

COVID-19 VE YENİDOĞAN

Meltem KARABAY¹

GİRİŞ

Ağır akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak bilinen yeni virüsün neden olduğu koronavirus hastalığı (COVID-19) bir pandemi halinde ilerlemeye devam etmektedir[1]. Koronavirüsler aslında zoonotik bir etken olup (kedi, deve, yarası) insanlarda da hastalık yapabilen geniş bir RNA virüs ailesindedir. Virüs 40-65 nm boyutunda olup alfa, beta, delta ve gamma olarak dört alt çeşidi vardır. Bu virüsler perasetik asit, %70 alkol veya çamaşır suyu ile inaktive olmaktadır. Şimdiye kadar altı koronavirus türünün insan hastalığına neden olduğu bilinirdi, bunlardan dördü (229E, OC43, NL63 ve HKU1) tipik olarak immünokompetan deneklerde soğuk algınlığı semptomlarına neden oluyor iken kalan ikisi SARS-CoV ve MERS-CoV ise ciddi solunum yolu enfeksiyonuna neden olur[2].

Yayınlanan araştırmalara göre koronavirüslerle ilişkili şiddetli akut solunum sendromlarına neden olan SARS-CoV (2003) ve MERS-CoV (2012)

epidemileri yenidoğanlarda hafif seyretmektedir[2].

SARS-COV-2 çocuklarda ve yenidoğanlarda asemptomatik enfeksiyondan, ciddi solunum sıkıntısına kadar ilerleyen klinik tablolara yol açabilmektedir. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyon sıklığı erişkinlere göre daha düşüktür ve klinik olarak daha hafif seyretmekle birlikte ülkemizde salgın başlangıcından itibaren 25.10.2020 tarihine kadar 17 çocuk COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiştir[2].

Yenidoğanların bağışıklık sistemleri yeterince gelişmemiştir. Annede COVID-19 olması söz konusu olduğunda anneye olan yakın temas nedeniyle bebekler yüksek risk grubundadır. Her yaşta çocuklar COVID-19 ile hastalanabilir. Ancak enfekte olan çocukların çoğu yetişkinler kadar ağır düzeyde hastalanmaz ve bazıları hiçbir belirti göstermeyebilir. Bebeklerde ve çocuklarda görülen COVID-19 semptomları, erişkinlerde görülen COVID-19 semptomlarından farklılık gösterir.

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD. meltemkarabay@yahoo.com

mesinin sağladığı faydalar, çok daha fazla destekleyici kanıta sahiptir. Bu nedenle bu uygulamaların yerleşik faydaları, yenidoğana viral bulaşma riskinden ağır basmaktadır. Doğumda enfekte olan az sayıdaki yenidoğanda daha uzun dönemli takip verileri ve bulaşma yolları üzerine araştırmalar büyük ölçüde gerekli olsa da, SARS-CoV-2 ile enfekte annelerden doğan yenidoğanlarda sonuçlara ilişkin ön kanıtlar güven vermektedir.

Akılda Kalması Gerekenler

- COVID-19 salgınının başlangıcından bugüne kadar çok az çalışmada yenidoğan bebekler hastalıktan etkilenmiştir.
- Günümüzdeki araştırmalarda anne sütü veya vajinal doğum yoluyla perinatal bulaşma olmadığına yönelik kanıtlar yoğundur.
- Dünya Sağlık Örgütü bulaşmayı önleyici şartlar sağlanırsa, annenin bebeği emzirebileceğini bildirmiştir.
- Yapılan araştırmalar, annede COVID-19 enfeksiyonu olduğundan şüphelendiğinde veya bilindiğinde bile anne ve bebeği bir arada tutmaya yönelik rehberliği desteklemektedir.

KAYNAKÇA

1. Bulbul A, Agirgol E, Uslu S, Elitok GK, Tellioglu A, Avsar H, et al. COVID-19 Management in Newborn Babies in the Light of Recent Data: Breastfeeding, Rooming-in and Clinical Symptoms. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54: 261–270.
2. Sampathkumar P. Middle East Respiratory Syndrome: What Clinicians Need to Know. *Mayo Clinic Proceedings.* 2014. pp. 1153–1158. doi:10.1016/j.mayocp.2014.06.008
3. Kyle MH, Glassman ME, Khan A, Fernández CR, Hanft E, Emeruwa UN, et al. A review of newborn outcomes during the COVID-19 pandemic. *Seminars in Perinatology.* 2020. p. 151286. doi:10.1016/j.semperi.2020.151286
4. Karabay M, Çınar N, Karakaya Suzan Ö, Yalnızoğlu Çaka S, Karabay O. Clinical characteristics of confirmed COVID-19 in newborns: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 1–12.
5. Breslin N, Baptiste C, Miller R, Fuchs K, Goffman D, Gyamfi-Bannerman C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: early lessons. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.* 2020. p. 100111. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100111
6. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.* 2020. p. 100134. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100134
7. 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: 1846–1848.
8. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2020. pp. 1788–1789.
9. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020. pp. 559–564. doi:10.1016/s1473-3099(20)30176-6
10. Malhotra Y, Rossberg MC, Bajaj K, Shtern A, Moore RM. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vertical Transmission in Neonates Born to Mothers With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Obstetrics and gynecology.* 2020. pp. 632–633.
11. Buonsenso D, Costa S, Sanguinetti M, Cattani P, Posteraro B, Marchetti S, et al. Neonatal Late Onset Infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Am J Perinatol.* 2020;37: 869–872.
12. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA.* 2020;323: 1848–1849.
13. Hantoushadeh S, Shamsheersaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal death due to COVID-19. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020. pp. 109.e1–109.e16. doi:10.1016/j.ajog.2020.04.030
14. 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.e1–111.e14.
15. 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 pregnant patients: is it time to think about it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;249: 98–99.
16. Basu A, Chakraborty S. Faculty Opinions recommendation of Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant wo-

