID-19 has infected more than 20 million people worldwide. SARS-CoV-2 is one of the most highly contagious infections, and a large number of the population is very susceptible to this viral infection. The major source of the disease consists of wild animals and infected individuals, and the virus is primarily spread through contact and respiratory droplets. The SARS-CoV-2 is a member of the beta-coronaviruses family. It has single-stranded positive polarity RNA with structural proteins such as nucleocapsid, envelope, membrane, spike proteins, and non-structural proteins responsible for viral infection, against which the host immune system fights with full defense forces, including innate and adaptive immunity. COVID-19 has a wide range of clinical spectrum of symptoms, including fever, nasal congestion, dry cough, fatigue, sore throat, and headache, but the disease can also be asymptomatic or may be accompanied by severe pneumonia and progressive dyspnea or may even lead to death. The immune response to SARS-CoV-2 includes all parts of the immune system fighting against viral infections for viral eradication and recovery from infection. However, such an elevated immune response may lead to the progression of the disease to a more severe and fatal level. The important point here is where the immune balance between immune regulation and inflammation is changed in favor of inflammation. At this point the control of the immune system is lost and the exacerbation of the inflammation occurs without any regulation. There is an urgent need to understand the immune interaction between the virus and the host to develop vaccines and new and effective treatment strategies for the infected patients. In this review, we summarize the innate and adaptive immune responses evoked by SARS-CoV-2 infection and the immunological pathways that likely contribute to the severity of the disease and deaths caused by the virus. Understanding the immunology of the disease can support controlling the pandemic and developing vaccines and medicines to prevent the disease or treat infected patients. As a result, it appears that more time is needed to better understand the COVID-19 immunopathogenesis. Priorities should be determined quickly, and extensive research should be conducted in the upcoming period. However, it is clear that it will be possible to design more effective diagnostic, therapeutic, and prophylactic strategies with these well-planned studies.

GİRİŞ

SARS-CoV-2 Genom Yapısı ve Hücre İçine Girişi

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2; Coronaviridae ailesinden, segmentsiz, tek zincirli, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesi içerisinde yer almaktadır. Alt aile, içerisinde dört cins içermektedir ve bu cinsler Yunan harfleri ile ifade edilmektedirler: Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gamakoronavirüs ve Deltakoronavirüs. Sadece alfa ve betakoronavirüslerin insanı enfekte ettiği bilinmektedir (1). Cinsler arasında genom düzeyinde benzerlik %54 kadardır. Yapısal proteinleri kodlayan gen bölgeleri virüs cinsleri arasında belirgin farklılık göstermektedir. Bu da koronavirüslerin farklı konaklara adapte olabildiğini sağlar. Koronavirüsler dört yapısal proteinden oluşur; başak (S-spike), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) (2). Virüsün, ortalama çapı 60-140 nm arasında olup, yuvarlak ve çevresinde taç şeklinde (Başak- S proteini) yapıya sahiptir (1). S proteini, koronavirüslerin ve konak tropizminin çeşitliliğini belirler ve viral yüzeyden çıkıntı yapan bir transmembran trimetrik glikoproteinden oluşur. S proteini iki fonksiyonel alt birimden oluşur; S1 alanı insan konakçı hücreleri üzerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanmadan sorumlu iken, S2 alt birim viral ve hücre zarlarının füzyonunu sağlayan (sap) kısmından oluşmaktadır. Yapısal ve fonksiyonel analizler, SARS-CoV-2 S proteini için ACE2'nin fonksiyonel reseptör olduğunu ve enfeksiyonunun artışının ACE2 reseptörüne de bağlı olduğunu göstermiştir (3). Akciğer epitel hücrelerinde ACE2 reseptörünün yüksek oranda eksprese edildiği bilinmektedir. Bunun yanında kalp, ince barsak, böbrek ve mesanede de yüksek ekspresyon seviyeleri görülebilmektedir (4). Karakteristik S proteinine ek olarak, koronavirüsün membran (M) proteini virüse şeklini verir ve nükleokapside bağlanır; özellikle zarf (E) proteini viral peptidlerin oluşturulması ve tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında da önemli rol oynamaktadır (5). Ayrıca, E proteini, inflamazom aktivasyonuna katkıda bulunan bir iyon kanalı aktivitesine sahiptir. Hayvan çalışmalarında, ilişkili genlerin silinmesi yolu ile SARS-CoV-2 E proteininin iyon kanal aktivitesinin bloke edilmesi, akut solunum yolu enfeksiyonlarının (ARDS) ilerlemesinde önemli role sahip inflamazomla aktif halen gelen interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekrosis faktör (TNF) seviyelerinin ve ödemin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (6). Nükleokapsid (N) proteini ise pek çok işleve sahip olup iki farklı bölgesi üzerinden viral RNA'ya bağlanabilme kapasitesindedir. Ayrıca çeşitli hücre içi savunma sistemlerine karşı virüsün bütünlüğünü devam ettirir (7). Oldukça bulaşıcı bir virüs olan SARS-CoV-2, enfekte olmuş kişilerin soluk havasında bulunan mikro damlacıklara maruz kalınarak veya kontamine objelerde bulunan viral partiküllere doğrudan temas edilmesi yoluyla bulaşır. SARS-CoV-2, ACE2 reseptörünü eksprese eden havayolu epitel hücrelerini, alveolar epitel hücrelerini (pnömositler), vasküler endotel hücrelerini ve makrofajları hedefler (8). Virüs ilk olarak bronşiyollere ve alveolar boşluklara ulaştığında, ana hedefler bronşiyal epitel hücreleri ve ACE2 reseptörüne sahip Tip-II (alveolar epitel) pnömositlerdir. SARS-CoV virüsü de akciğer hücrelerindeki ACE2 reseptörüne bağlanır ve bu reseptörün ekspresyonunu azaltarak otofajiyi indükler (9,10). ACE2'deki bu fonksiyon kaybı akut akciğer hasarı ile ilişkili olduğundan, virüs kaynaklı ACE2 seviyelerinde azalma hastalık patolojisi için önemli olabilir. ACE2 reseptörünün renin-anjiyotensin sistemini (RAS) düzenlediği de gösterilmiştir. Bu nedenle, viral enfeksiyondan sonra ACE2 reseptörünün fonksiyonundaki azalma, kan basıncını ve sıvı/elektrolit dengesini etkileyen ve hava yollarındaki enflamasyon ve vasküler geçirgenliği artıran RAS fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir (11,12). Enfekte olmuş hücrenin ana erken savunma mekanizması tip-I ve tip-III interferon (IFN) üretilmesidir. Ancak koronavirüsler konak savunma mekanizmalarının bu anti-viral etkilerine duyarlı olsalar da bunları inhibe edebilme yeteneğine de sahiptirler ve bu sayede konağın immün gözetiminden kaçarak ağır hasar meydana getirebilirler (10,13,14). Çok sayıda viral peptidin salınması hem komşu hedef hücrelerin enfeksiyonuna hem de viremiye yol açmaktadır. Dolayısıyla, ACE2 reseptörünü taşıyan hücreler birçok dokuda yaygın olarak bulunduğu için sistemik enfeksiyonlara

neden olmaktadır. ACE2 tüm organlarda farklı düzeylerde eksprese edilmektedir (4,8). Bazı SARS-CoV-2 enfekte hastalarda gelişen ciddi kardiyovasküler komplikasyonların, kardiyak hücreler ve vasküler endoteldeki yüksek ACE2 ekspresyonu ile açıklanabilir. ACE2 aynı zamanda, monositler ve makrofajlar üzerinde daha düşük seviyelerde eksprese edilir, bu da SARS-CoV-2 için bağışıklık hücrelerine bir giriş yolu olabilir. Sonuç olarak, SARS-CoV-2 virüsünün monositler, makrofajlar ve T hücreleri dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerini enfekte ettiği gözlenmiştir (4).

COVID-19 Hastalığında Doğal İmmün Yanıt

Doğuştan gelen bağışıklık yanıtının bileşenleri, viral enfeksiyonların tespiti ve temizlenmesi için ilk müdahale olarak hareket ederler. Bu hücreler, viral replikasyonu inhibe eden, edinsel bağışıklık yanıtını uyaran ve diğer bağışıklık hücrelerini enfeksiyon bölgesine çeken proinflamatuvar sitokinleri salgırlar. Granülositler, hücre dışı patojenleri, enzim ve toksik proteinleri degranüle ederek etkisiz hale getirirler. Monositler dokulara hareket ederler ve monosit kaynaklı makrofajlara ve dendritik hücrelere farklılaşırlar. Makrofajlar ve nötrofiller patojenlerin yanı sıra enfekte hücreleri de fagositoz ile yok ederler. Virüs ile aktive olan dendritik hücreler, edinsel bağışıklık yanıtını başlatmak için naif yardımcı T hücrelerine patojene ait antijenleri sunarlar. Doğal öldürücü (NK) hücreler, degranülasyon, reseptör bağlanması ile apoptoz ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksikite yoluyla viral olarak enfekte olmuş hücreleri öldürürler. Kompleman sistemi ise, bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon alanına göçünde, aktivasyonunda ve patojenlerin yok edilmesinde rol oynarlar. Bu önemli anti-viral fonksiyonlara rağmen, doğuştan gelen bağışıklık yanıtının aşırı aktif olması hastalığın patogeneze katkıda bulunabilir (15). Viral enfeksiyonlar sırasında virüsler konakçı hücrelere girdikten sonra yanıtın oluşmasında en önemli etken, virüsün lipid, protein ve nükleik asit formundaki (patojene ilişkili moleküler örüntü-PAMP) yapılarının, tüm epitel hücrelerinde ve ayrıca doğal bağışıklığın lokalize hücreleri olan alveolar makrofajlar tarafından da eksprese edilen, patern tanıma reseptörleri (PRR) tarafından tanınmasıdır. Viral tek sarmallı RNA (ssRNA), çift sarmallı RNA (dsRNA) ve proteinler, PRR den RIG-I/MDA5 ve toll benzeri reseptörler (TLR7/8) tarafından tanınırlar (16). Bu tanıma sonucunda, önemli alt transkripsiyon faktörlerini (interferon düzenleyici faktör-IRF, nükleer faktör kapp B-NF-kB) aktive eden adaptör proteinler sırasıyla, MAVS, MyD88 ve/veya TRIF aktivasyona katılırlar. Sonuç olarak, IRF3 ve IRF7 transkripsiyon faktörlerinin aktive olması ile, Tip I interferonlar (IFN-I ve IFN-III) üretilirken, NF-kB ve AP-1 transkripsiyon faktörleri IL-6, IL-8, IL-1b, CXCL10 ve CCL2 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlarlar (17). Proinflamatuvar sitokinler, MIG/ CXCL9 (interferon gama ile indüklenen monokin), IP-10/CXCL10 (interferon ile indüklenebilir protein-10) ve MCP-1/CCL2 (monosit kemoatraktan protein) gibi kemokinler üreten doğal immün yanıt hücrelerini (polimorfonükleer lökositler, monositler, NK hücreleri, dendritik hücreler) ve aynı zaman da dendritik hücreler tarafından sunulan viral peptidleri tanıyabilen lenfositleri enfeksiyon alanına çağırırlar (18).

Gerek PAMP'larını gizleyebilme gerekse de hücre içi reseptörlerin kendilerini tanımasını engelleme kapasitesine sahip koronavirüsler konağın kendilerini tanımasını engellemek için çeşitli mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bu mekanizmalar arasında çift katmanlı endozomal yapıların içine saklanma, enfeksiyona karşı IFN yanıtının düzeyini ve zamanlamasını bozma yer almaktadır (19,20). Blanco-Melo ve ark., SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı hücrelerin IFN yanıtlarının orta düzeyde olduğunu ve aynı zamanda *in vitro* şartlarda IFN salınımının SARS-CoV-2 replikasyonunu etkili bir şekilde sınırlandırabildiğini göstermişlerdir (14). IFN yolunun inhibisyonu, aşırı artan viral yük, konağın anti viral yanıtın azalması ve devam eden bir proinflamatuvar yanıt ile birlikte aşırı enflamasyona ve hastalığın kötüleşmesine neden olabilir. Bu nedenle IFN yanıtı, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu sınırlandırmak ve doğuştan gelen ve edinsel bağışıklık yanıtlarını aktive etmek için önemlidir. Ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bu yanıtların geç ve yetersiz olduğu ve bu durumun sitokin fırtınasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (21).

