

Hülya GÜNBATAR¹

Yeni koronavirüsü (SARS-COV-2), Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi kendini sınırlayan hafif tablolardan ciddi solunum problemlerine sebep olan aynı koronavirüs ailesinin bir parçasıdır (1). COVID-19 pnömonisinin fizyopatolojisi ve iyileşme süreçleri konusunda yapılan çalışmalara rağmen belirsizlikler devam etmektedir. COVID-19'un akciğer parankimine yönelik etkisi bilinmezliğini korumaktadır. Bu bölümde COVID-19 Akciğer parankim etkilenimi, interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) ile ayırıcı tanısı ve İAH yönetimine alt başlıklar halinde değinilecektir.

COVID-19 ve Akciğer Parankimi Etkilenimi

SARS ve MERS gibi patojenik koronavirüslerin özellikleri enfeksiyon gelişmeden önce, çok erken bir zamanda yüksek titrelere çıkmasıdır. Bu hızlı ve erken replikasyon epitelyal hücrelerden daha yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretilmesine sebep olur (2-4). Bu virüs ailesi interferon (IFN) tepkilerini antagonize ederek yüksek titrelere ulaşır, monosit ve makrofajlar inflamatuvar yanıtı etkisiyle T hücrelerini apoptoza duyarlı hale getirir (2). Koronavirüs enfeksiyonunu takiben akciğerlerde, yapılan

çalışmalarda monosit ve makrofaj infiltrasyonu izlenmiştir ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (2-5).

Artan pro-enflamatuvar sitokin yanıtı IFN- α ve γ enflamatuvar hücre infiltrasyonunu indükler hava yolu ve alveoler epitel hücre apoptozuna neden olur (6-7). Hava yolu ve alveoler epitel hücre apoptozu sonucu alveoler epitel hücre bariyeri ve mikrovasküler bariyeri bozarak vasküler kaçak ve ödeme neden olur. Sonuçta hipoksiye neden olur, bu da hastalarda birincil mortalite nedeni olan ARDS patogeneğinde önemlidir (1). Interlökin (IL)-6, IL-8, IL-1 β ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör, reaktif oksijen metabolitleri gibi kemokinler ve birçok sitokin ARDS ve pulmoner fibrozis oluşumunda etkindir (8-9). Viral yükün artması ile T-helper-1(Th1) ve T-helper-2 (Th2) arasında olması gereken denge Th2 yönüne kayarak IL-4,6 ve 13 gibi sitokinler, B lenfositlerini immünglobülin üretmesi ve fibroblastları kollajen sentezlemesi için uyarır, böylece Th2 yüksekliği, pulmoner fibrozis gelişmesine katkıda bulunur (10). Tedrici olarak gelişen vazokonstrüksiyon, vasküler permeabilitedeki artış, alveolar epitel bariyerinin permeabilitesinin yok olması kan ve inflamatuvar hücrelerin sızmasına, proteinden zengin sıvıların alveollere girerek interstisyel ve alveoler ödeme ve alveolar sürfaktan sentezini azaltarak atelettazi gelişimine neden olur (11). Doku iskemisi ve hipoksi akciğer hasarını şiddetlendirir, bozulmuş ventilasyon / perfüzyon oranına neden

¹ Doç. Dr., YYÜ., Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Göğüs Hastalıkları AD, Hematoloji Bilim Dalı, hulyagunbatar@gmail.com

MTX, MMF gibi ikinci basamak ilaçların başlanması kan tetkiklerinin takibini zorlaştıracığı için pandemi sonuna ertelenebilir. İntravenöz siklofosamid Vaskülit gibi hızlı ilerleyen İAH olgularında steroid tedavisi yeterli gelmezse başlanabilir. Rituksimab tedavisi mümkün olduğunca ertelenmelidir. Profilaktik antibiyotik intravenöz tedavi uygulanan hastalarda kullanılması önerilir. Devam eden klinik çalışmalarda yan etki takibi yapılamayacaksa çalışmaya ara verilmeli, yapılabilecekse çalışmada kullanılan ilaçlar temin ettirilerek uzaktan takip edilmelidir. Hastaların kliniğe başvurması gerekiyorsa COVID-19 belirtileri mutlaka sorgulanmalı ve rutin SFT yapılmamalıdır.