- men: a retrospective review of medical records. Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature. 2020. doi:10.3410/f.737378311.793575071
17. 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: 809–815.
 18. Wu Y, Liu C, Dong L, Zhang C, Chen Y, Liu J, et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG*. 2020;127: 1109–1115.
 19. Kelly JC, Dombrowski M, O’Neil-Callahan M, Kernberg AS, Frolova AI, Stout MJ. False-negative testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: consideration in obstetrical care. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2020. p. 100130. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100130
 20. 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: 1199–1207.
 21. Otto S, Mahner B, Kadow I, Beck JF, Wiersbitzky SK, Bruns R. General non-specific morbidity is reduced after vaccination within the third month of life—the Greifswald study. *J Infect*. 2000;41: 172–175.
 22. Eastin C, Eastin T. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *The Journal of Emergency Medicine*. 2020. pp. 712–713. doi:10.1016/j.jemermed.2020.04.006
 23. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020. p. 1239. doi:10.1001/jama.2020.2648
 24. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;16: 240–246.
 25. Bezhenar VF, Aylamazyan EK, Zazerskaya IE, Ivanov DO, Arakelyan BV, Bautin AE, et al. BRIEF CLINICAL RECOMMENDATIONS: Management tactics for pregnant women and women in labor and childbirth with suspected or confirmed COVID-19 infection. 2020. doi:10.17816/jowds20201
 26. Ovalı F. Re: Bronchopulmonary dysplasia predicted at birth by artificial intelligence. *Acta Paediatr*. 2020. doi:10.1111/apa.15500
 27. Cao Q, Chen Y-C, Chen C-L, Chiu C-H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020. pp. 670–673. doi:10.1016/j.jfma.2020.02.009
 28. 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: 51–60.
 29. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr*. 2020;8: 104.
 30. Kanburoglu MK, Tayman C, Oncel MY, Akin IM, Can E, Demir N, et al. A Multicentered Study on Epidemiologic and Clinical Characteristics of 37 Neonates With Community-acquired COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39. doi:10.1097/INF.0000000000002862
 31. Oncel MY, Akin IM, Kanburoglu MK, Tayman C, Coskun S, Narter F, et al. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr*. 2020 [cited 20 Jan 2021]. doi:10.1007/s00431-020-03767-5
 32. 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: 86–92.
 33. [No title]. [cited 20 Dec 2020]. Available: https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/bqrX_k4Yz51Jnf_r
 34. Tanner T, Wahezi DM. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35: 81–87.
 35. 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 prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med*. 2020;8: 47.
 36. Lu C-W, Liu X-F, Jia Z-F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *The Lancet*. 2020. p. e39. doi:10.1016/s0140-6736(20)30313-5
 37. To KK-W, Tsang OT-Y, Yip CC-Y, Chan K-H, Wu T-C, Chan JM-C, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis*. 2020;71: 841–843.
 38. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Initial Cluster of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections in Wuhan, China Is Consistent with Substantial Human-to-Human Transmission. *J Clin Med Res*. 2020;9. doi:10.3390/jcm9020488
 39. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential rou-

- te of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. doi:10.1101/2020.01.30.927806
40. Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA, Raju T, Gallagher PG, Mendlovic J. Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal-neonatal specialists. *J Perinatol*. 2020;40: 820–826.
 41. Gale C, Quigley MA, Placzek A, Knight M, Ladhani S, Draper ES, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020. doi:10.1016/S2352-4642(20)30342-4
 42. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: Responding to a Rapidly Evolving Situation. *Obstet Gynecol*. 2020;135: 999–1002.
 43. The Centers for Disease Control's Website. Coronavirus: A Guide to Understanding the Virus and What is Known So Far. Simon and Schuster; 2020.
 44. Website. [cited 23 Jan 2021]. Available: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding>. Accessed Aug 26, 2020
 45. Perrine CG, Chiang KV, Anstey EH, Grossniklaus DA, Boundy EO, Sauber-Schatz EK, et al. Implementation of Hospital Practices Supportive of Breastfeeding in the Context of COVID-19 - United States, July 15-August 20, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69: 1767–1770.
 46. Salvatore CM, Han J-Y, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4: 721–727.
 47. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, Liao GV, Ludwig E, Walzer L, et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA Pediatrics*. 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.4298
 48. Hirshberg JS, Stout MJ, Raghuraman N. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2020. p. 100162. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100162
 49. Slusser W. Breastfeeding and Maternal and Infant Health Outcomes In Developed Countries. *AAP Grand Rounds*. 2007. pp. 15–16. doi:10.1542/gr.18-2-15
 50. Kuller JM. Update on Newborn Bathing. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2014. pp. 166–170. doi:10.1053/j.nainr.2014.10.006
 51. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017;42: E24–E25.

YOĞUN BAKIM VE COVID-19

Kezban ÖZMEN SÜNER¹
Yaşar CIRDİ²

GİRİŞ

COVID-19 enfeksiyonu %81 oranında hafif %14 ağır seyretmekte ve enfekte bireylerin %5'i yoğun bakım ihtiyacı duymaktadır [1].

Klinik belirtilerin başlamasından pnömoni gelişimine kadar geçen medyan süre yaklaşık 5 gündür ve hipoksemi geliştikten sonra ortalama yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul süresi yaklaşık 7-12 gündür [2]. Yoğun bakım izlemi gereken hastalar içerisinde Akut Respiratuar Distress Sendrom (ARDS) gelişen akut hipoksemik solunum yetmezliği (%60-70), şok (%30), miyokardiyal disfonksiyon (%20-30) ve akut böbrek hasarı (%10-30) en sık görülen komplikasyonlardır [3].

Mortalite oranları için değişken veriler bildirilmektedir. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), genel mortalite oranını %2.3 olarak bildirmiştir, fakat şu ana kadar olan olgularda bu oran 80 yaş ve üzeri hastalarda %14.8 bulundu. Kritik hastalarda mortalite %49 olmasına rağmen invaziv mekanik ventilasyon desteği alanlarda ise bu %50'nin de üzerindedir. Kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik akciğer hastalığı, hipertansiyon ve kanser gibi komorbid hastalıklar daha yüksek mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur [4].

Yoğun bakım takibi gereken hastalarda %40-96'sında ARDS gelişir [5-7].

Dünya Sağlık Örgütü tarafından ağır ve kritik COVID-19 hastaları tanımlanmıştır. Ağır ve kritik hastaların YBÜ yatışı, takibi ve yönetimi oldukça önemlidir (Tablo-1).

¹ Uzman doktor, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, kezban_ozmen82@yahoo.com

² Uzman doktor, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, yasarcirdi@gmail.com

Tablo-1:Ağır ve kritik COVID-19 tanımları

Kategori	Tanım
Ağır COVID-19	Ağır pnömoninin klinik bulguları olması (Ateş, öksürük, dispne, hızlı solunum) ve aşağıdakilerden birinin olması <ul style="list-style-type: none"> • Solunum sayısı >30/dk • Ağır solunum distresi • Oda havasında $SO_2 < 90$
Kritik COVID-19	ARDS veya mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, sepsis veya septik şok

COVID-19' da Solunum Yetmezliği Yönetimi

Oksijen desteği, noninvaziv ventilasyon

COVID-19'a bağlı solunum yetmezliğinin takip ve tedavisine özel veriler bulunmamakla birlikte, mevcut öneriler viral pnömonilerden ve genel yoğun bakım yönetiminden elde edilen kanıtlardan kaynaklanmaktadır. Hipoksemi geliştiğinde düşük akışlı oksijen iletim sistemleri, nazal kanül (0.24-0.45'lik O₂ sağlamak için 1-6 L/dak), basit yüz maskesi (0.50-0.60'a kadar FiO₂ sağlamak için 5-8 L/dak), rezervuarlı maskeler (> 0.85'e kadar FiO₂ sağlamak için 10-15 L/dak oksijen) tedavide kullanılır. Kullanılan yöntem SpO₂ değerlerine göre titre edilir. Hedef SpO₂ sınırları %92 ile %96 arasında olmalıdır. 6 saatin üzerinde FiO₂ > 0.60 ile tedavide oksijen toksisitesi gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu tedaviler ile hedeflenen SpO₂ değerlerine ulaşılamazsa, yüksek aerosol oluşum riski olan yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) tedavisi ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteği uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE) ile seçilmiş hipoksemik solunum yetmezliği hastalarına uygulanabilir. Hipokseminin her aşamasında uyanık hastalarda pron pozisyon denenebilir. Pron pozisyon ile oksijenasyonun düzeldiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [8].

HFNO tedavisi ile nazal kanül ve rezervuarlı maskelere göre aerosol bulaşının daha yüksek olmadığı gösterilmiştir [9].