Viral girişin tam mekanizması açıklanamamakla birlikte hem daha önceki koronavirüsler hem de yeni SARS-CoV-2'nin, yüksek seviyelerde proinflamatuvar medyatörleri üreterek (IL-6, GM-CSF, IL-1 β , TNF, CXCL-8 veya CCL-3) ve monosit / makrofajlarda NLRP3 inflammatom aktivasyonunu başlatarak hücre ölümünü arttırdığı ve bu olayın sitokin salınım sendromu (CRS) olarak da bilinen sitokin fırtınasına yol açtığı bildirilmiştir (22). Ağır COVID-19 vakalarında görülen sitokin fırtınası yüksek mortalite, multiorgan yetmezliği, ARDS ve yaygın damar içi pıhtılaşma için önemli bir faktördür. Bu sitokinlerden özellikle makrofajlar tarafından salgılanan IL-6'nın makrofaj aktivasyon sendromuna (MAS) sebep olduğu bildirilmiştir (23). MAS için önemli bir sitokin olarak kabul edilen IL-6'nın plazma seviyesi hem hafif hem de ağır COVID-19 hasta gruplarında artmış, hatta ağır hasta grubunun anlamlı seviyede daha yüksek IL-6 seviyesine sahip olduğu gözlenmiştir (24).

COVID-19 ile enfekte ARDS gelişen hastalarda, pulmoner infiltrasyonun değerlendirilmesi sonucu geniş bir akciğer hasarının özellikle IL-6 seviyelerinin artması ve periferik kandaki CD4, CD8, NK ve NKT hücrelerinin azalması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (25). Doğal lenfoid hücreler (innate lymphoid cells-ILC) çevresel sitokinlere cevap veren ve bağışıklık yanıtlarını düzenleyen efektör hücrelerdir. Doğuştan gelen ILC'ler, T ve B hücreleri üzerinde yer alan antijen reseptörlerini eksprese etmeyen lenfositlerdir. Dokuda yerleşik olarak bulunan ILC'ler sitotoksik ve sitotoksik olmayan olmak üzere 2 alt gruba ayrılmaktadır. Sitotoksik etkili hücre grubunu konvansiyonel NK hücreleri, sitotoksik etkili olmayan esas fonksiyonu sitokin salgılamak olan hücre grubu ise 3 farklı alt gruptan oluşmaktadır. Yardımcı T hücrelerine benzer şekilde, IFN- γ üreten hücreler ILC1, IL-4/IL-5/IL-13 üreten hücreler ILC2 ve IL-17/IL-22 üreten hücreler ise ILC3 hücre grubunu oluşturmaktadır (26). Sitotoksik etkili NK hücreleri ve ILC'lerin COVID-19 hastalığında rolü hakkında sınırlı veriler mevcuttur, ancak ILC1 ve ILC3'ün CD26, CD147 ve siklofilinler gibi SARS-CoV-2 ile etkileşime giren ligandları eksprese ettikleri gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında NK hücrelerinin sayısı ile ilgili verilerde çeşitlidir. Bazı çalışmalar, NK hücre sayılarında sağlıklı kontrollere kıyasla bir fark olmadığını bildirirken (27,28), bir çalışmada NK hücrelerinin sayısının arttığını ve hatta bu hücrelerin sitokin fırtınasında rol oynadığını bildirmiştir (29). Buna karşılık, diğer çalışmalar, ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan vakalarda NK hücrelerinin sayısının düşük veya önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (30,31). NK ve CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonel olarak tükenmesi, ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Tükenmiş NK ve CD8⁺ T hücrelerinde CD107a, IFN- γ , IL-2, granzim B ve TNF- α üretimi azalırken, bir inhibitör reseptör olarak işlev gören CD94/NK grup 2 üye A'yı (NKG2A) yüksek oranda eksprese ettiği bildirilmiştir (31). HLA-E, epitel hücreleri üzerinde eksprese edilen NKG2A ligandıdır. NKG2A klasik olmayan HLA-E molekülüne bağlanarak hücre sitotoksitesini inhibe etmek suretiyle enfeksiyonunun kontrolünü zayıflatmaktadır. Monoklonal antikor-Monalizumab (anti-NKG2A) tedavisi ile NKG2A blokajı sonucunda, HLA-E-NKG2A bağlantısının engellenmesinin COVID-19 tedavisinde alternatif olabileceği ileri sürülmüştür (32).

COVID-19 Hastalığında Edinsel İmmün Yanıt

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda oluşan immün yanıt, doğuştan gelen yanıt, edinsel bağışıklığın T ve B hücre immünitesi ve anti-viral nötralize edici antikor yanıtlarının bilinen tüm yönlerini içerir (33). Sitotoksik CD8⁺ T hücreleri enfekte olmuş hücreleri doğrudan nötralize eder ve CD4⁺ yardımcı T hücreleri ise B hücrelerine humoral yanıtları başlatmak için yardımcı olur. SARS-CoV-2, T lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD147 ligandına başak (S1) proteininin bağlanması ile enfekte eder. CD147 birçok doku ve hücrede eksprese edilir ve özellikle hipoksik koşullar altında hücre proliferasyonu, apoptoz ve tümör hücresi göçü, metastaz ve farklılaşmasında rol oynar. Son yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2 başak proteininin konakçı hücrelerdeki CD26 ile de doğrudan etkileşime girdiğini göstermektedir (34). CD26, T hücresi reseptörü aracılığı ile T hücresi aktivasyonu ve çoğalmasında rol oynayan bir hücre yüzey glikoproteinidir. CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilirken, dendritik ve NK

hücrelerinde daha düşük miktarlarda eksprese edilir. SARS-CoV-2'nin S proteininin T hücresi aktivasyonunda rol oynayan CD26 ve CD147 gibi moleküllere bağlanması, tükenmiş T hücresi enfeksiyonunda aktivasyona bağlı hücre ölümüne neden olabileceğini düşündürmektedir. SARS, MERS (Middle East respiratory syndrome) ve COVID hastalarında gelişen lenfopeninin tükenmiş T hücresi ilişkili olabileceğini varsaymak mümkündür. Yapılan bir çalışmada MERS-CoV T hücrelerinin apoptozunu indüklediği bildirilmiş olup (35) COVID-19 hastalarında da T hücrelerinin fonksiyonel olarak tükendiğine dair kanıtlar vardır (33). SARS-CoV-2'nin CD147 proteinine bağlanmasını ve sonraki enfeksiyonu önlemek amacıyla mezplazumab (anti-CD147) antikorunu ile bloke edilmesi, COVID-19 tedavisinde yararlı etkilere sahip olabileceği ileri sürülmektedir (36). Solunum yolu epitel hücrelerinin SARS-CoV-2 ile enfekte olması durumunda, viral peptitler sınıf I majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri ile CD8⁺ sitotoksik T hücrelerine sunulur. CD8⁺ T hücreleri aktive olarak bölünmeye başlar ve klonal genişleme göstererek virüse özgü efektör ve bellek T hücrelerini geliştirir. CD8⁺ sitotoksik T hücreleri virüs ile enfekte hücreleri perforin ve granzimler dahil olmak üzere birçok mekanizma ile sitotoksik mekanizmalarla yok ederler (37). CD8⁺ T hücreleri, akciğerdeki birçok akut viral enfeksiyondan sonra klerense aracılık etmek için kritik öneme sahiptir, aynı zamanda bellek CD8⁺ T hücreleri sekonder enfeksiyonlara karşı koruma sağlarlar. Fakat COVID-19 hastalığında lenfopeni nedeniyle toplam CD8 T ve NK hücre sayısının önemli ölçüde azaldığı, lenfopeninin bir parçası olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilgili sitotoksik lenfositlerin fonksiyonel olarak da tükendiği gösterilmiştir. NK ve CD8⁺ T hücre fonksiyonlarının tükenmesinden NKG2A ekspresyon artışının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Terapi sonrası iyileşen hastalarda NK ve CD8⁺ T hücrelerinin sayısının, NKG2A ekspresyonunun azalmasına paralel olarak normale döndüğü gözlenmiştir (33). Bu veriler bozulmuş anti viral yanıtın COVID-19 hastalığının şiddetinde ve patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Viral replikasyonu inhibe edemeyen ve enfekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlayamayan bir yanıt, klinik olarak şiddetli ARDS ve yaygın intravasküler pıhtılaşma gibi sistemik sonuçlar ortaya çıkarır. Dolayısıyla, muhtemel bir sitokin fırtınasına yol açan daha şiddetli bir enflamatuvar yanıt doğurur.

Düzenleyici T hücreler (T regülasyon hücreler, Treg), patojenlere, kanser hücrelerine ve nakledilen organlara karşı oluşan aşırı bağışıklık yanıtlarını baskılamak, otoimmün ve allerjik hastalıkların gelişimini önlemek ve kontrol etmek için önemli bir role sahiptir (38). Forkheadbox P3 (FOXP3) ekspresyonunu ve Treg hücrelerinin antijene spesifik yanıtını düzenlemede yer alan moleküler mekanizmalar açısından incelendiğinde COVID-19 hastalığında belirsizliğini korumaktadır ve klinik açıdan önemi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, COVID-19 hastalığında lenfopeninin bir parçası olarak dolaşımdaki Treg hücrelerinin azaldığı (CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{düşük+}) bildirilmiştir (39).

İnsan SARS-CoV-2 enfeksiyonu, nötralize edici antikorların üretilmesini sağlayan B ve T lenfositlerini aktive eder. Öncelikle tüm virüs ve viral peptitler, profesyonel antijen sunan hücreler olan makrofajlar tarafından MHC sınıf II molekülleri aracılığıyla CD4⁺ T hücrelerince tanınırlar. Ayrıca B hücreleri SARS-CoV-2 nükleokapsid proteinini doğrudan tanıyıp aktive olabilir. Semptomları takip eden ilk hafta (4-8 gün) içinde primer virüse özgü IgM izotipinde antikor yanıtı gözlenir. Bu ilk IgM yanıtını IgA ve ardından IgG üretimi (10-18 gün) takip eder (40). Mukozal IgA gelişimi muhtemelen SARS-CoV-2 ile yeniden enfeksiyonu önlemede, dolaşımdaki IgA ise sistemik SARS-CoV-2 nötralizasyonuna katkıda bulunarak aktif enfeksiyon sırasında enfeksiyonun azaltılmasında etkin olabilmektedir (41). SARS-CoV-2'yi nötralize etmek için IgG yanıtının kapsamı ve kalitesi kritik öneme sahiptir. COVID-19 salgınının başlangıcından bu yana geçen kısa süre göz önüne alındığında, bu bloke edici antikorların koruma seviyelerinin ne kadar süreyle aktif kalacağı bilinmemektedir. Önceki SARS-CoV enfeksiyon verilerine göre, nötralize edici IgG antikorlarının, SARS-CoV-2'nin S proteini için spesifik olması ve enfeksiyondan 2-3 hafta sonra serumda tespit edilmesi gerektiği bildirilmiştir (42). Bununla birlikte, Tang ve ark., 6 yıl boyunca takip

edilen SARS hastalığından iyileşen 23 hastanın 21'de anti-SARS-CoV antikorlarının tespit edilemediğini ve hiçbirinin spesifik bellek B hücrelerine sahip olmadığını, incelenen SARS vakalarının 14/23'ünde (%60,9) spesifik bellek T hücrelerinin bulunmadığını saptamışlardır (43). Bir dizi klinik çalışmada IgG'nin COVID-19 tedavisinde olası faydasını bildirdiği için, COVID-19 hastalarının tedavisi ve hastalığın önlenmesi için iyileşen insanlardan serum transferi önerilmiştir (44,45). Ancak düşük afiniteli veya suboptimal IgG, Fc reseptörüne bağlanarak bu hücrelere viral girişi artırabilmektedir. Bu mekanizma, enflamatuvar sitokinlerin salınmasını da indükleyerek ağır COVID-19 hastalarında bildirilen sitokin fırtınasına katkıda bulunabilmektedir (46). SARS-CoV-2'ye karşı gelişen B hücre bağıışıklığında asıl konu, enfeksiyon temizlendikten sonra antikor (IgG) yanıtı süresi olduğu kadar SARS-CoV-2'ye özgü bellek B hücrelerinin yeniden enfeksiyon ile karşılaşma durumunda plazma hücre kompartimanını yenileme ve artırma kabiliyetidir. Uzun ömürlü plazma hücrelerinin ve yüksek afiniteli bellek B hücrelerinin germinal merkeze bağıımlı olduğu düşünöldüğünde, asemptomatik hastaların ve COVID-19'dan iyileşen hastaların antikor ve B hücre belleği repertuarının (afinite, mutasyon sayısı, klonal köken vb.) tanımlanması bu konuda önemli olabilir (47). SARS-CoV ile karşılaştırıldığında COVID-19 hastalarında saptanan viral yükün hızlı artışı, plazma hücre farklılaşmasını hızlandırabilir. Böylece, B hücrelerinin germinal merkez fazı ve uzun süreli bağıışık korunma süresini sınırlandırabilir (48,49).