ARDS, genetik yatkınlık zemininde tedavi sonrası fibrozis gelişimini arttırabilen bir durumdur. COVID-19 tedavisi sonrası çok sayıda ARDS hastasının iyileşeceği düşünülürse, pandemi sonrasında İAH ile ilgilenen kliniklerin yeni vakaların artabileceği öngörüsü ile pandemi sonrası hizmet planlamaları yapılmalıdır (32).

Kaynaklar

1. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-539.
2. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016;19:181-193.
3. Chu CM, Poon LL, Cheng VC, et al. Initial viral load and the outcomes of SARS. *CMAJ* 2004;171:1349-1352.
4. Ng ML, Tan SH, See EE, Ooi EE, Ling AE. Proliferative growth of SARS coronavirus in Vero E6 cells. *J Gen Virol* 2003;84:3291-3303.
5. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1773-1778.
6. Herold S, Steinmueller M, von Wulffen W, et al. Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J Exp Med* 2008;205:3065-3077.
7. Högnér K, Wolff T, Pleschka S, et al. Macrophage-expressed IFN-beta contributes to apoptotic alveolar epithelial cell injury in severe influenza virus pneumonia. *PLoS Pathog* 2013 9:e1003188.
8. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res* 2008; 133:13-19.
9. Jiang Y, Xu J, Zhou C, et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:850-857.
10. Tatura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol* 2012;2:264-275.
11. Lin YT, Wu KJ. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition: focusing on hypoxia and TGF- β signaling. *J Biomed Sci* 2020;27:39.
12. Wang J, Wang BJ, Yang JC, et al. Advances in the research of mechanism of pulmonary fibrosis induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zh.* 2020 Mar 16;36:E006.
13. American Thoracic Society Recommendations. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19. <https://www.thoracic.org/professionals/clinicalresources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php> (Date of access 10.05.2020).
14. European Respiratory Society Recommendations. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists /Scientists) Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond. <https://ers.app.box.com/s/zs1u-u88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h> (Date of access 10.05.2020)
15. Türk Toraks Derneği tanıl ve girişimsel yöntemler çalışma grubu, COVID-19 salgını ve sonrasında solunum fonksiyon testleri. <https://www.toraks.org.tr/news.aspx?detail=5890> (Date of access 11.05.2020)
16. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020 May 8;49:411-417
17. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol.* 2020 May;73(5):239-242. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522. Epub 2020 Mar 20.
18. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020 May 5;153:725-733.
19. International Multidisciplinary Consensus. Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304. [CrossRef]
20. Travis WD, Colby TV, Koss MN et al. Diffuse parenchymal lung diseases. *Atlas of nontumour pat-*

- hology: Non Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract, first series, fascicle 2. Washington, DC: American Registry of Pathology; 2002: 59-73.
21. King TE., Approach to the Patient with Interstitial Lung Disease. In: Baum's Textbook of Pulmonary Diseases. Editors: Crapo JD, Glassroth J., Karlinsky J., King TE. 7th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2004: 455-468.
 22. Ryu JH., Olson EJ., Midthun DE., Swensen SJ. Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1221-1227.
 23. King TE., Approach to the Patient with Interstitial Lung Disease. In: Baum's Textbook of Pulmonary Diseases. Editors: Crapo JD, Glassroth J., Karlinsky J., King TE. 7th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2004: 455-468.
 24. Raghu G., Brown KK. Intertitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med* 2004;25:409-419.
 25. Cordier JF. Bronchiolitis Obliterans Organising Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21:135-146.
 26. Green F.H.Y. Overview of pulmonary fibrosis. *Chest* 2002; 122:334-339.
 27. Miller WT, Shah RM. Isolated diffuse ground-glass opacity in thoracic CT: causes and clinical presentations. *AJR* 2005;184:613-22.
 28. World Health Organization. Country & Technical Guidance- Coronavirus Disease (COVID-19). Geneva, Switzerland: WHO; 2020.
 29. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, et al. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics* 2003;23:1509-19.
 30. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020: 200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463 [Epub ahead of print]
 31. Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2005;43(Suppl 1):S147-54.
 32. British Thoracic Society Advice for Managing Interstitial Lung Disease Patients during COVID-19 pandemic. <https://www.brit-thoracic.org.uk/media/455101/bts-management-advice-for-ild-patients-v10-23-march-2020.pdf>