İlk birkaç saat içinde bu tedavilere yanıt alı-

namazsa bu hastalara invaziv mekanik ventilasyon desteği gerekebileceğinden yakın takip edilmelidir. HFNO ve NIMV desteği mümkünse negatif basınçlı odalarda ve dekompanasyon durumunda entübasyonun hızla uygulanabileceği bir ortamda yapılmalı, çünkü başarısızlık oranı yüksek olabileceğinden kontrolsüz bir ortamda acil entübasyon sağlık çalışanları için nozokomiyal enfeksiyon riskini artırabilir. Salgılarını kontrol edemeyen, bozulmuş zihinsel durum, yüksek aspirasyon riski, kardiyak komplikasyonlar ve çoklu organ yetmezliği olan ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalara NIMV uygulanmamalıdır [10]. COVID-19 tanısı alanlarda erken entübasyon yerine non-invaziv ventilasyondan fayda sağlayıp sağlayamayacağı konusunda tartışmalar mevcuttur. COVID-19'a bağlı solunum yetmezliğinin tedavi algoritması Figür-1'de özetlenmiştir.

Entübasyon zamanı

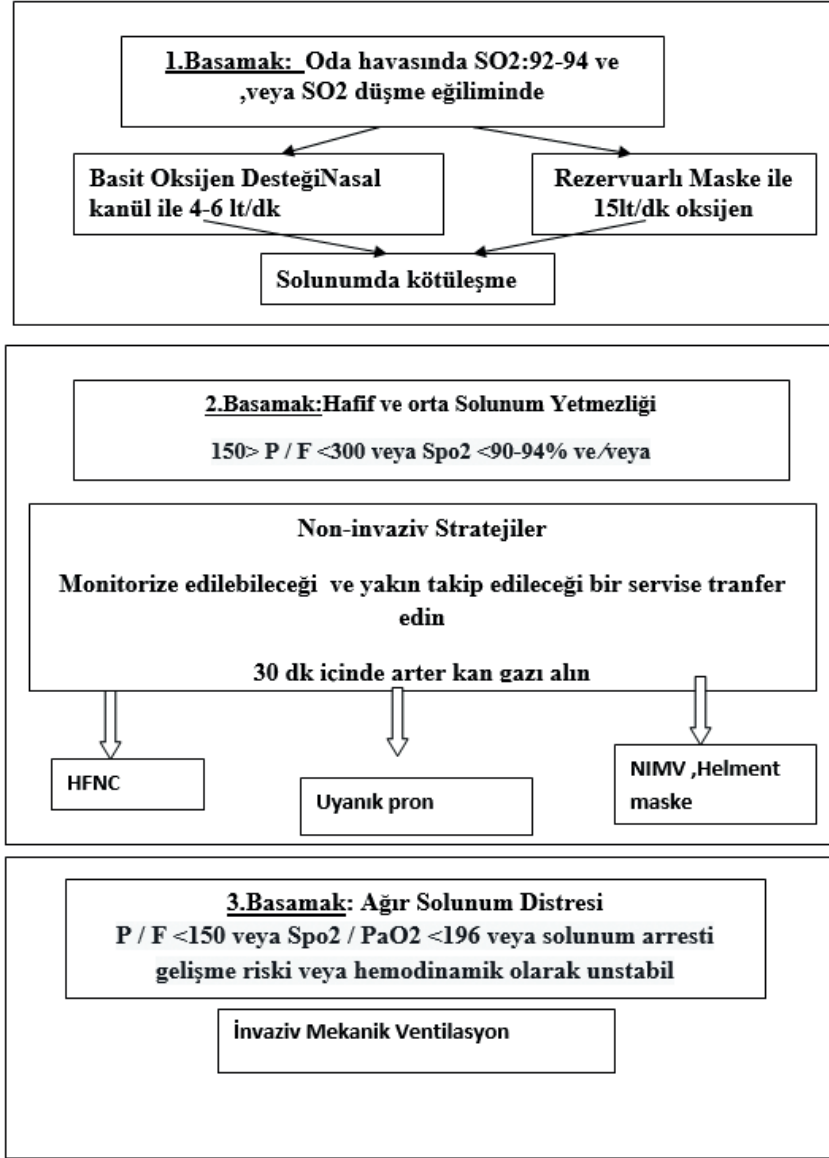
Uzamış spontan solunum kontrolsüz intratorasik negatif basınçlara neden olabilir ve ventilatörün indüklediği akciğer hasarına benzer şekilde hastanın kendi kendine neden olduğu akciğer hasarına neden olabilir ve buna patient self-induced lung injury (P-SILI) denilmiştir. Bu durum entübasyonun mümkün olan en kısa sürede yapılmasıyla önlenir.

Erken entübasyon ile ilgili mevcut tartışmada, NIMV ve invaziv ventilasyon rakip yaklaşımlar gibi görülmektedir. Aksine, standart bir tedaviye (oksijen, ilaç) destekleyici olarak NIMV, genellikle

hastalığın erken aşamasında uygulandığında, entübasyondan kaçınma, hastanede kalış süresi ve mortalitede azalmaya neden olmaktadır. NIMV,

entübasyon ihtiyacını geciktirme ve hatta önleme potansiyeline sahiptir.

Entübasyonun ne zaman endike olacağı net



Figür-1: COVID-19 'a Bağlı Solunum Yetmezliğinde Tedavi Algoritması (Kaynak 11' den uyarlanmıştır)

olarak tanımlanmamış olmakla birlikte dikkatlice değerlendirilmesi gerekir. Önemli bir parametre, NIMV'ye rağmen kalıcı taşipnedir (solunum hızı 30/dak). Artmış solunum çabasını değerlendirmenin en güvenilir yolu özofagus basıncını ölçmektir, ancak bu genellikle klinik kullanımda zordur ve araştırma için ayrılmıştır. Klinisyenler

için daha kolay bir yöntem, solunumda kullanılan kasların, özellikle de sternokleidomastoid kasın faz olarak artmış kasılmasının palpasyonu- dur[12,13].

Entübasyon kararında yol gösterici bir diğer parametrede ROX indeksidir. Roca ve arkadaşları HFNO'in başarısını değerlendirmek amacıyla

ROX indeksi denilen yatak başı bir hesaplama yöntemi kullanmıştır[14]. ROX indeksi= (SpO₂ / FiO₂)/ SS (solunum sayısı) olarak yapılan hesaplamada HFNO başladıktan 2, 6veya 12 saat sonra hesaplanan ROX indeksinin ≥ 4.88 olması HFNO tedavisinin başarılı olduğunu göstermektedir. Daha düşük değerlerde hasta entübasyon açısından yeniden değerlendirilmelidir. Ama henüz yeterli kanıt bulunmadığından klinik takip daha önemlidir.

Hipoksemi uç organ hasarına yol açmamışsa tek başına entübasyon endikasyonu oluşturmaz. Doku düzeyinde beslenmenin sadece oksijen saturasyonuna değil, aynı zamanda hemoglobin konsantrasyonuna ve kalp debisine de bağlı olduğu unutulmamalıdır. Dahası, genellikle hastanın nefes darlığı sadece azalmış oksijenasyona bağlı değildir; solunum mekaniğinin sınırlamaları da sıklıkla rol oynar. Klinik gözlemlerde, COVID-19'da gelişen ciddi hipoksinin, özellikle uyumu henüz bozulmamış hastalarda, mutlaka şiddetli nefes darlığı gelişmediğini göstermektedir. Bununla birlikte, COVID-19'a bağlı artan kardiyovasküler arrest oranları mevcuttur, azalmış oksijenasyonun önemi küçümsenmemelidir[12].