SONUÇ

SARS-CoV-2 hala tüm dünyayı tehdit eden ve çok hızlı yayılabilen, COVID-19 hastalığına sebep olan, muhtemelen son 100 yılın en büyük sağlık ve ekonomik yüklerinden biri haline gelen, morbidite ve mortalite ile ilişkili bir hastalıktır. COVID-19 başta solunum sistemi olmak üzere birçok dokuda ciddi patolojilere yol açabilmekte ve çoklu organ hasarına kadar ilerleyebilen yaygın sistemik komplikasyonlara (ARDS, MAS, DİK, yaygın tromboemboli gibi) sebep olabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun solunum sistemi üzerinde, daha önce görölen koronavirüs ve diğere viral enfeksiyon etkenleriyle benzer etkileri gösterse de beklenenden farklı klinik bulguları da olduğu görölmektedir. Aşı veya tedavinin bulunabilmesi ise ancak hastalığın patogenezinin anlaşılabilmesi ve virüs immünolojisinin açıkça tanımlanabilmesi ile mümkün olacaktır. Ayrıca doğuştan ve edinsel bağıışıklık sisteminin SARS-CoV-2'ye karşı yanıtının belirlenmesi, gelecekte ortaya çıkabilecek bir sonraki zoonotik hastalığa karşı hazırlıklarda da önemli olacaktır. Sonuç olarak, COVID-19 hastalığında hala birçok bilinmeyen vardır ve dünyada SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilgili çalışmalar devam etmekte bilgiler sürekli güncellenmektedir. Derlememizde; SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı doğuştan gelen immün yanıt, viral kaçış mekanizmaları, edinsel bağıışıklığın hücresel ve anti-viral nötralize edici antikor yanıtlarını sorgulayan literatürleri ve vurgulanan hipotezler gözden geçirilmiş ve ayrıca daha önceki SARS-CoV salgınından elde edilen deneyimler ile SARS-CoV-2 üzerine yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkan veriler incelenerek virüs immün patogenezi konusundaki hipotezler tartışılmıştır. Hastalar arasında veya farklı tip koronavirüs enfeksiyonları arasında gözlenen bağıışıklık farklılıklarının, bazı kişilerin hastalığa yenik düştüğü ve bazılarının ise nasıl asemptomatik kaldığının belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca mevcut küresel salgın, uygun terapötik ve profilaktik stratejiler geliştirmek için bulaşıcı hastalıkların altında yatan immünolojik mekanizmaların açık olarak anlaşılmasına duyulan temel ihtiyacı vurgulamaktadır. Uzun dönem sonuçlarının ne olacağı bilinmemekle birlikte, elde edilecek veriler hastalığın immünopatolojisinin açıklanmasına büyük katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother.* 2020; 127: 110195. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110195
2. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003; 77(16): 8801-11.

3. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 525(1): 135-40.
4. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020; 14(2): 185-92.
5. Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, et al. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol.* 2005; 86(5): 1423-34.
6. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2014; 10(5): e1004077. doi: 10.1371/journal.ppat.1004077
7. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 418-23.
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203(2): 631-7.
9. Fung TS, Liu DX. The ER stress sensor IRE1 and MAP kinase ERK modulate autophagy induction in cells infected with coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology.* 2019; 533: 34-44.
10. Shi C-S, Qi H-Y, Boularan C, Huang N-N, Abu-Asab M, Shelhamer JH, et al. SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *J Immunol.* 2014; 193(6): 3080-9.
11. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020; 181(2): 281-92.
12. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005; 436(7047): 112-6.
13. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 424-32.
14. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020; 181(5): 1036-45.
15. Mckechnie JL, Blish CA. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? *Cell Host Microbe.* 2020; 27(6): 863-9.
16. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019; 73: 529-57.
17. Hur S. Double-Stranded RNA Sensors and Modulators in Innate Immunity. *Annu Rev Immunol.* 2019; 37: 349-75.
18. Chen J, Subbarao K. The Immunobiology of SARS*. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25: 443-72.
19. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 2016; 19(2): 181-93.
20. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest.* 2019; 129(9): 3625-39.
21. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020; 10(2): 102-8.
22. Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine "storm" and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia.* 2020; 34(7): 1726-9.
23. Mcgonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(6): 102537.
24. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, Deng Y, Wei S. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43(0): E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
25. Wang W, Liu X, Wu S, Chen S, Li Y, Nong L, Lie P, Huang L, Cheng L, Lin Y, He J. Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics. *J Infect Dis.* 2020; 222(9): 1444-51.
26. Spits H, Cupedo T. Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 647-75.

27. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
28. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020; 221(11): 1762-9.
29. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2(-) Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis*. 2020; 11(2): 216-28.
30. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(6): 992-1000.
31. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17(5): 533-5.
32. van Montfoort N, Borst L, Korrer MJ, Sluijter M, Marijt KA, Santegoets SJ, et al. NKG2A Blockade Potentiates CD8 T Cell Immunity Induced by Cancer Vaccines. *Cell*. 2018; 175(7): 1744-55.
33. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Veen W, Brügggen M, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75(7): 1564-81.
34. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 601-4.
35. Huang I-C, Bailey CC, Weyer JL, Radoshitzky SR, Becker MM, Chiang JJ, et al. Distinct Patterns of IFITM-Mediated Restriction of Filoviruses, SARS Coronavirus, and Influenza A Virus. *PLoS Pathog*. 2011; 7(1): e1001258. doi: 10.1371/journal.ppat.1001258
36. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Reports*. 2020; 16(3): 434-40.
37. Retamal-Díaz, Covián, Pacheco, Castiglione-Matamala, Bueno, González, et al. Contribution of Resident Memory CD8+ T Cells to Protective Immunity Against Respiratory Syncytial Virus and Their Impact on Vaccine Design. *Pathogens*. 2019; 8(3): 147. doi: 10.3390/pathogens8030147
38. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev*. 2017; 278(1): 219-36.
39. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 762-8.
40. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick L, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun*. 2020; 11: 4704. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4>
41. Breedveld A, Van Egmond M. IgA and FcαRI: Pathological Roles and Therapeutic Opportunities. *Front Immunol*. 2019; 10: 553. doi:10.3389/fimmu.2019.00553
42. Temperton NJ, Chan PK, Simmons G, Zambon MC, Tedder RS, Takeuchi Y, et al. Longitudinally profiling neutralizing antibody response to SARS coronavirus with pseudotypes. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(3): 411-6.
43. Tang F, Quan Y, Xin ZT, Wrammert J, Ma MJ, Lv H, et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J Immunol*. 2011; 186(12): 7264-8.
44. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest*. 2020; 158(1): 9-13.
45. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020; 35. doi:10.3346/jkms.2020.35.e149
46. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(6): 339-41.
47. Corcoran LM, Tarlinton DM. Regulation of germinal center responses, memory B cells and plasma cell formation an update. *Curr Opin Immunol*. 2016; 39: 59-67.
48. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(4): 411-2.
49. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, Macary PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(6): 363-74.

27. BÖLÜM / CHAPTER 27

COVID-19 (SARS-CoV-2) Tedavisinde Klinik Çalışmalarda Yer Alan Bitkisel Kökenli Doğal Bileşikler

Plant-Based Natural Compounds in Clinical Trials of COVID-19 (SARS-Cov-2) Treatment

Emine Akalın¹ , Miraç Ekici¹ , Zinar Alan¹ , Ayşenur Yaman Bucak² , Ali Yağız Üresin² 

¹İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-posta: akaline@istanbul.edu.tr

ORCID: E.A. 0000-0002-0307-2128; M.E. 0000-0002-2793-3084; Z.A. 0000-0003-3778-4593; A.Y.B. 0000-0002-6313-647X;

A.Y.Ü. 0000-0002-5135-7769

Öz

COVID-19 küresel salgınında, hastalığın tedavisi ve profilaksisi için, dünyada çok sayıda ilaç ve doğal kaynaklı etken madde denmektedir. Her ne kadar, her ülkede hastalığın ölümcül etkisini azaltmak için tedavi protokolleri geliştirilse de önleme ve tedavi için herhangi bir ilaç veya doğal bileşik bulunmamıştır. Derlemede seçilen etken maddeler, sentetik olmayan bitkilerden elde edilen etken maddelerdir. Doğal bileşiklerin en çok test edildiği ülke Çin iken, birçok Avrupa ülkesinde de çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmaya, kolşisin, kurkumin, artemisinin, resveratrol, silimarin, timokinon, essin, hesperidin, diosmin ve kersetinden oluşan on adet doğal kaynaklı bileşik dâhil edilmiştir. Bu maddeler tek başlarına veya kombine halde kullanılmaktadır. Kolşisin en çok çalışılan maddedir. Seçilen doğal bileşiklerin COVID-19 üzerine etki mekanizmaları genel olarak antiviral etki ve enflamatuvar sitokinlerin sentezini baskılayarak ortaya çıkan antiinflamatuvar aktivite ile tanımlanmaktadır. Antiviral etki mekanizmalarından biri olarak en sık araştırılan ACE2 reseptörleri aracılığıyla hücrelere viral girişi etkileyecek bitkisel kökenli etkin maddelerin araştırıldığı *in vitro* çalışmalar mevcuttur. COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde, doğal bileşiklerin etkinliği ile ilgili sonuçların görülmesi ve değerlendirilmesi için tüm çalışmaların tamamlanmış olması gerekmektedir. Bitki kökenli bileşiklerin en başta gelen dezavantajı ise, haklarında sentetik bileşiklere göre çok daha az klinik çalışma yapılmış olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, klinik çalışma, bitkisel kökenli etken madde

ABSTRACT

Numerous drug and active natural substances for the treatment and prophylaxis during the COVID-19 pandemic are being tested all over the world. However, although treatment protocols are being developed in each country, in order to reduce the lethal effects of the disease, no drugs or natural compounds have been defined for the prevention and treatment of COVID-19. In this review, the selected active compounds are plant-derived substances and are not synthesised. While the country where natural compounds are being tested most frequently is China, they are also being tried in many countries, especially European countries. Ten natural compounds have been included in the study; colchicine, curcumin, artemisinin, resveratrol, silymarin, thymoquinone, aescin, hesperidin, diosmin and quercetin. These products are being used either alone or in combination. Colchicine is being tested most frequently. The general mechanisms of action of the selected natural compounds on COVID-19 are being identified with antiviral effects and anti-inflammatory activity by inhibiting the synthesis of inflammatory cytokines. There are *in vitro* studies investigating some plant-based active substances that can interfere with viral entry into cells via ACE2 receptors. This is one of the most frequently investigated antiviral mechanisms of action. In the treatment of COVID-19 infection, all clinical trials must be completed in order to understand and evaluate the results of the effectiveness of natural compounds. The main disadvantage in plant-based compounds is that less clinical trials are conducted compared to synthetic compounds.

Keywords: COVID-19, clinical trial, bioactive compounds from plant origin

EXTENDED ABSTRACT

The COVID-19 pandemic is the issue that is talked about the most both in the medical field and by the public. Even scientific studies are deviating from their scientific basis, spreading and differentiating into an information pandemic, an infodemic. This article aims to evaluate plant-origin active substances or medicinal products and clinical trials, which are conducted with the purpose of use in COVID-19 infections, that mostly cause mis-information and are an important factor in creating an infodemic. In the study search engines ClinicalTrials, PubMed, ResearchGate, ScienceDirect and Cochrane; Pharmacopeia and monographs were used for reviewing literature. Plant-origin active compounds used in clinical studies in COVID-19 have been investigated. Data from literature reviews on 10 determined substances have been compiled. General info about the plants, laboratory, preclinical and clinical studies for clarifying the pharmacological mechanism of actions of chosen substances against COVID-19 have been collected. Even if they are from a natural origin; synthetically acquired compounds and derivatives of natural compounds are not included in the study. Active compounds of plant origin should be applied either alone or in a mixture with other active compounds of plant origin, plant extracts, and vitamins or semi-synthetic molecules. The general area of usage of these plants is notably inflammation, rheumatism, malaria, venous disorders, liver injury, and hypertension. Most studies on male and female patients who are diagnosed with COVID-19 are treated with colchicine followed by curcumin, artemisinin and resveratrol. Other compounds are listed as silymarin, thymoquinone, aescin, hesperidin, diosmin and quercetin. In general, these compounds are mostly used for their effects on viruses. Their other effect is seen through anti-inflammatory activity after the inhibition of cytokine release. Laboratory trials indicate that some compounds have immunomodulatory effects and so may be effective against viruses through these effects. None but one of the 33 studies in which the 10 chosen active compounds have been studied are finished/concluded. While these clinical trials continue, the question of whether these studies are in accordance with evidence-based medicine or not is the leading topic for discussions during the pandemic situation. Evidence-based medicine is the ability of the applicability of the addition of the best scientific evidence with the clinical experience of the physician and symptoms of the patient. In EBM practices, the top of the evidence pyramid contains studies with the most valuable evidence called meta-analyses and the bottom contains *in vitro* studies. Each level of the evidence pyramid has its quality value. Although randomised controlled studies are considered to have the highest quality value in cases of their infeasibility, the production of evidence with innovative and ethical design and studies in other levels of the pyramid such as *in vitro* studies and case reports should be continued in accordance with scientific rules. In this study, the clinical trials contain a minimum of 30 and a maximum of 6000 participants diagnosed with COVID-19. The clinical trials are randomised, controlled or placebo-controlled and are open-labeled, double-blind, or, less commonly, blind experiments. Most of the studies are based in China, followed by clinical trials from European countries. As the standards of the studies in China and Europe may differ, this should be kept in mind while evaluating these studies. The activity of compounds which are active in *in vitro* and animal studies in the laboratory should be proved in clinical trials. Despite the small amount of time it took for the COVID-19 infection to emerge, many natural and synthetic compounds are being tested. During the COVID-19 infection, nearly none of the clinical trials with natural compounds have been complete because they are still at an early stage. Conclusions on the effectiveness of the compounds can only be made after the works have been completed.

GİRİŞ

Çok hızlı bir şekilde hayatımıza giren yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) enfeksiyonu ve küresel salgını birçok alanda hızlı değişimlere ve dönüşümlere yol açmaktadır. Bu sürecin bir süre daha devam edeceği de öngörülmektedir. COVID-19 salgınının en dikkat çekici yönü, çok hızlı yayılması, ağır semptomlara ve ölümlere neden olması, buna karşılık sağlık sisteminin özellikle “batı dünyası”nın, bu tür yoğun baskıya hazırlıklı olmaması nedeniyle etkisinin çok daha yıkıcı olduğu görülmektedir. Salgın, sağlık boyutu dışında, yoğun tüketim alışkanlıklarımızı sorgulamamıza neden olması ve yoğun, kontrolsüz bilginin hızla yayılmasının en az salgın kadar tehlikeli olduğunun görülmesi açısından da önemlidir.

COVID-19 küresel salgınının ortaya çıkışından bugüne kadar yapılan araştırmalardan belli bir kısmının, hızlı bir şekilde, metod ve kaynak açısından yeterince bilimsel özenin kullanılmadığı yayınlara dönüşmüş olduğu görülebilmektedir. Nitekim itibarlı dergilerde yayınlanan bazı çalışmalar bile geri çekilmek zorunda kalmıştır. Bilgi hızla bilim alanı dışına çıkıp, yayılıp, farklılaşarak tam bir malumat salgınına dönüşmüştür. Kontrolsüz yoğun malumatlar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından infodemi olarak adlandırılmıştır (1). Bu malumatlar virüsün insanlar arasında yayılması ve vücutta yaptığı hasara benzer bir şekilde etki göstermekte ve toplumda ciddi tahribata yol açmaktadır. Çalışmalarını bilimsel basamaklara uygun olarak yapan, yayınları bilimsel bakış ile değerlendiren bilim adamları infodemiden daha az etkilenmişlerdir. Ancak toplumun büyük bir kısmı infodemiden büyük zararlar görmüş ve görmeye de devam etmektedir. Süreç içinde tıpkı küresel salgında olduğu gibi infodemide de özellikle bilim alanında kısmi olarak kontrol sağlanmıştır. Ancak hala değerlendirilmesi gereken ve artmaya devam eden yoğun bir veri yığını olduğunu unutmamak gerekir.

Küresel salgında sağlık alanında iki temel başlık ön plana çıkmıştır. Birincisi salgının yayılmasının nasıl önleneceği veya kontrol altına alınabileceği, ikinci olarak da hastaların nasıl tedavi edileceğidir. Elbette bu sıralama durumun önceliğine göre değişmektedir. Salgının tanımlanması, önlenmesi ve sürecin yönetilmesinde halk sağlığı çalışanlarının uygulamaları etkili olurken, tedavi alanında ilaç ve aşı çalışmalarının ana ekseninde yer aldığı görülmektedir.

Makalenin konusunu oluşturan klinik çalışmalarda konunun aciliyetine uygun olarak, öncelikle bilinen, özellikle de koronavirüs ailesinde veya genel olarak virüs enfeksiyonlarda etkili olan bileşikler ile semptomların tedavisinde kullanılan etken maddelerin kullanıldığı görülmektedir. Başta bitkiler olmak üzere doğal kaynaklı bileşikler ve özellikle de geleneksel tedavi yöntemlerini yoğun bir şekilde tedavi protokollerinde resmi olarak kullanan ülkeler yeni ürünler için araştırmalar yürütmektedir.

Daha önce yayınlanan çalışmamızda Geleneksel Çin Tıbbında klinikte kullanılan bitkisel özütlede yer alan bitkiler COVID-19 tedavisinde etkili olabilir mi, hangi etken maddeleri hangi etkilere sahip, bunların belirlenmiş etki mekanizmaları nelerdir, soruları değerlendirilmiştir. Değerlendirmenin sonucunda en büyük problemin yapılan klinik çalışmaların gerek niceliksel gerekse niteliksel olarak yetersiz olduğu, sonucuna varılmıştır (2).

Bu derlemede, COVID-19 tedavisinde denenen ve klinik çalışmalarda adı geçen, bitkisel kökenli bileşikler incelenecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada ClinicalTrials, PubMed, Researchgate, Sciencedirect ve Cochrane adlı arama motorları, farmakope ve monograflar kullanılarak literatür taraması yapılmıştır. Etken maddeler ile ilgili 2000-

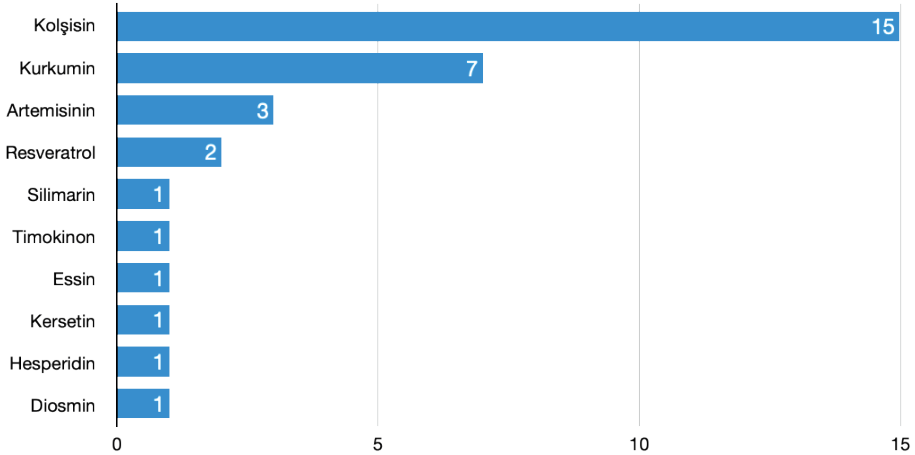
2020 yılları arasında yayınlanan makaleler incelenmiştir. İncelenen çalışmalar, bileşiklerin elde edildiği bitkiler, bunların genel kullanım alanları, etki mekanizmaları ve COVID-19 salgınında kullanımla nedenleri göz önüne alınarak seçilmiştir. Klinik araştırmaların yapıldığı bu bileşiklerin etkisiyle ilgili prelinik çalışmalar da değerlendirmeye alınmıştır.

Belirlenen 10 bileşik ile ilgili yapılan literatür çalışması sonucunda, elde edildikleri bitkilerin bilimsel, Türkçe ve İngilizce isimleri, kullanılan kısımları ve genel kullanımının yanında, bileşiklerin COVID-19'a karşı etkili olabilecek farmakolojik etki mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik yapılan prelinik çalışmalar gözden geçirilmiş ve klinik çalışmalar derlenmiştir.

Doğal kökenli bile olsa sentetik olarak elde edilen bileşikler veya doğal bileşiklerin türevleri çalışmaya alınmamıştır.

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

Klinik çalışmalarda bitkisel kökenli etken maddeler tek başına kullanıldığı gibi diğer maddelerle (resveratrol-kurkumin, artemisinin-kurkumin, hesperidin-diosmin), bitki özütleri ve vitaminlerle (artemisinin-kurkumin-frankincense-C vitamini) ya da yarı sentetik moleküllerle karışım halinde de (artemisinin-piperakin) uygulanmaktadır. Klinik çalışmalarda kullanılan etken maddeler ve yer aldıkları çalışma sayısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Klinik çalışmalarda kullanılan bitkisel etken maddeler

Etkin bileşiklerin elde edildikleri bitkilerin, gerek botanik açıdan aynı sistematik gruplar halinde olmadığı gerekse de bu bileşiklerin kimyasal yapılar olarak anlamlı birliktelikler oluşturmadığı görülmektedir. Ancak genel kullanım alanlarına bakıldığında başta enflamasyon olmak üzere, romatizmada, sıtmada, venöz problemlerde, karaciğer hasarında ve hipertansiyonda daha çok kullanıldıkları görülmektedir (Tablo 1). Klinik çalışmalarda kullanılan bitkisel kökenli etken maddelerin elde edildikleri bitkiler ve bitkilerin genel kullanım alanları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Klinik çalışmalarda kullanılan bitkisel kökenli etken maddelerin elde edildikleri bitkiler ve bitkilerin genel kullanım alanları

Bitki adı	Türkçe/İngilizce Adı	Etken madde	Kimyasal grup	Genel kullanım alanları
<i>Colchicum autumnale</i> L. (Colchicaceae)	Acı çiğdem, Güz çiğdemi/ Autumn crocus	Kolşisin	Fenetilizokinolin Alkaloidi	Romatoid artrit, gut, ailevi akdeniz ateşi (3).
<i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae)	Zerdeçal, Zerdeşöp, Hint safranı / Turmeric, Indian saffron, Yellow ginger	Kurkumin	Diarilheptanoid (Fenolik bileşik)	İştahsızlık, menstrual problemler, romatizma, romatoid artrit, epilepsi, safra rahatsızlıkları, cilt, ağız ve göz enfeksiyonları, cilt hastalıkları (4,5).
<i>Artemisia annua</i> L. (Asteraceae)	Peygamber süpürgesi/ Sweet sagewort.	Artemisinin	Seskiterpen lakton	Antimalaryal, baş ağrısı, vertigo (6).
<i>Vitis vinifera</i> L. (Vitaceae)	Üzüm/ Grape, Grapevine,	Resveratrol	Fitoaleksin (Fenolik bileşik)	Kronik venöz yetmezlik, bacak ödemi ve varis (7,8).
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (Asteraceae)	Devedikeni, Meryemana dikeni, Gengel/ Milk thistle	Silimarın	Flavonolignan Flavonoid (Fenolik bileşik)	Sindirim sistemi sorunları, hepatik siroz (8).
<i>Nigella sativa</i> L. (Ranunculaceae)	Çörekotu, Çöreoitu, Karaca otu, Otçam, Siyah Kimyon/ Black cumin, Black seed	Timokinon	Monoterpen	Bronşit, astım, ishal, romatizma ve cilt bozuklukları, karaciğer hastalıkları, iştahsızlık, emenagog, galaktagog, Antiparazitik ve bağışıklık sistemini güçlendirici (9-13).
<i>Aesculus hippocastanum</i> L. (Hippocastanaceae)	Atkestanesi/ Horse Chesnut	Essin	Triterpen saponin	Mesane şikayetleri, gastrointestinal bozukluklar, ateş, hemoroid, kronik venöz yetmezlikleri, ödem ve cilt hastalıkları (14).
<i>Citrus sp.</i> (Rutaceae)	Narenciye/Citrus	Hesperidin Diosmin	Flavanon Flavonoid (Fenolik bileşik)	Diyabet, kolesterol, İnflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar (15-17).
<i>Fagopyrum esculentum</i> Moench (Polygonaceae)	Karabuğday/ Buckwheat	Kersetin	Flovanon Flavonoid (Fenolik bileşik)	Venöz ve kapiller tonusu dengeleyici, arteriyel sertleşmeyi önleyici, diyabet, obezite, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve kabızlık (18).
<i>Allium cepa</i> L. (Amaryllidaceae)	Soğan/ Onion	-	-	Ateroskleroz, dispepsi, öksürük, bronşit, hipertansiyon, ağız ve farinks enflamasyonu, obezite ve diyabet, saçkıran, çatlak ve yaralar (19).