Önemli bir durum, azalmış oksijenasyonun bozulmuş ventilasyon-perfüzyon oranından mı yoksa intrapulmoner sağ-sol şantın varlığından mı kaynaklandığıdır. İlk durumda, oksijen desteği ile oksijenasyonda iyileşme olması beklenir ve entübasyon bu aşamada engellenebilir[12].

Hastaların neredeyse %10'unda invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir. Endotrakeal entübasyon, hızlı seri entübasyon protokolü ile KKE kullanılarak eğitimli ve en deneyimli kişilerce uygulanmalıdır. Mümkünse entübasyon video-laringoskop ile yapılmalıdır. Zor entübasyonda fleksible bronkoskopi kullanılabilir, ancak aerzilasyon için yüksek risk oluşturmaktadır. Preoksijenasyon sırasında balon-valf-maske uygulanmasından kaçınılmalıdır. Preoksijenasyon rezervuarlı yeniden soluyamayan maske ile yapılabilir. Balon-valf-maske kullanılacaksa, maskeye filtre takılmalıdır. Entübasyon öncesi ök-

sürüğü engellemek için nöromüsküler bloker ilaçlar kullanılabilir. Pozitif basınçlı ventilasyon, endotrakeal kaf şişirildikten sonra başlatılmalı, balon-valf-maske ile ventile edilmeden mekanik ventilatöre bağlanmalıdır. Kapalı aspirasyon sistemi kullanılmalı ve ventilatörün hem inspiratuar hem de ekspiratuar portlarına bakteriyel/viral filtreler yerleştirilmelidir[15].

ARDS ve mekanik ventilasyon

COVID-19 pnömonisinde hipoksemik akciğer hasarının seyrinin çok farklı olabileceğine dair kanıtlar birikmektedir[16]. Aynı zamanda vasküler epitel hasarına ve dolayısıyla çoklu organ yetmezliği tehlikesine de eşlik etmesi nedeniyle, COVID-19 pnömonisi sistemik bir hastalık olarak görülebilir. İlk aşamada, radyolojik görüntüleme, akciğerin esnekliği korunabilmesine rağmen, subplevral olarak ve fissürler boyunca buzlu cam infiltrasyonlarını gösterir. Bazen şiddetli olan hipoksemi mevcut olabilir. Bu, kısmen hipoksiye bağlı vazokonstriksiyon kapasitesinin kaybı ve daha sonra ventilasyon-perfüzyon oranının belirgin bir şekilde düşmesiyle birlikte giden, perfüzyon düzeninin bozulması ile açıklanabilir. Bazı hastalar ise, geniş konsolidasyonlarla ciddi akciğer hasarına ilerler. Havalandırılan akciğer segmentlerinin sayısındaki azalma ile birlikte ödem oluşumunun bir sonucu olarak, sağ-sol şantta bir artış olur ve hipoksemi şiddetlenir[17,18].

Küçük vaka sayılarına sahip bir otopsi çalışmasında, COVID-19 hastalarında, influenzada olanlardan farklı tipik histopatolojik modellerin, özellikle şiddetli endotelial hasarın, mikroanjyopatiye daha fazla trombozun ve anjiyogenezin varlığı tespit edilmiştir[19]. ARDS için fizyolojik kriterler akciğer hasarının ilk aşamasında karşılanırsa de, otopsi sonuçlarına bakıldığında erken evrede düzenli olarak belgelenen diffüz alveolar yaralanma mevcut değildir[19,20].

COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon yoğun bakım ünitesindeki diğer akut solunum yetmezlikli hastalar gibi yönetilmelidir[4].

Non-invaziv tedavi stratejileri etkisiz kalırsa, erken aşamada bile entübasyon gerekliliği oluşabilir. Bu aşamada tidal volüm(Vt) düşük olmalıdır (6 mL/kg tahmini vücut ağırlığı).Orta derecede pozitif ekspirasyon sonu basınçları (PEEP) bazı hastalarda yeterli olabilir, çünkü akciğer hasarı henüz ciddi değildir[17]. Özellikle, kompliyansı azalmış veya çok az azalmış durumlarda aşırı yüksek PEEP, olumsuz hemodinamik sonuçlara neden olabilir[17]. Hastalık evresi ilerlediyse, akciğer koruyucu ventilasyon unsurlarını uygulamak için ARDS ağ tablosuna göre PEEP ayarlaması yapılmalıdır, gerekirse yüzüstü pozisyonlama ve/veya ekstrakorporeal prosedürler uygulanabilir[21].

ARDS gelişen hastalarda, düşük Vt(4-6mL/kg) ve düşük inspiratuar basınçlar (plato basıncı <30cm H2O, driving basınç <14 cm H2O) uygulanmalıdır. Hedeflenen tidal hacimlere ulaşmak için derin sedasyon gerekebilir. pH değerinin <7.15'ten daha düşük olduğu durumlarda Vt 8 mL/kg'a kadar artırılabilir. Aksi takdirde permisif hiperkapniye izin verilebilir. Akciğer ödemi artırmamak için doku hipoperfüzyonuna dair kesin kanıt yoksa, konservatif sıvı desteği uygulanmalıdır.

Atelektotramaları ve volütravmayı önleyecek basınçlarda PEEP titrasyonu yapılmalıdır. Orta (PaO2/FiO2<200) ve şiddetli (PaO2/FiO2<100) ARDS hastalarında, yüksek PEEP kullanılabilir. Recruitment manevraları ile ilgili yeterli veriler henüz olmadığı için dikkatle kullanılmalıdır. Rutin olarak nöromüsküler bloke edici ajanların kullanımı önerilmese bile, dirençli hipoksemi veya hiperkapni gelişmişse, orta ve şiddetli ARDS'de ventilatör uyumsuzluğu mevcutsa ya da pron pozisyonda ventilasyon yapılması durumlarında, ilk 24-48 saatte sürekli infüzyon yerine aralıklı bolus dozlar yapılarak kullanılabilir. Geleneksel mekanik ventilatör(MV)stratejileri ile tedavi edilen, PaO2 FiO2 <150 olan hastalarda, günde 12 saatten fazla pron pozisyon uygulanabilir.