COVID-19 tanısı konulmuş kadın ve erkek hastalar üzerinde, bitkisel kökenli etken maddelerden en çok kolşisin üzerine çalışma planlandığı görülmüştür (Tablo 2). Bunu kurkumin, artemisinin ve resveratrol maddeleri izlemektedir. Yürütülmekte olan klinik çalışmalar ve kullanılan etken maddeler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Klinik çalışmalarda kullanılan bitkisel kökenli etken maddeler ve çalışma tasarımları				
Çalışma	Hasta popülasyonu	Çalışma tasarımı	Ölçütler	Kayıt numarası
Kolşisin	N=105 COVID-19 tanısı konmuş, erkek ve kadın	Prospektif, randomize açık etiketli, klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin + Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 1,5 mg yükleme dozu ve ardından 60 dakika sonra 0,5 mg devamında 3 hafta boyunca günde iki kez 0,5 mg idame dozları	Birincil sonuç ölçütleri: Maksimum yüksek hassasiyetli kardiyak troponin seviyesi, C-reaktif proteinin üst referans sınırının 3 katından daha fazlasına ulaşma süresi, normal aktivitelere devam edebilmekten ölüme kadar değişen sürede 2 puan bozulma süresi (7-dereceli klinik durum ölçeği). İkincil sonuç ölçütleri: Mekanik ventilasyon gerektiren katılımcıların yüzdesi, mortalite ve advers olayların sayısı, tipi ve ciddiyeti.	(20).
Kolşisin	N=1000 COVID-19 tanısı konmuş 70 yaş ve üstü erkek ve kadın	Açık etiketli, randomize, kontrollü, tek merkezli, Faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+septomatik tedavi Kontrol grubu: Semptomatik tedavi Doz: Hastalara 0,5 mg oral kolşisin ilk 3 gün boyunca günde iki kez ve son 18 gün boyunca günde bir kez	Birincil Sonuç Ölçütleri: COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ölen katılımcı sayısı [Süre: randomizasyondan 21 gün sonra] COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatmayı gerektiren katılımcı sayısı [Süre: randomizasyondan 21 gün sonra] Diğer Sonuç Ölçütleri: COVID-19 enfeksiyonundan (pozitif PCR testi ile) doğrulanmış bir tanı zorunlu olacaktır.	NCT04416334

Kolşisin	N=174 COVID-19 tanısı konmuş 18-70 yaş kadın ve erkek	Çift kör, plasebo kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Standart tedavi Kontrol grubu: Plasebo+Standart tedavi Doz: Tedavi ve plasebo grubuna 1. gün 1,5 mg doz tablet ve ardından 9 gün 0,5 mg doz	Birincil Sonuç Ölçütleri: Vücut sıcaklığında, total lenfosit sayısı, D-dimer, fibrinojen ve ferritin düzey ve miyalji, artralji durumlarında iyileşmeler İkincil Sonuç Ölçütleri: Yok	NCT04367168
Kolşisin	N=70 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Açık Etiketli, randomize kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Doz: 10 gün boyunca, a-) Kolşisin grubu: Günde 2 veya 3 kez 0,5 mg b-) Ruxolitib grubu: Günde 2 kez 5 mg c-) Secukinumab grubu: İlk gün günde 300 mg subkutan uygulama, sonraki günler günde 2 kez 150 mg subkutan uygulama	Birincil Sonuç Ölçütleri: Solunum sıklığı, vücut sıcaklığı, oksijen desteği olmadan SpO ₂ , ventilasyon CRP, d-dimer, akciğer hasarı için tomografi. İkincil Sonuç Ölçütleri: Ölüm veya ventilasyon süresi, CRP, D-dimer, Tomografi.	NCT04403243
Kolşisin	N=150 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Açık Etiketli, randomize kontrollü Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Standart tedavi+Kolşisin Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 0,6 mg kolşisin tabletleri, 30 gün boyunca, günde 2 defa	Birincil Sonuç Ölçütleri: Tüm nedenlere bağlı mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı veya mekanik dolaşım desteği (MCS) ihtiyacı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Troponin, beyin natriüretik peptit (BNP), CRP, D-dimer seviyeleri, ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) değişiklik, tüm nedenlere bağlı ölüm.	NCT04355143

Kolşisin	N=200 COVID-19 tanısı konmuş 10 yaş ve üstü çocuk, kadın ve erkek	Randomize, çift kör Faz 1 ve Faz 2 klinik çalışma Standart tedavi (Faz 1) Colchicine Plus Herbal fenolik monoterpen Fraksiyonlarının oral uygulaması (Faz 2) Doz: Bu çalışmada, 30 gün boyunca Colchicine Plus Herbal fenolik monoterpen Fraksiyonlarının oral uygulaması ile kombinasyon halinde standart tedavi rejimleri ile tedavi edilecektir.	Birincil Sonuç Ölçütleri: Ölüm oranı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Hastaların klinik bulgularında değişiklik, hastanede yatış süresi, C-reaktif protein, lenfosit sayısı, serum laktat dehidrojenaz, serum İnterlökin-6, eritrosit sedimantasyon hızı.	NCT04392141
Kolşisin	N=200 COVID-19 tanısı konmuş 18-70 yaş kadın ve erkek	Randomize, çift kör, Plasebo kontrollü, Faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Standart tedavi Kontrol grubu: Plasebo+Standart tedavi Doz: Tedavi grubundaki hastalar, standart tedaviye ek olarak, ilk 3 gün boyunca günde 0,5 mg kolşisin, sonraki 12 gün boyunca günde 1 mg kolşisin	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik semptomlar, akciğer tomografisi, hastanede ve taburculuk sırasındaki O ₂ saturasyonu, laboratuvar sonuçları (ESR, CRP, NLR, LDH, ferritin, d-dimer). İkincil Sonuç Ölçütleri: Yoğun bakım ünitesinde yatış gereksinimi, ölüm oranı.	IRCT20190810044500N5
Kolşisin	N=100 COVID-19 tanısı konmuş 18-75 yaş kadın ve erkek	Randomize, tek kör, plasebo kontrollü, Faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Klorokinin Kontrol grubu: Plasebo+Klorokinin Doz: 10 gün boyunca günde 1 mg kolşisin tablet	Birincil Sonuç Ölçütleri: Hastanede yatış süresi; ateşin kesilmesi, mortalite dahil sonuç; yoğun bakım ünitesine geçiş ve taburcu olma zamanı.	IRCT20200418047126N1

Kolşisin	N=180 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Açık etiketli, randomize kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin +Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 10 gün boyunca günde 2 kez 0,5 mg	Birincil Sonuç Ölçütleri: Kardiyak troponin Klinik durumda kötüleşme (DSÖ R&D Blueprint skalasına göre).	NCT04326790
Kolşisin	N=70 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Açık etiketli, randomize kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: Tedavi grubu: 14 gün boyunca günde 2 kez 0,6 mg kolşisin	Birincil Sonuç Ölçütleri: 8L oksijen desteğine ek oksijene ihtiyaç duyan hasta oranı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hasta oranı. Hastanede kalış süresi, ölüm, maksimum CRP, maksimum troponin yükselmesi.	NCT04363437
Kolşisin	N=6000 COVID-19 tanısı konmuş 40 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, Faz 3, çok merkezli çalışma Tedavi grubu: Kolşisin Kontrol grubu: Plasebo Doz: 30 gün boyunca, ilk 3 gün boyunca günde 2 kez 0,5 mg, sonraki 27 gün, günde 1 kez 0,5 mg kolşisin	Birincil Sonuç Ölçütleri: COVID-19 nedeniyle ölen veya hastaneye yatışı gereken kişi sayısı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Ölen kişi sayısı, hastaneye yatan kişi sayısı, mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan kişi sayısı.	NCT04322682

Kolşisin	N=4000 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize kontrollü, açık etiketli, paralel grup, Faz 3 klinik çalışma Doz: 28 gün boyunca Tedavi grubu: Hastanede yatan hasta: İlk gün 1,2 mg, sonraki 27 gün boyunca Ayaktan başvuran hasta: İlk 3 gün günde 2 kez 0,6 mg, sonraki 25 gün boyunca günde 1 kez 0,6 mg Kontrol grubu 1 (Hastanede yatan hasta): 0,25 mg interferon-beta Kontrol grubu 2 (Hastanede yatan hasta-Ayaktan başvuran hasta): 75-100 mg Aspirin Kontrol grubu 3 (Hastanede yatan hasta): Günde 2 kez 2,5 mg Rivaroxaban	Birincil Sonuç Ölçütleri: Hastaneye yatış ve ölüm, mekanik ventilasyon İkincil Sonuç Ölçütleri: Hastalığın ilerleme oranı, majör advers kardiyovasküler parametreler.	NCT04324463
Kolşisin	N=150 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize kontrollü, Açık etiketli, paralel grup, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin +Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 30 gün boyunca günde 2 kez 0,6 mg kolşisin	Birincil Sonuç Ölçütleri: Ölüm oranı , mekanik ventilasyon ihtiyacı, mekanik dolaşım desteği ihtiyacı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Delta troponin seviyesi, delta BNP seviyesi, ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonda değişiklik, delta CRP seviyesi, delta d-dimer seviyesi, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan kişi sayısı, mekanik dolaşım desteği gerektiren kişi sayısı, 90 gün içinde tekrar hastaneye yatan kişi sayısı, tüm nedenlere bağlı ölüm.	NCT04355143

Kolşisin	N=102 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize kontrollü, açık etiketli, paralel grup çalışması, Faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Standart tedavi Kontrol grubu: Plasebo+Standart tedavi Doz: 1,5 mg kolşisin başlangıç dozu, sonraki 7 gün boyunca günde 2 kez 0,5 mg, toplam 28 günlük tedavi tamamlanincaya kadar günde 1 kez 0,5 mg kolşisin.	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik iyileşme, IL-6 seviyesi. İkincil Sonuç Ölçütleri: Klinik iyileşme, invaziv mekanik ventilasyonlu gün sayısı, yüksek akımlı oksijen tedavisi yapılan gün sayısı, CRP, GDF-15, IL-1beta, D-dimer, TNF-alfa, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, LDH, ferritin, NT- proBNP değışiklik, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesindeki gün sayısı, ölüm oranı	NCT04350320
Kolşisin	N=80 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize kontrollü, çift kör, paralel grup, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Kolşisin+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 10 gün boyunca günde 2 kez 0,5 mg kolşisin	Birincil Sonuç Ölçütleri: CRP seviyesi, klinik iyileşme, PCR viral yükü, akciğer tomografisi. İkincil Sonuç Ölçütleri: LDH seviyesi.	NCT04360980
Kurkumin	N=60 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Açık etiketli, paralel grup, Faz 3 çalışma Tedavi grubu: Kurkumin+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 2 hafta boyunca günde 2x2 kez 40 mg kurkumin, geri kalan 2 hafta boyunca, 2x1 kez 40 mg kurkumin	Birincil Sonuç Ölçütleri: Ateş, klinik cevap, advers reaksiyonlar, radyolojik cevap. İkincil Sonuç Ölçütleri: Hastanede kalış süresi, klinik cevap.	IRCT20200408046990N1

Kurkumin	N=60 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Açık etiketli, paralel grup, Faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Nanokurkumin+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 1 hafta boyunca Tedavi grubu: Günde 3 kez 80 mg nanokurkumin	Birincil Sonuç Ölçütleri: Sitokin gen ifadesi ölçümü, serum sitokin düzey ölçümü, klinik semptomlar, laboratuvar bulguları	IRCT20200519047510N1
Kurkumin	N=100 COVID-19 tanısı konmuş 20-75 yaş kadın ve erkek	Randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü klinik çalışma Tedavi grubu:Kurkumin-piperin Kontrol grubu: Plasebo Doz: 12 hafta boyunca günde 2 kez 500 mg kurkumin+5 mg piperin karışımı	Birincil Sonuç Ölçütleri: Göğüs tomografisi, ateş, hastanede kalma süresi, hs-CRP, ESR, ALT, LDH, BUN, kreatinin, hemogram, kan oksidatif stres belirteçleri (SOD, MDA, TAC), albumin, hastalık şiddeti, öksürük şiddeti ve sıklığı.	IRCT20121216011763N46
Kurkumin	N=86 COVID-19 tanısı konmuş 18-80 yaş kadın ve erkek	Randomize, plasebo kontrollü, çift kör faz 2-3 klinik çalışma Tedavi grubu: Nano kurkumin Kontrol grubu: Plasebo Doz: 14 günlük tedavi süresi boyunca 240 mg oral nano kurkumin	Birincil Sonuç Ölçütleri: IL-1, IL-6, IL-17 ve TNF-a genlerinin ifade oranları ve sitokin salgılama oranları (PCR ve ELISA), klinik bulgular, laboratuvar bulguları.	IRCT20200324046851N1
Kurkumin	N=30 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Açık etiketli, gözlemsel, klinik çalışma Tedavi grubu: Kurkumin Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: Belirtilmemiştir	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik iyileşme İkincil Sonuç Ölçütleri: Total lökosit sayısı, IL-6 ve Hs-CRP	CTRI/2020/05/024967