Klasik ARDS yönetimi ile ilgili bu önerilerin yanında COVID-19' a bağlı ARDS ile ilgili Gattinoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada H ve L

fenotipi COVID-19 pnömonisi tanımlanmış ve klasik ARDS' den farklı olduğu ileri sürülmüştür. L fenotipte; düşük elastans (yüksek kompliyans), düşük akciğer ağırlığı, düşük ventilasyon/perfüzyon (V/P) uyumsuzluğu ve düşük PEEP yanıtı olduğu, ancak H fenotipde ise yüksek elastans (düşük kompliyans),yüksek akciğer ağırlığı, yüksek ventilasyon/perfüzyon (V/P) uyumsuzluğu ve yüksek PEEP yanıtı tariflenmiştir. Dispnenin olmadığı "Tip L" hastalarında hipoksemi çözümü olarak klasik ARDS yaklaşımındaki yüksek PEEP uygulaması yerine, 5-10 cmH2O PEEP uygulaması ve liberal bir şekilde FiO2'nin artırılması önerilmiştir.L tipinde yüksek akım, CPAP, NIMV uygulamaları düşünülmelidir, PEEP düşük, soluk hacmi daha yüksek tutulabilir (>6mL/kg), soluk sayısı 20/dk geçmeyecek şekilde MV ayarlanmalıdır. Erken entübasyonun, bu hastalarda "Tip H" ye geçişe bile neden olabileceği belirtilmiştir.Tip H'de ise klasik ARDS'de olduğu gibi yüksek PEEP uygulamaları önerilmiştir[17,22].

ECMO

Dünya Sağlık Örgütü COVID-19' da ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu(ECMO) bir kurtarma stratejisi olarak, yalnızca eğitimli personel tarafından diğer akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri ile başarısız olunan hastalarda kullanılması önermektedir. ECMO ayrıca lenfosit sayısını azaltabilir ve interlökin-6 seviyesini yükseltebilir[23].

Mekanik ventilatörden ayırma

Mekanik ventilasyondan ayırma aşamasında, çok düşük sedasyon altında olan veya hiç sedasyon alamayan hastalar, oksijen gereksinimi (FiO2 <0.40, PEEP <8 cm H2O), hemodinamik stabilite, kabul edilebilir bilinç düzeyi ile korunmuş gag ve öksürük refleksi açısından değerlendirilmelidir. Hızlı yüzeyel solunum indeksi değeri <105 olan hastalarda mekanik ventilatörden başarıyla ayırma olasılığı yüksektir. Ekstübasyon denemesi öncesi t-parçası kullanmak yerine, daha az aerosol

oluşumu nedeniyle basınç destekli ventilasyon kullanılması tercih edilebilir[24].

COVID-19 hastalarında reentübasyon riskini azaltmak için ventilatörden ayrılma zamanlamasında hastaya göre karar verilmelidir. Ekstübasyon sonrası stridor gelişme riski yüksek ise (kadın cinsiyet, aşırı sıvı yüklenmesi, uzun süreli entübasyon > 5-7 gün, yaş > 80 yaş, büyük endotrakeal tüpler > 8-8.5 F, zor ve travmatik entübasyon), kaf kaçak testi yapılabilir ve kortikosteroidler kullanılabilir. Mümkünse ekstübasyon, maksimum KKE kullanımıyla, izolasyon odalarında gerçekleştirilmelidir. Ekstübasyon sonrası NIMV ve/veya HFNO seçilmiş hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. Mekanik ventilatörden ayırmanın başarısız olduğu hastalarda, aerosolizasyon için yüksek risk olan trakeostomi gerekebilir[24].

Trakeostomi

COVID-19 hastalarında başarısız ekstübasyon (%13), sedasyon kesilmesinde zorluk (%52) ve solunum desteğinden ayrılmanın uzun sürmesi (%33) gibi endikasyonlarla trakeostomi endikasyonu gelişir. Optimal zamanlama tartışmalıdır. Kritik yoğun bakım hastalarında aerosol bulaşının 21 güne kadar uzadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Genel yaklaşım trakeostominin 14 günden sonra açılması şeklindedir. Ancak son çalışmalarda bu hastalarda 14 günden önce açılan trakeostomi ile yoğun bakımda yatış süresinin kısalacağı gösterilmiştir[25].

Aerosol bulaşı yüksek olan trakeostomi işleminde, cerrahi ve perkütan trakeostomi yöntemlerinden hangisinin seçileceği açık değildir. Seçilecek yöntem hastane kaynaklarına ve deneyime göre belirlenmelidir. Mümkünse negatif basınçlı odada, en az sayıda personel ile KKE kullanılarak, en deneyimli kişi tarafından açılmalıdır. Aerosol yayılma ihtimali olan işlemler öncesi mekanik ventilatör kapatılmalıdır. Trakeostomi kanülü takıldıktan sonra kaf hemen şişirilmelidir, HME filtresi ve mekanik ventilasyon devresi takılarak hasta havalandırılmalıdır.

Sepsis ve hemodinamik destek

Sepsis, şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyona eşlik eden düzensiz konakçı tepkisine bağlı organ yetmezliği olarak tanımlanır. Hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur ve YBÜ'de ölümlerin en önemli nedenidir. Septik şok, sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon, ortalama arteriyel basıncı (OAB) 65 mmHg üstünde tutmak için vazopresör gereksinimi ve laktat düzeyi > 2 mmol/L olarak tanımlanmaktadır[26].

Şiddetli COVID-19, sistemik inflamatuvar yanıt dahil olmak üzere sepsisin tüm özelliklerini taşıyan viral enfeksiyona neden olan bir hastalıktır. Şiddetli COVID-19'un bir sepsis olduğu tahmin edilse de, aşına olduğumuz bakterilerin neden olduğu sepsisten farklı özelliklere sahiptir. Bakteriyel enfeksiyonda, şiddetli bir enflamasyon yanıtı genellikle hızlı bir şekilde bakteriler tarafından tetiklenir. Bununla birlikte, COVID-19'un yayılımının erken döneminde, hücre içinde kopyalanıp, serbest kalana kadar antijenisitenin gizlenmesi nedeniyle bariz bir inflamatuvar tepkiye neden olmaz. Sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan farklı bir kuluçka dönemi vardır ve nispeten kronik bir seyir gösterir. Bununla birlikte, virüs patlayarak salınırsa, şiddetli inflamatuvar süreç başlar, stabil seyreden hasta aniden bozulabilir ve kısa bir süre içinde ölüm gerçekleşebilir[27].

COVID-19 ile enfekte ve şok tablosunda olan hastalarda sıvı cevabını değerlendirmek için statik parametreler yerine, cilt sıcaklığı, kapiller dolum zamanı ve/veya serum laktat ölçümü gibi dinamik parametreler kullanılması önerilmektedir. Konservatif sıvı yönetimi, akut tedavide liberal sıvı tedavisi yaklaşımından üstündür. İlk tedavide dengeli kristaloidler tercih edilir. Hidroksietil nişasta, jelatinler ve dekstranlar kullanılmamalıdır. Albüminin rutin kullanımı tavsiye edilmez. Norepinefrin, ilk tercih vazoaaktif ajandır. Vazopressin ve ardından adrenalini ikinci ajan olarak eklenmelidir. Dopaminin yeri yoktur, ancak norepinefrin mevcut değilse kullanılabilir. OAB'yi 60-65 mmHg civarında tutacak şekilde vazoaaktif ajanlar

titre edilmelidir. Sıvı resüsitasyonu ve norepinefrine rağmen, hastalarda kalıcı kardiyak disfonksiyon ve hipoperfüzyon belirtileri varsa dobutamin başlanabilir. Refrakter şoku olan yetişkinler için, düşük doz hidrokortizon (200mg/gün) tedavisi kullanılması önerilir[26].

Yoğun Bakımda Medikal Tedavi

Antiviral tedaviler

Hidroksiklorokin ve klorokin, teorik olarak viral enfeksiyonlu hastalarda antiinflamatuvar yanıt verebilen immünomodülatör etkileri olabileceği bilinmektedir. Ancak son çalışmalarda hidroklorokin hastane mortalitesini azaltmadığı ve zararlı olabileceği yönünde kanıtlar elde edildi[28].

Bu nedenle ağır ve kritik COVID-19 hastalarında kullanılması önerilmemektedir[29].

Favipravir pürin nükleotidi olup, RNA polimeraz inhibisyonu ile viral replikasyonun önlenmesini sağlamaktadır. Bu nedenle ağır ve kritik olgularda kullanılmaktadır. Kritik COVID-19 hastalarında lopinavir/ritonavirin rutin kullanımı önerilmemekle birlikte gebelerde kullanımı Sağlık Bakanlığı Rehberi'nde yer almaktadır [30].

Remdesevir bir adenozin analogudur, in vitro çalışmalarda koronavirüslerde viral replikasyonu önlediği gösterilmiştir[31].

Mekanik ventilatör ihtiyacı gelişmemiş ağır COVID-19 hastalarında kullanımı önerilmektedir [29].

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin güçlü antiinflamatuvar ve antifibrotik özellikleri teorik olarak özellikle hastalığın ileri evrelerinde akciğer inflamasyonunu baskılamada rol oynayabilir. 6mg/gün deksametazon 10 günlük tedavisi ile mortalitede azalma olduğu gösterilmiştir[32]. Özellikle ağır ve kritik COVID-19 hastalarında Surviving Sepsis Campaign Rehberinde de önerilmektedir. Kısa süreli yüksek doz kortikosteroid ile COVID-19'a bağlı

ARDS'de iyi sonuçlar olduğuna dair çalışmalar olmasına rağmen[33], mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir[34].

Kolşisin

Kolşisin, mikrotübülün polimerizasyonunu inhibe ederek ve muhtemelen hücresel adhezyon molekülleri ve inflamatuvar kemokinler üzerindeki etkiler yoluyla anti-inflamatuvar özellikler gösterir[35]. Terapötik dozlarda kolşisin, alveolar tip II pnömositleri etkileyerek yüzey aktif maddelerin salınımını azaltabilir. Toksik dozlarda kolşisin, sürfaktan sekresyonunu daha da inhibe edebilir, ARDS'yi kötüleştirir ve çoklu organ yetmezliğine ve yaygın intravasküler pıhtılaşmaya neden olabilir.

Yoğun Bakımda Koagülopati Yönetimi

COVID-19 olan hastalardan alınan akciğer örneklerinin histopatolojisi karakteristik ARDS bulguları ve küçük damar tıkanıklığı kanıtları vardır[22,36]. COVID-19 hastalarında 1000 ng/mL'den fazla D-dimer, daha düşük değerlere sahip hastalara göre ölme olasılığı neredeyse 20 kat daha fazladır[35]. YBÜ'de COVID-19 hastalarında tromboelastografi hiperpıhtılaşma durumu gösterir[37]. Veriler kısıtlı olmakla birlikte, COVID-19 hastalarında iskemik infarktüsler dahil arteriyel trombotik olaylara dair raporlar bulunmaktadır[38-40]. Kardiyak troponin değerlerindeki yükselmelerle tanımlanan miyokardiyal hasar, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda yaygındır ve ciddi hastalık ve yüksek mortalite riski ile ilişkilidir[41,42].

COVID-19 hastalarının yoğun bakım takip ve tedavisinde koagülopati yönetimi önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda, COVID-19'lu hastalarda heparin kullanımı ile mortalitenin belirgin azaldığı gösterilmiştir[30]. COVID-19'u olan kritik hastalarda, venöz tromboembolizm(VTE) profilaksisi dozlarının artırılması gerekmektedir.

•D –dimer <1000ng/ml olan hastalarda tromboz profilaksisi

CrCl >: 30ml/dak:

-BMI <40kg/m²: Enoksaparin 40mg/gün

-BMI > 40/kg/m²: Enoksaparin 40mg 2x1 sc

CrCl < 30ml/dak

-Genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin önerilmez. Standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3x1 veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

•D-dimer >1000ng/ml veya ağır hastalık hali olan hastalar

CrCl >: 30ml/dak:

-Enoksaparin: 0.5mg/kg 12 saatte bir sc

CrCl < 30ml/dak:

-Standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3 x1 veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir[30].

Yoğun bakımda beslenme ve destek tedavi

COVID-19 hastalarında yoğun bakımda beslenme önerilerini European Society for Clinical Nutrition and Metabolism(ESPEN) Mart 2020'de belirlemiştir[43]. Rehber göre NIMV desteği alan hastalarda nasogastrik(NG) tüple beslenme esnasında NG tüpe bağlı hava kaçakları ve mide dilatasyonunun diafragma fonksiyonunu etkilemesi NIMV etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle NIMV desteği alan hastalarda periferik parenteral nütrisyon düşünülebilir.

Entübe MV'deki COVID-19 hastalarında pron pozisyon enteral beslenme için bir kısıtlılık ya da kontrendikasyon değildir. 48 saatten uzun süre paralize takip edilen hastalarda da gastrik intoleransına göre enteral beslenme devam edilmesi önerilmektedir[44]. İlk 1 hafta tam doz enteral beslenmeyi tolere etmesi için gereken maksimum tedavi uygulanmasına rağmen tolere edemeyenlerde parenteral beslenme önerilir.

Enteral beslenme; kontrolsüz şok, hayatı tehdit eden hipoksemi, hiperkapni, asidoz varlığında kontrendikedir. Sıvı ve vasopresörlerle kontrol

altına alınmış şokta ve stabilhipoksemik hastalarda, kompanse permisif hiperkapnide düşük doz enteral beslenme verilebilir.

Omega-3 yağ asitleri oksijenasyonu iyileştirebilir ama bu konuda güçlü kanıt yoktur. Yüksek doz C vitamininin COVID-19 tedavisinde kullanılabileceği ile ilgili yayınlar olmakla birlikte, faydası gösterilememiştir[45]. D vitamininin immunmodulator etkisi mevcuttur. Ağır ve kritik COVID-19 hastalarında D-vitamini düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir ve replasmanı önerilmektedir[46]. Çinko takviyesinin COVID-19'a bağlı aşırı inflamasyona ve SARS-CoV2 virüsüne etkili olduğu gösterilmiştir. Günlük 25mg/kg altında ek çinko desteği faydalı olabileceği görüşü mevcuttur[47].

Sitokin fırtınası ve antisitokin tedavi

Makrofaj aktivasyonu sendromu(MAS), COVID-19 hastalarının %10'unda görülmektedir, standart tedaviye rağmen dirençli ateş, CRP, ferritin, D-Dimer yüksekliği, sitopeni (lenfopeni ve trombositopeni), karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi, trigliserid yüksekliği ile seyreden hastalık tablosunda kötüleşme söz konusu olabilir. Bu tablo sekonder bakteriyel enfeksiyon ile karışabileceği için prokalsitonin değerleri ve kültür takibi önemlidir[48].