Artemisinin Kurkumin-Frankincense-C vitamini	N=50 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize, plasebo kontrollü, Faz 2 çalışma Tedavi grubu: ArtemiC + Standart tedavi Kontrol grubu: Plasebo + Standart tedavi Doz: 2 hafta boyunca 6 mg Artemisinin, 20 mg Kurkumin, 15 mg Frankincense ve 60 mg vitamin C	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik iyileşme, advers etkiler. İkincil Sonuç Ölçütleri: PCR testinde negatifite ulaşma süresi, ateş ve oksijen saturasyonunda iyileşen hasta oranı, sağ kalım oranı, mekanik ventilasyon yoğunluğu ve sıklığı, yoğun bakımda kalma sıklığı, oksijen desteği süresi.	NCT04382040
Artemisinin piperakin	N=160 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Tek kol, Faz 4 klinik çalışma. Tedavi grubu: Artemisinin piperakin tablet Doz: Belirtilmemiştir	Birincil Sonuç Ölçütleri: NCoV'nin viral yükü, kan rutin testleri, KC, böbrek fonksiyon testi, ateş, nabız, solunum, kan basıncı, akciğer tomografisi	ChiCTR2000033049
Artemisinin-piperakin	N=240 COVID-19 tanısı konmuş 2-65 yaş kadın ve erkek	Randomize kontrollü, faz 4 çalışma Tedavi grubu:Artemisinin-piperakin Kontrol grubu: Non-antiviral ilaçlarla semptomatik tedavi Doz: Belirtilmemiştir	Birincil Sonuç Ölçütleri: Tolerans, kan rutini, nCoV nükleik asit dönüşüm süresi ve nükleik asit dönüşüm oranı, KC, böbrek fonksiyon testi, ateş, nabız, solunum, kan basıncı, akciğer tomografisi	ChiCTR2000032915
Resveratrol Kurkumin	N=60 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Tek merkezli, prospektif, randomize, açık etiketli, kontrollü, paralel faz 3 klinik çalışma Tedavi grubu: Standart tedavi+ kurkumin-resveratrol kapsül Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: Kurkumin ve resveratrol içeren 500 mg kapsül, 7 gün boyunca her 12 saatte bir uygulanacaktır.	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik semptom değişiklikleri (kuru öksürük, solunum sıkıntısı, ateş) İkincil Sonuç Ölçütleri: Laboratuvar testlerinde değişiklikler, klinik muayenede görülen yan etkiler	IRCT2008091001165N56

Resveratrol	N=200 COVID-19 tanısı konmuş 45 yaş ve üstü kadın ve erkek	Çift Kör, Plasebo Kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu:100 kişi resveratrol + D3 vitamini Kontrol grubu:100 kişi plasebo + D3 vitamini Doz: Denekler tedaviyi 15 gün boyunca Günde 4 kez alacaklar, ayrıca her iki grup da resveratrolün etkilerini arttırmak için D3 Vitamini 100.000 IU	Birincil Sonuç Ölçütleri: Hastaneye yatış oranı, İkincil Sonuç Ölçütleri: Yoğun bakıma yatış oranı, İnvaziv ventilasyon, Semptom şiddeti, İstenmeyen etkiler	NCT04400890
Timokinon	N=64 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Açık etiketli, non-randomize, kontrollü, Faz 2 klinik çalışma Tedavi grubu: Timokinon+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 14 gün boyunca Günde 50 mg timokinon	Birincil Sonuç Ölçütleri: Virolojik ve klinik cevap İkincil Sonuç Ölçütleri: Klinik ve immünolojik sonuçlar	CTRI/2020/05/025167
Silimarin	N=50 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Randomize, çift kör, kontrollü, klinik çalışma Tedavi grubu: Standart tedavi+Silimarin Kontrol grubu: Standart tedavi+plasebo Doz: Standart tedaviye ek olarak 420 mg / gün silimarin, 3 bölünmüş dozda	Birincil Sonuç Ölçütleri: Klinik iyileşme süresi. İkincil Sonuç Ölçütleri: Klinik sonuçlar, mekanik ventilasyon süresi, hastaneye yatış, virolojik cevap, istenmeyen etkiler.	NCT04394208
Essin	N=120 COVID-19 tanısı konmuş 18-75 yaş kadın ve erkek	Çift kör, paralel grup, Faz 2 ve 3 çalışma Tedavi grubu: Essin+Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 12 gün boyunca günde 3 kez 40 mg Essin	Birincil Sonuç Ölçütleri: Ölüm oranı, klinik durum. İkincil Sonuç Ölçütleri: Oksijen alımı, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, hastanede kalış süresi, pulmoner fonksiyon.	NCT04322344

Kersetin	N=50 COVID-19 tanısı konmuş 18 yaş ve üstü kadın ve erkek	Açık etiketli, randomize olmayan, paralel grup, klinik çalışma Tedavi grubu: Kersetin Kontrol grubu: Müdahale yok Doz: 3 ay boyunca Profilaksi için: 500 mg kersetin Tedavi için: 1000 mg kersetin	Birincil Sonuç Ölçütleri: COVID-19 prevalansı, standart ölüm oranı. İkincil Sonuç Ölçütleri: Ölüm oranı.	NCT04377789
Hesperidin, Diosmin	N=100 COVID-19 tanısı konmuş 18-65 yaş kadın ve erkek	Randomize, çift kör, kontrollü, paralel çalışma Tedavi grubu: Hesperidin-Diosmin karışımı+ Standart tedavi Kontrol grubu: Standart tedavi Doz: 7 gün boyunca günde üç kez 1000 mg (Hesperidin ve Diosmin karışımı), 3 gün boyunca günde iki kez 1000 mg (Hesperidin ve Diosmin karışımı)	Birincil Sonuç Ölçütleri: PCR negatif İkincil Sonuç Ölçütleri: Solunum hızı PaO ₂ , serum IL1 β ve TNF- α değişimler Ölüm oranı	NCT04452799

Bitki kökenli etken maddelerin farmakolojik aktiviteleri ve etki mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

KOLŞİSİN

Klinik çalışmalar tarandığında COVID-19'da kolşisin maddesinin çok sayıda çalışmada denendiği görülmüştür. Kolşisin ilaç olarak kullanılan bir molekül olmakla birlikte, ilk olarak 1820 yılında izole edildiği şekilde hala *Colchicum autumnale* ve buna yakın bazı türlerden doğal olarak elde edildiği, sentetik olarak üretilmediği ve bu çalışmalarda türevleri kullanılmadığı için yani doğrudan bitkisel kökenli olduğundan dolayı bu çalışmanın kapsamına alınmıştır (21). Martínez ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kolşisinin akut koroner sendromlu hastalarda lokal kardiyak enflamatuvar sitokininin üretimi üzerindeki etkisi araştırılmış, kısa süreli kolşisin ile yapılan tedavinin, IL-1 β , IL-18 ve IL-6 sitokin düzeylerini hızlı ve baskın bir şekilde azaltabileceği ortaya konulmuştur (22). Yapılan bir diğer çalışmada kolşisin etken maddesi anti-HSV etki göstermiştir (23). Çok sayıda *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmada, toksik olmayan dozlarda geniş bir yelpazede antienflamatuvar ve immünomodülatör etkiler gösterilmiştir. Kolşisin, ökaryotik hücrelerde tubulin polimerizasyonunu ve hücre içi granül taşınması, enflamatuvar sitokinlerin salgılanması, mitoz ve kemotaksis gibi tubulin ile ilişkili hücreyel fonksiyonları baskılamaktadır (24,25).

KURKUMİN

Curcuma longa bitkisinden 1842 yılında izole edilen kurkumin maddesinin, 300'den fazla klinik çalışmada, enflamatuvar hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner hastalıklar, metabolik hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve kanserler gibi çeşitli hastalıklara karşı yararlı etkileri bildirilmiştir (26). Kurkumin, farklı virüs tiplerine karşı antiviral aktiviteler göstermiştir ve COVID-19 enfeksiyonunun yönetiminde olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (27). 5-lipoksijenaz ve COX-2 enzimlerini inhibe ettiği transkripsiyon faktörü NF- κ B' nin aktivasyonunu baskılayarak TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve kemokinler gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak antienflamatuvar etkinlik gösterdiği kaydedilmiştir (28,29). Kurkumin üzerine son zamanlarda yapılan moleküler örneklemeye çalışmasında, Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlere daha yüksek bağlanma kabiliyetine sahip olduğunu ve COVID-19 virüsünün reseptörlere bağlanmasını ve hücreye girişini engelleyebileceği gösterilmiştir (30). Khaerunnisa tarafından yapılan bir diğer çalışmada kurkumin aynı zamanda COVID-19 Mpro proteazı baskılayarak virüsün yayılma yolağı üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir (31).

ARTEMİSİNİN

Artemisinin elde edildiği ve ülkemizde de yetişen *Artemisia annua* bitkisi, geleneksel olarak diyabette ve bronşitte kullanılmaktadır (32). 2015 Nobel Tıp ve fizyoloji alanında Prof. Youyou Tu, malaryada kullanılan artemisinin maddesinin keşfinden dolayı ödüle layık görülmüştür. 1970'li yıllarda tespit edilen artemisinin proenflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabileceği düşünülmektedir (33,34). Artemisinin TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını azaltarak viral hastalıklarda sitokin fırtınasını önleyebileceği belirtilmiştir (35). Özellikle, artemisinin virüslere, protozoalara, helmintlere ve mantarlara karşı güçlü inhibitör etkileri olduğu ve sıtma hastaları üzerinde antienflamatuvar etki göstererek enfeksiyonları baskıladığı ortaya konulmuştur (36).

RESVERATROL

Resveratrol (trans-3,5,40-trihidroksistilben), çok çeşitli bitki türlerinde bulunan bir polifenoldür ve ilk çalışmalar 1976'da Langcake ve Pryce adlı araştırmacılar tarafından asma yaprağında (*Vitis Vinifera*) başlamıştır (37). Araştırmalar, farklı türlerde ve çeşitli hastalık modellerinde kanser, kardiyovasküler bozukluklar, diyabet ve metabolik hastalıklar gibi çok çeşitli hastalıkların ilerlemesini önleyebileceğini veya yavaşlatabileceğini göstermiştir (38,39). Çeşitli çalışmalarda antiviral etkinlik gösterdiği de ortaya konulmuştur. İnfluenza virüsü enfeksiyonunda, resveratrol maddesinin Madin Darby Canine Kidney (MDCK) hücrelerinde viral ribonükleoproteinlerin nükleer-sitoplazmik translokasyonunu bloke ettiği, böylece protein kinaz C ile ilişkili yolların baskılanması ile ilgili geç viral proteinlerin ifadesini azalttığı gösterilmiştir (40). Resveratrolün MERS-CoV enfeksiyonunu ve enfeksiyon sonrası uzun süreli hücresel hayatta kalmayı önemli ölçüde baskıladığı görülmüştür. Ayrıca, resveratrol maddesi MERS-CoV replikasyonu için gerekli nükleokapsid (N) protein salınımını ve MERS-CoV tarafından uyarılan apoptozu azaltmıştır (41). Bir diğer çalışmada resveratrolün, Herpes simpleks virüs (HSV-1 ve HSV-2) enfeksiyonları üzerindeki kayda değer etkilerinin, NF- κ B ve hücre dışı sinyal regülasyonlu kinazlar / mitojenle aktive olan protein kinazlar (Erk / MAPK), ROS'un hızlı ve sürekli salınımının teşvik edilmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (42). Ayrıca *in vivo* bir çalışmada COX aktivitesini güçlü bir şekilde baskılayarak antienflamatuvar etki göstermiştir (43). Resveratrol ile yapılan bir klinik çalışmada nonalkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda C-reaktif protein (CRP), TNF- α , IL-6, Sitokeratin 18-M30 ve NF- κ B değerleri üzerine olumlu etkiler göstererek antienflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (44).

SİLİMARİN

Silybum marianum'da bulunan ve 1960'lı yıllarda izole edilen silimarin bileşiği, karaciğer hastalıklarının tedavisiyle ilişkili faydalı etkileri nedeniyle uzun yıllardır tamamlayıcı ve alternatif tıpta dünya çapında kullanılmaktadır (45). Özellikle hepatit virüsüne karşı güçlü antiviral olarak bilinir (46). Anti-HSV etki ve enflamatuvar sitokin salınımı baskılayarak antienflamatuvar etki gösterdiği kaydedilmiştir (23,47,48).