Sistemik immün yanıtların modülasyonu, COVID-19'lu hastaların tedavisinde potansiyel bir role sahip olabilir. COVID-19 hastalarında bir aşının ya da kanıtlanmış etkin tedavinin olmaması nedeniyle, hiper-inflamasyonun hafifletilmesi için IL-6, TNF α ve IL-1 antagonistleri gibi anti-sitokin tedavileri önerilmiştir[49,50]. COVID-19'da anti-sitokin tedavilerinin ve diğer immünosupresanların doğru uygulama zamanlamasının belirlenmesi, viral yük, doğal bağışıklık sisteminin hiperaktivasyonu ve adaptif immün disfonksiyon arasındaki karmaşık ilişkiyi hesaba katmalıdır. Sitokin fırtınasının zamanında kontrol edilmesi kısa vadeli ölüm oranlarını azaltmak için çok önemli olmasına rağmen, immünsüpresanların erken kullanımı, viral çoğalmayı ve doğrudan virüsün

neden olduğu doku hasarını artırma riski ile viral bulaşmayı daha da tehlikeye atabilir[51]. Ayrıca, iyatrojenik immünosupresyon, bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyöz komplikasyonları teşvik edebilir[52,53].

Anti-sitokinler

İnterlökin(IL)-1 Reseptör Antagonistleri

Anakinra, romatoid artrit (RA) ve kriyoprin ile ilişkili periyodik sendromlar için endike olan rekombinant bir insan IL-1 reseptör antagonistidir. Proinflamatuvar sitokinler IL-1 α ve IL-1 β 'yi inhibe ederek çalışır[54]. Daha önceki çalışmalarda, anakinra'nın fulminan bir sitokin fırtınası olarak ortaya çıkan MAS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir[55].

İnterlökin(IL)-6 Reseptör Antagonistleri

Anormal derecede yüksek IL-6 seviyeleri, pnömoni ve ARDS'li COVID-19 hastalarında kötü sonucun bir göstergesidir[56]. Tocilizumab, membrana bağlı IL-6 reseptörünü (mIL6R) ve çözünür IL-6 reseptörünü (sIL6R) spesifik olarak bağlayabilen, böylece sinyal transdüksiyonunu inhibe eden rekombinant monoklonal antikordur. Tosilizumab, kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücresi ile indüklenen MAS'nun yönetimi için de onaylanmıştır [57]. Bu durum tosilizumabı geniş akciğer lezyonları ve yüksek IL-6 düzeyleri olan ciddi derecede COVID-19 hastalarının MAS'u için olası bir terapötik seçenek haline getirmiştir [58]. Sağlık Bakanlığı rehberinde, MAS bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda tosilizumab tedavisi önerilmektedir[48].

Anti-tümör Nekroz Faktörü(TNF)- α

Adalimumab veya infliksimab gibi anti-TNF α tedavisi, RA, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve ankilozan spondilit gibi çeşitli otoimmün inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır[59]. Tek bir anti-TNF α antikör infüzyonunun,

TNF α inhibisyonu üzerindeki klasik etkisinin yanı sıra, anti-TNF α ayrıca ACE2 ekspresyonunun aşağı regülasyonunu indükleyebilir bu da COVID-19'da olası bir anti-inflamatuvar fayda olduğunu düşündürmektedir [60].

Akılda kalması gerekenler

- COVID-19'a bağlı solunum yetmezliğinde standart bir tedaviye(oksijen, ilaç) destekleyici olarak NIMV, HFNO genellikle hastalığın erken aşamasında uygulanabilir, ancak yakın takip ile entübasyon zamanı geciktirilmemelidir.
- COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon yoğun bakım ünitesindeki diğer akut solunum yetmezlikli hastalar gibi yönetilmelidir.
- COVID-19 hastalarında oksijen desteği ve 6mg/gün deksametazon tedavisidışında mortaliteyi azaltan kanıtlanmış tedavi bulunmamaktadır.
- COVID-19 hastalarında yoğun bakım yönetiminin en önemli kısmını genel yoğun bakım desteği oluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Team NCPERE. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. China CDC Weekly. 2020;2(8):113-22.
2. Guan WJ, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England Journal of Medicine, 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019(COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respiratory Medicine, 2020 May;8(5):506-517. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
4. 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 Apr 7;323(13):1239-1242. Doi: 10.1001/jama.2020.2648.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characte-

- ristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032PubMedGoogle ScholarCrossref
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5PubMedGoogle ScholarCrossref
 7. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585ArticlePubMedGoogle Scholar
 8. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgro S, Lucchini A, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: a retrospective study. *J Crit Care*. 2015;30:1390-4.
 9. Iwashyna TJ, Boehman A, Capece J, et al. Aerosol production across oxygen delivery devices in spontaneously breathing human subjects. medRxiv. [Preprint]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066688v1>; April 20, 2020. Accessed July 26, 2020.
 10. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*, 2012;7(4):e35797. Doi: 10.1371/journal.pone.0035797.
 11. Suhail Raouf, MD, Master FCCP; Stefano Nava, MD; Charles Carpati, MD; and Nicholas S. Hill, MD High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Prone Positioning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *CHEST*-26 September 2020-2441 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.013>
 12. Tobin M. Basing respiratory management of coronavirus on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020;201(11):1319-1320. Doi: 10.1164/rccm.202004-1076ED.
 13. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720. Doi: 10.1056/NEJMc2010418.
 14. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun 1;199(11):1368-1376. Doi:10.1164/rccm.201803-0589OC.
 15. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2020 May;67(5):568-576. Doi: 10.1007/s12630-020-01591-x.
 16. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath W, Bauer T, Geiseler J, et al. Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19. *Pnömoloji* 2020 Jun;74(6):337-357. Doi: 10.1055/a-1157-9976.
 17. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med*, 2020 Jun;46(6):1099-1102. Doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
 18. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*, 2020 Jun 9;323(22):2329-2330. Doi: 10.1001/jama.2020.6825.
 19. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laengeret F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, 2020 Jul 9;383(2):120-128. Doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
 20. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med*, 2020 Jul;134(4):1275-1284. Doi: 10.1007/s00414-020-02317-w.
 21. Fichtner F, Moerer O, Laudi S, Weber-Carstens S, Nothacker M, Kaisers U. Clinical practice guideline: mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory insufficiency. *Dtsch Arztebl Int*, 2018 Dec 14;115(50):840-847. Doi: 10.3238/arztebl.2018.0840.
 22. Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P, Bickenbach J, Barchfeld T, Beckervd H, et al. Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie*, 2015 Dec;69(12):719-756. Doi: 10.1055/s-0034-1393309.
 23. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med* 2020; 8:e24.
 24. Halacli B, Kaya A, Topeli A. Critically-ill COVID-19 patient. *Turk J Med Sci*, 2020 Apr 21;50(SI-1):585-591. Doi: 10.3906/sag-2004-122.
 25. Tracheostomy for COVID-19: business as usual? Brendan A. McGrath, Michael J. Brenner and Stephen J. Warrillow. *British Journal of Anaesthesia*, 125 (6): 867e871 (2020) doi: 10.1016/j.bja.2020.08.048 Advance Access Publication Date: 3 September 2020c
 26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M. The Third Interna-