TİMOKİNON

Timokinon (2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon), *Nigella sativa* yağı ve özütlerinde bulunan önemli bir fitokimyasal biyoaktif bileşendir. *N. sativa* tohumlarının yaklaşık %30-48'ini oluşturur (49). 1963'teki izolasyonu ve karakterizasyonundan bu yana (50) dünya çapında birçok araştırmacı tarafından kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. *N. sativa* ve timokinon üzerine yapılan çalışmalarda antihistaminik, antienflamatuvar, antihipertansif, hipoglisemik, antikanser ve bağışıklık düzenleyici etkileri bulunmuştur (49,51). Timokinon maddesinin SARS-CoV-2 proteaz enzimini baskıladığı ve NF-κB yolunu baskılayarak sitokin salınımını engellediği gözlemlenmiştir (52,53). Yapılan bir diğer çalışmada ise timokinon maddesi IL-1β, TNF-α, MMP-13, PGE2, COX-2 enzim ve sitokinlerinin aktivitelerini ve NF-κB yolunun fosforilasyonunu baskılamıştır (54).

ESSİN

Balkanlarda doğal olup, ülkemizde yetiştirilen, yüzyıllardır geleneksel bir ilaç olarak kullanılan *Aesculus hippocastanum* (at kestanesi) bitkisinden, ilk olarak 1953'de izole edilen, essin maddesi, esas olarak A, B, C ve D essinden oluşan bir triterpen saponin karışımıdır. Çeşitli çalışmalarda antiödematöz, antienflamatuvar, antiviral ve venotonik etkiler göstermiştir (55). Enflamatuvar sitokinlerin salınımını ve Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) ile SARS-CoV virüslerinin replikasyonlarını baskıladığı belirtilmiştir (56). RSV ile enfekte olmuş epitelyal ve makrofaj hücre hatlarında, essin maddesi NF-κB, aktivatör proteini-1 ve sitokinlerin aktivitelerini modüle ederek antiviral aktivite göstermiştir (57).

HESPERİDİN

1828 yılında izole edilen hesperidin, limon ve tatlı portakal gibi turuncgillerde bulunan bir flavon glikozittir. Hesperidin'in antiaterojenik, antihiperlipidemik, antidiyabetik, venotonik, kardiyoprotektif, antihipertansif, antiinflamatuvar ve antiviral etkiler gibi çeşitli farmakolojik aktiviteleri vardır. Hesperidin maddesinin antiinflamatuvar aktivitesi esas olarak antioksidan savunma mekanizmasına ve proinflamatuvar sitokin üretiminin baskılanmasına bağlanmıştır (58). İnfluenza virüsüne karşı, mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) yolunun aktivasyonunu sağlayarak antiviral etkinlik göstermiştir (59,60). Hesperidin'in anti-HSV etki gösterdiği bulunmuştur (23). Hesperidin maddesinin rotavirüs enfeksiyonu üzerinde (Ld:50 10 mikroM) güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu ve virüsün hücrelere girmesini baskıladığı gözlenmiştir (61). Hesperidin, interferon gama (IFN-γ) ve IL-2 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını baskılayarak antienflamatuvar etki göstermiştir (62). Aynı zamanda tip 2 diyabetik hastalarda TNF-α ve IL-6 salınımının baskılanmasında önemli bir rol oynamıştır (63). En sık araştırılan reseptörlerden biri olan ACE2 reseptörleri aracılığıyla viral girişe müdahale edebileceği ve konakçı hücresel bağışıklığı geliştirebileceği bildirilmiştir (64).

DİOSMİN

Diosmin, merkezi karbon halkasında iki karbon atomu arasında bir çift bağ varlığıyla hesperidinden moleküler olarak farklılık gösterir, çeşitli bitki kaynaklarından izole edilebilen veya hesperidin

maddesinden türetilen doğal olarak oluşan bir flavonoid glikozitidir. Diosmin ilk olarak 1925'te *Scrophularia nodosa*'dan izole edilmiş ve 1969'da bir terapötik ajan olarak tanıtılmıştır. Daha çok kronik venöz yetmezlik, hemoroid, lenfödem ve varisli damarları tedavi etmek için bir vasküler koruyucu ajan olarak 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmış ayrıca antienflamatuvar, antioksidan ve antiviral etkisi olduğu bulunmuştur. Diosmin maddesinin rotavirüs enfeksiyonu üzerinde güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu ve virüsün hücrelere girmesini baskıladığı gözlemlenmiştir (65). Yapılan *in vivo* bir çalışmada diosminin, omurilikteki CCI ile indüklenen IL-1 β , TNF- α , IL-33 ve Olig2 mRNA ifadesini baskıladığı gözlenmiştir (66). Diosmin maddesinin prostaglandin E2 (PGE2) ve tromboksan A2'nin yanı sıra lökosit aktivasyonu, migrasyonu ve adezyonu üzerine baskılayıcı etki gösterdiği görülmüştür ve endotelial adezyon moleküllerinin plazma seviyelerinde ve nötrofil aktivasyonu üzerinde önemli bir azalmaya neden olduğu ve böylece mikrodolaşım hasarına karşı koruma sağlayabileceği gösterilmiştir (67,68).

KERSETİN

1850'li yıllarda izole edilen kersetin (3, 3', 4', 5, 7-pentahidroksiflavanon) bileşiğinin, yapılan çalışmalarda antikanserijen, antienflamatuvar, antiviral, antioksidan ve lipid peroksidasyonunu, trombosit agregasyonunu ve kılcal geçirgenliği baskılama gibi aktivitelere sahip olduğu ve genel sağlığın korunması ve hastalığa karşı direncin geliştirilmesi üzerine potansiyel faydalarının olabileceği düşünülmektedir. Antiviral etkiyi ölçmek için yapılan çalışmalarda, SARS-CoV PLpro'ya karşı inhibitör etki göstermiştir (69,70). Bunun yanında tümör nekroz faktörünün antiviral etkisini artırarak, veziküler stomatit virüsü, ensefalomyokardit virüsü ve HSV-1 replikasyonunu doza bağlı olarak baskılamıştır (23,70).

TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bitkisel kaynaklı bileşikler ile yapılmış klinik çalışmalarda henüz çalışmaların büyük bir kısmının tamamlanmamış olduğu görülmektedir. Bu durumun başlıca sebebi ise salgının ve klinik çalışmaların henüz daha çok yeni olmasıdır.

Üzerinde en fazla çalışma yapılan madde kolşisin olup, gut, ailevi akdeniz ateşi ve Behçet sendromunun tedavisinde uzun süredir kullanılan antienflamatuvar ve immünomodülatör bir ajandır. Kolşisinin, IL-1 üretimini baskılama yeteneğine bağlı olarak, COVID-19 enfeksiyonunun bazı komplikasyonlarının tedavisinde yararlı olduğu ileri sürülmüştür (25). Ancak, Cure ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kolşisinin, COVID-19 hastalarında sitozolik pH'ı artırma ve önleme etkilerinin, sitokin fırtınasını önlemede çok zayıf olduğu ve yararlı olmayabileceği belirtilmektedir. Ayrıca kolşisinin, COVID-19'da ARDS ve multiorgan yetmezliğini artırabileceği ve COVID-19'da kullanılmasının şüpheli olduğunu belirtmişlerdir (71). İkinci sırada yer alan kurkuminin, bazı çalışmalarda fareler üzerinde farklı dozlarda uygulandığında ACE inhibitörü etki göstererek ACE2'yi artırdığına dair veriler bulunmaktadır (72-76). Düşük dozda kurkumin kullanımında bu etkiler görülmemekle birlikte, kullanımında göz önüne alınması gerekir. Bunun yanında kurkuminin antiviral ve antienflamatuvar etki gösterdiği çok sayıda çalışma da mevcuttur. Özellikle COVID-19 viral enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan vücudun aşırı enflamatuvar yanıtını antienflamatuvar etki ile modüle etmeye yardımcı olabilir. 2015 yılında yayınlanan bir makalede, viral enfeksiyonlarda önemli olan "Sitokin salınımı ve Sitokin Fırtınasının" kurkumin tarafından baskılabileceği desteklenmiştir (77). Sitokin fırtınasının COVID-19 enfeksiyonunda da vücutta oluşan ciddi bir yanıt olması kurkuminin klinik çalışmalarda çok fazla araştırılma nedenini açıklamaktadır.

Sonuç olarak kurkuminin COVID-19 üzerine etkisine dair farklı görüşler mevcuttur. Bazı uzmanlar, kurkuminin vücudun bağıışıklığına müdahale edebileceği ve bazı istenmeyen etkilere neden olabileceği

konusunda uymaktadır. Bu uyarıları destekleyen güçlü bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, COVID-19 için kurkumin kullanımını destekleyecek kesin bir kanıt da yoktur.

Klinik çalışmalarda kullanılan diğer bir bileşik olan hesperidin maddesinin ACE2 reseptörleri yoluyla viral giriş müdahale edebileceği ve konakçı hücrel bağışıklığı geliştirebileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda enflamatuvar araçların salınımını azalttığı ve diğer flavonoidlerle karışımının venöz trombo-embolizme karşı koruyarak COVID-19 enfeksiyonunda görülen damarlarda oluşan tahribatı azaltma üzerine olumlu etkiler gösterebileceği belirtilmiştir (64).

Artemisinin maddesi de klinik çalışmalarda denenen maddeler arasındadır. Bu çalışmalarda artemisinin, sıtma tedavisindeki kullanım şekli olan, piperinin sentetik bir türevi piperakin ile birlikte kullanılmaktadır. Ülkemiz medyasında çok tartışılan maddelerden biri olan artemisinin bileşiğinin proenflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabileceği ön görülmesine karşın, bilimsel çalışmalar ile desteklenmemektedir. Bu madde ile yapılan klinik çalışmalar sonuçlandırıldığında daha sağlıklı sonuçlara ulaşılabilecektir.

Genel olarak bakıldığında en çok araştırılan bileşiklerin virüs üzerine etkilerine bağlı olarak bir etki mekanizması görülmektedir. Diğer başlıca etki mekanizma ise sitokin salınımını baskılayarak antienflamatuvar aktivite üzerinden görülen etkidir.

Çalışmaların en fazla Çin kaynaklı olduğu görülmektedir. Daha sonra Avrupa ülkelerinde yapılan klinik çalışmalar gelmektedir. Çin ve Avrupa kaynaklı çalışmaların standartları farklılık gösterebileceğinden çalışmaları değerlendirirken bu durum göz önüne alınmalıdır. Çünkü Çin'de bitkisel kökenli bileşikler ile düzenlenen klinik çalışmalarda, çalışmaların güvenilirliğini sağlayacak randomizasyon, örneklem büyüklüğü ve verilerin güvenilirliği gibi birçok konu hakkında bazı DSÖ kaynaklarına göre sorunlar oluşabilmektedir (78).

SONUÇ

COVID-19 enfeksiyonu hakkında henüz birçok konunun aydınlatılmamış olmasına rağmen çok sayıda doğal veya sentetik bileşik tedavide denenmeye devam edilmektedir. Doğal kaynaklı bileşikler de bu alanda sentetik bileşiklere oranla sayıca az olsalar da yine de azımsanmayacak miktardadırlar. Ancak etkinliklerini gösterebilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu da açıktır. Bu maddelerin bir kısmı aynı zamanda ruhsatlandırılmış ürünler olduğundan COVID-19'da klinik etkinlik göstermeleri durumunda güvenli kullanım açısından da bir avantaj oluşturacaktır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. World health organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (cited 2020, July 22) Available from: URL:https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjwx9_4BRAHEiwApAt0zuD7J-ugpk4jawYQsY9hACh6jPPGUoBTfsxEWK4LVA2u5ru-4ptcZxoCDecQAvD_BwE
2. Akalin E, Ekici M, Alan Z, Özbir Elevli E, Yaman Bucak A, Aobulaike N, et al. Traditional Chinese medicine practices used in COVID-19 (Sars-CoV-2/Coronavirus-19) treatment in clinic and their effects on the cardiovascular system. Archives of the Turkish Society of Cardiology. 2020; 48(4): 410-24.
3. Natural medicines, Professional monograph, Colchicum autumnale. (serial online) (cited 2020 July 20) Available from: URL: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements/professional.aspx?productid=282>
4. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins W, editors. ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd ed. New York: Thieme; 2003.
5. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, editors. PDR for Herbal Medicines. 2nd ed. Montvale: NJ: Thomson Medical Economics; 2000.

6. Li TSC. Chinese and Related North American Herbs Phytopharmacology and Therapeutic Values. Second edition. New York: CRC Press Taylor & Francis Group; 2009.
7. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency (EMA). Assessment report on *Vitis vinifera* L., folium: 2017 May. Report No: EMA/HMPC/464682/2016
8. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins W, et al. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. 1st ed. Austin TX: American Botanical Council, Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
9. Abdel-Zaher AO, Abdel-Rahman MS, Elwasei FM. Protective effect of *Nigella sativa* oil against tramadol-induced tolerance and dependence in mice: role of nitric oxide and oxidative stress. *Neurotoxicology*. 2011; 32(6): 725-33.
10. Assayed ME. Radioprotective effects of black seed (*Nigella sativa*) oil against hemopoietic damage and immunosuppression in gamma-irradiated rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2010; 32(2): 284-96.
11. Boskabady MH, Mohsenpoor N, Takaloo L. Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine*. 2010; 17(10): 707-13.
12. Goreja WG. Black seed: nature's miracle remedy. New York, NY: Amazing Herbs Press; 2003.
13. Khaled AAS. Gastroprotective effects of *Nigella Sativa* oil on the formation of stress gastritis in hypothyroidal rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2009; 1: 143-9.
14. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res*. 2001; 44: 183-93.
15. Mollace V, Scicchitano M, Paone S, Casale F, Calandruccio C, Gliozzi M, et al. Hypoglycemic and Hypolipemic Effects of a New Lecithin Formulation of Bergamot Polyphenolic Fraction: A Double Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019; 19(2): 136-43.
16. Tejada S, Pinya S, Martorell M, Capó X, Tur JA, Pons A, et al. Potential Anti-inflammatory Effects of Hesperidin from the Genus *Citrus*. *Curr Med Chem*. 2018; 25(37): 4929-45.
17. Jawien A, Bouskela E, Allaert FA, Nicolaïdes AN. The place of *Ruscus* extract, hesperidin methyl chalcone, and vitamin C in the management of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2017; 36(1): 31-41.
18. Professional monograph, *Fagopyrum esculentum*. (serial online) (cited 2020, July 20) Available from: URL: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements/professional.aspx?productid=15>
19. Professional monograph, *Allium cepa*. (serial online) (cited 2020, July 20) Available from: URL: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements/professional.aspx?productid=643>
20. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6): e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
21. Alkadi H, Khubeiz MJ, Jbeily R. Colchicine: A Review About Chemical Structure and Clinical Using. *Infect Disord Drug Targets*. 2018; 18(2): 105-21.
22. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, Xia Q, Mallat Z, Bursill C et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(8): e002128. doi: 10.1161/JAHA.115.002128
23. Özçelik B, Kartal M, Orhan I. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. *Pharm Biol*. 2011; 49(4): 396-402.
24. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2008; 10(3): 218-27.
25. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38(2): 175-80.
26. Jäger R, Lowery RP, Calvanese AV, Joy JM, Purpura M, Wilson JM. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutrition Journal*. 2014; 13: 11. doi:10.1186/1475-2891-13-11
27. Fatemeh Z, Hosseini SA, Majeed M, Jamialahmadi T, Banach M, Sahebkar A et al. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytother Res*. 2020;10.1002/ptr.6738. doi: 10.1002/ptr.6738
28. Aggarwal BB, Chitra Sundaram C, Nikita Malani N, Ichikawa H. Curcumin: The Indian Solid Gold. In: Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S, editors. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Diseases (Advance in Experimental Medicine and Biology, Vol 595)*. Newyork: Springer Science & Business Media LLC; 2007. p. 1-75.

29. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric(*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57(13): 2889-95.
30. Utomo RY, Ikawati M, Meiyanto E. Revealing the potency of citrus and galangal constituents to Halt SARS-CoV-2 infection. Preprints. 2020 March 12. doi: 10.20944/preprints202003.0214.v1
31. Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. Preprints. 2020. doi: <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>
32. Akalin E, Alpınar K. Kekiradağ'ın tıbbi ve yenen yabancı bitkileri hakkında bir araştırma. *Ege Üniv Ecz Fak Der*. 1994; 2: 1-11.
33. Zhang T, Zhang Y, Jiang N, Zhao X, Sang X, Yanget Na, et al. Dihydroartemisinin regulates the immune system by promotion of CD8(+) T lymphocytes and suppression of B cell responses. *Life Sci China Life Sci*. 2019; 63(5): 737-49.
34. Faurant C. From bark to weed: The history of artemisinin. *Parasite*. 2011; 18(3): 215-8.
35. Cheonga DHJ, Tan DWS, Wong FWS, Tran T. Anti-malarial drug, artemisinin and its derivatives for the treatment of respiratory diseases. *Pharmacol Res*. 2020; 158(1): 104901. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104901
36. Ho WE, Peh HY, Chan TK, Wong WS. Artemisinins: pharmacological actions beyond anti-malarial. *Pharmacol Ther*. 2014; 142: 126-39.
37. Pervaiz S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. *FASEB J*. 2003; 17(14): 1975-85.
38. Saiko P, Szakmary A, Jaeger W, Szekeres T. Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutat Res*. 2008; 658(1-2): 68-94.
39. Schmatz R, Perreira LB, Stefanello N, Mazzanti C, Spanevello R, Gutierrez J, et al. Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of delta aminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochimie*. 2012; 94(2): 374-83.
40. Palamara AT, Nencioni L, Aquilano K, Chiara GD, Hernandez L, Cozzolino F, et al. Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *Journal of Infectious Diseases*. 2005; 191(10): 1719-29.
41. Lin SC, Ho CT, Chuo WH, Li S, Wang TT, Lin CC. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 144.
42. Chen X, Qiao H, Liu T, Yang Z, Xu L, Xu Y, et al. Inhibition of herpes simplex virus infection by oligomeric stilbenoids through ROS generation. *Antiviral Research*. 2012; 95(1): 30-6.
43. Khanduja KL, Bhardwaj A, Kaushik G. Resveratrol inhibits N-nitrosodiethylamine-induced ornithine decarboxylase and cyclooxygenase in mice. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2004; 50(1): 61-5.
44. Faghihzadeh F, Adibi P, Rafiei R, Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res*. 2014; 34(10): 837-43.
45. Morales-González JA, Gayosso-Islas E, Sánchez-Moreno C, Valadez-Vega C, Morales-González A, Esquivel-Soto J, et al. Protective effect of silymarin on liver damage by xenobiotics. In: *Oxidative stress and chronic degenerative diseases-a role for antioxidants*. Rijeka: Croatia InTech 2013.
46. Mayer KE, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *J Viral Hepat*. 2005; 12: 559-67.
47. Morishima C, Shuhart MC, Wang CC, Paschal DM, Apodaca MC, Liu Y, et al. Silymarin inhibits in vitro T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010; 138: 671-81.
48. Mitra R, Mitra JK. Silymarin, A Promising Nature's Remedy for Liver Diseases. *J Complement Med Alt Healthcare*. 2018; 7(1): 555704. doi: 10.19080/JCMAH.2018.07.555704
49. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: a miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013; 3(5): 337-52.
50. El-Dakhkhany M. Studies on the chemical constitution of Egyptian *N. sativa* L. seeds. *Planta Med*. 1963; 11(1): 465-70.
51. Abukhader MM. Thymoquinone in the clinical treatment of cancer: fact fiction? *Pharmacogn Rev*. 2013; 7(14): 117-20.
52. Kadil Y, Mouhcine M, Filali H. In Silico Investigation of the SARS CoV2 Protease with Thymoquinone Major Constituent of *Nigella Sativa*. *Curr Drug Discov Techno*. 2020. doi: 10.2174/1570163817666200712164406
53. Ahmad A, Rehman MU, Ahmad P, Alkharfy KM. Covid-19 and thymoquinone: Connecting the dots. *Phytother Res*. 2020. doi: 10.1002/ptr.6793

54. Vaillancourt F, Silva P, Shi Q, Fahmi H, Fernandes JC, Benderdour M. Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. *J Cell Biochem.* 2010; 112(1): 107-17.
55. Bombardelli E, Morazzoni P, Griffini A. *Aesculus hippocastanum* L. *Fitoterapia.* 1996; 67(6): 483-511.
56. Gallelli L, Zhang L, Wang T, Fu F. Severe Acute Lung Injury Related to COVID-19 Infection: A Review and the Possible Role for Escin. *J Clin Pharmacol.* 2020; 60(7): 815-25.
57. Salinas FM, Vazquez L, Gentilini MV, O'Donohoe A, Regueira E, Jodar MSN, et al. *Aesculus hippocastanum* L. seed extract shows virucidal and antiviral activities against respiratory syncytial virus (RSV) and reduces lung inflammation in vivo. *Antiviral Res.* 2019; 164: 1-11.
58. Zanzwar AA, Badole SL, Shende PS, Hegde MV, Bodhankar SL. Cardiovascular effects of hesperidin: a flavanone glycoside. *Polyphenols in Human Health and Disease.* San Diego: Academic Press; 2014. p. 989-92.
59. Dong W, Wei X, Zhang F, Hao J, Huang F, Zhang C, et al. A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating cell-autonomous immunity by MAPK signaling pathways. *Sci Rep.* 4, 7237 (2014). <https://doi.org/10.1038/srep07237>
60. Garg A, Garg S, Zaneveld LJD, Singla AK. Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin. *Phyther Res.* 2001; 15(1): 655-69.
61. Bae EA, Han MJ, Lee M, Kim DH. In vitro inhibitory effect of some flavonoids on rotavirus infectivity. *Biol Pharm Bull.* 2000; 23(9): 1122-4.
62. Xiao S, Liu W, Bi J, Liu S, Zhao H, Gong N, et al. Anti-inflammatory effect of hesperidin enhances chondrogenesis of human mesenchymal stem cells for cartilage tissue repair. *J Inflamm.* 2018; 15: 14. doi: 10.1186/s12950-018-0190-y
63. Homayouni F, Haidari F, Hedayati M, Zakerkish M, Ahmadi K. Blood pressure lowering and anti-inflammatory effects of hesperidin in type 2 diabetes; a randomized double-blind controlled clinical trial. *Phytotherapy Res.* 2018; 32: 1073-9.
64. Haggag YA, El-Ashmawy NE, Okasha KM. Is hesperidin essential for prophylaxis and treatment of COVID-19 Infection? *Medical Hypotheses.* 2020; 144: 109957. [10.1016/j.mehy.2020.109957](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109957)
65. Bertozzi MM, Rossaneis AC, Fattori V, Longhi-Balbinot DT, Freitas A, Cunha FQ, et al. Diosmin reduces chronic constriction injury-induced neuropathic pain in mice. *Chemico-Biological Interactions.* 2017; 273: 180-9.
66. Ramelet AA. Pharmacologic aspects of a phlebotropic drug in CVI-associated edema. *Angiology.* 2000; 51: 19-23.
67. Manthey JA. Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation. *Microcirculation.* 2000; 7: S29-S34.
68. Park JY, Yuk HJ, Ryu HW, Lim SH, Kim KS, Park KH, et al. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017; 32(1): 504-15.
69. Kim JK, Park SU. Quercetin and its role in biological functions: an updated review. *EXCLI Journal.* 2018; 17(1): 856-63.
70. Ohnishi E, Bannai H. Quercetin potentiates TNF-induced antiviral activity. *Antiviral Res.* 1993; 22: 327-31.
71. Cure MC, Kucuk A, Cure E. Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? *Clin Rheumatol.* 2020; 39(7): 2101-2.
72. Fazal Y, Fatima SN, Shahid SM, Mahboob T. Effects of curcumin on angiotensin-converting enzyme gene expression, oxidative stress and anti-oxidant status in thioacetamide-induced hepatotoxicity. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16(4): 1046-51.
73. Pang XF, Zhang LH, Bai F, Wang NP, Garner RE, McKallip RJ, et al. Attenuation of myocardial fibrosis with curcumin is mediated by modulating expression of angiotensin II AT1/AT2 receptors and ACE2 in rats. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 6043-54.
74. Kim HL, Kim WK, Ha AW. Effects of Phytochemicals on Blood Pressure and Neuroprotection Mediated Via Brain Renin-Angiotensin System. *Nutrients.* 2019; 11(11): 2761. doi: 10.3390/nu11112761
75. Akinyemi AJ, Thome GR, Morsch VM, Stefanello N, Goularte JF, Belló-Klein A, et al. Effect of dietary supplementation of ginger and turmeric rhizomes on angiotensin-1 converting enzyme (ACE) and arginase activities in L-NAME induced hypertensive rats. *J Funct Foods.* 2015; 17: 792-801.
76. Rachmawati H, Soraya IS, Kurniati NF, Rahma A. In vitro study on antihypertensive and antihypercholesterolemic effects of a curcumin nanoemulsion. *Sci Pharm.* 2016; 84(1): 131-40.
77. Sordillo PP, Helson L. Curcumin Suppression of Cytokine Release and Cytokine Storm. A Potential Therapy for Patients with Ebola and Other Severe Viral Infections. *In vivo.* 2015; 29: 1-4.
78. Maxmen A. More than 80 clinical trials launch to test coronavirus treatments. *Nature.* 2020; 578: 347-8.