- tional Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016 Feb 23;315(8):801-10. Doi: 10.1001/jama.2016.0287.
27. Lin HY. The severe COVID-19: A sepsis induced by viral infection? And its immunomodulatory therapy. *Chin J Traumatol*, 2020 Aug;23(4):190-195. Doi: 10.1016/j.cjtee.2020.06.002.
 28. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al: Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *medRxiv*. Preprint posted online October 22, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20194571>
 29. Waleed Alhazzani, Laura Evans, Fayez Alshamsi, Morten Hylander Møller, Marlies Ostermann, Hallie C., Prescott at al: Surviving Sepsis Campaign the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update Critical Care Medicine, 2021 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved DOI: 10.1097/CCM.0000000000004899
 30. T.C Sağlık Bakanlığı. Covid-19-Sars-Cov-2 Enfeksiyonu Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması) 01.10.2020
 31. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al: Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 585: 273–276
 32. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Landary MJ, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 e preliminary report. *medRxiv* June 22,2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>. preprint.
 33. High dose dexamethasone treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome secondary to COVID-19:a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Luis Patricio Maskin, Gabriel Leonardo Olarte, Fernando Plizas Jr, Agostina E.Velo, Maria Fernanda Lurbet, Ignacio Bonelli, Natalio D. Baredes and Pablo Oscar Rodriguez. *Trials*(2020) 21:743 <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04-646-y>
 34. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia Aika Terini Papamanoli, Jeanwoo Yoo, Prabhjot Grewal, William Predun, Jessica Hotelling, Robin Jacob, Azad Mojahedi, Hal A. Skopicki, Mohamed Mansour, Luis A. Marcos, Andreas P. Kalogeropoulos . *Eur J Clin Invest*. 2020;00:e13458 <https://doi.org/10.1111/eci.13458>
 35. Gasparyan AY, Ayzvazyan L, Yessirkepov M, Kitas GD. Colchicine as an anti-inflammatory and cardioprotective agent. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015;11(11):1781–1794. Doi: 10.1517/17425255.2015.1076391.
 36. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 37. Klok FA, Kruip M, Van der Meer NJM, Arbous MS, GommersD, Kantt KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 2020 Jul;191:145-147. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
 38. Lodigiani C, Lapichino 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 Jul;191:9-14. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
 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 May 14;382(20):e60. Doi: 10.1056/NEJMc2009787.
 40. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, Heet T, ET al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020 Jul 1;5(7):811-818. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
 41. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yanget F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, 2020 Jul 1;5(7):802-810. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950..
 42. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anti-coagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*, 2020 May;18(5):1094-1099. Doi: 10.1111/jth.14817.
 43. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*, 2020 Jun;39(6):1631-1638. Doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
 44. Thibault R, Seguin P, Tamion F, Pichard C, Singer P. Nutrition of the COVID-19 patient in the intensive care unit (ICU): a practical guidance. *Crit Care*, 2020 Jul19;24(1):447. Doi: 10.1186/s13054-020-03159-z.
 45. Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients with Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1261–1270. doi: 10.1001/jama.2019.11825
 46. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public*

- Health. 2020 Jun 20:S1876-0341(20)30531-1. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021.
47. Zhang, L.; Liu, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J. Med. Virol.* 2020, 92, 479–490. [CrossRef]
 48. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 REHBERİ Antisitokin antiinflamatuvar tedaviler koagulopati yönetimi <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19-REHBERI>
 49. 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 May 7;382(19):1787-1799. Doi: 10.1056/NEJ-Moa2001282.
 50. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 51. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*, 2020 Jun;20(6):656-657. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
 52. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*, 2020 Aug;2(8):e474-e484. Doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
 53. Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, Capetti A, Paganì C, Morena V, et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev*, 2020 Jul;19(7):102564. Doi: 10.1016/j.autrev.2020.102564.
 54. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012;42(2):145–153. Doi: 10.1007/s12016-010-8243-x.
 55. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med*, 2015;66:145-59. Doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806.
 56. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*, 2020 May;20(5):269-270. Doi: 10.1038/s41577-020-0308-3.
 57. Kaly L, Rosner I. Tocilizumab—a novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012 Feb;26(1):157-65. Doi: 10.1016/j.berh.2012.01.001.
 58. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020 May 19;117(20):10970-10975. Doi: 10.1073/pnas.2005615117.
 59. Rizk JG, Zadeh KK, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Fortal DN. Pharmacological-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*, 2020 Jul 21 : 1–26. Doi: 10.1007/s40265-020-01367-z
 60. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008 Jun 3;105(22):7809-14. Doi: 10.1073/pnas.0711241105.

CERRAHİ İŞLEMLER VE COVID-19

*Necattin FIRAT¹
Emrah AKIN²*

GİRİŞ

Koronavirüs solunumsal RNA virüsü olup ona bağlı pandemi, ciddi solunum yetmezliği ile seyreden bir klinik oluşturarak hızla tüm dünyaya yayılmıştır[1]. Hastalığı, Uluslararası Koronavirüs Çalışma Grubu (CSG) SARS CoV2 olarak adlandırmış, Dünya Sağlık Örgütü ise "Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)" olarak isimlendirmiş ve 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir[2,3]. Daha çok solunum sistemi yoluyla bulaşan COVID-19 anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'yi (ACE-2) kullanılarak hücre içine girmektedir[4]. ACE-2 kardiyopulmoner sistem hücrelerinde akciğerler, kalp, endotel, gastrointestinal sistem epiteli ve böbrekte bulunmaktadır[5].

Cerrahi uygulamalar hem acil hem elektif durumlarda toplum sağlığına katkıda bulunan her sağlık sisteminin temel taşlarındandır. COVID-19 pandemisini yönetebilmek için tıbbi kaynakların potansiyel ihtiyaca doğru yeniden tahsisi cerrahi girişimleri dünya çapında önemli ölçüde aksat-

mıştır. Enfekte hastalarda ya da yüksek şüpheli olgularda acil veya elektif cerrahi yapılması gerekli durumlarda hastayı ve sağlık personeli ile cerrahi ekibi koruyacak önlemlerin neler olması gerektiği konusunda çeşitli organizasyonlarca sürekli bildirimler yapılmasına karşın bugüne kadar gerek hastalar gerek sağlık otoriteleri nezdinde kesin bir fikir birliği sağlanılamamıştır[6].

Temel hususlar

Pandemi döneminde COVID-19 enfekte hastaların ve diğer hastaların ertelenemeyecek cerrahi prosedürleri için kesin ve sağlam planların oluşturulması zorunludur. Hastaneler, belirli dahili protokoller hazırlamalı ve ilgili personel için yeterli eğitimi düzenlemelidir[7]. Hasta yönetimindeki temel konular Tablo 1'de gösterilmektedir.

Ülkemizdeki hastanelerde ameliyathane sistemleri bu tip yüksek riskli durumlarla başa çıkmak için genellikle iyi tasarlanmış olsalar da hizmet sunumu stres altındaki personel tarafın-

¹ Dr.Öğretim Üyesi Necattin FIRAT, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, necattinf@gmail.com

² Op.Dr.Emrah AKIN, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, emrahakin@sakarya.edu.tr

dan yüksek bulaş riski altında, sınırlı kaynaklar ile yapılmaktadır. Sağlık personeli üzerindeki ek iş yükü ve hastalık bulaş riski cerrahi uygulamaları gerçekleştiren başta hekim olmak üzere tüm ekip üzerinde kaygıyı arttırmakta ve bazı önlemler alınmasını gerektirmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinde farklı uygulama önerileri Tablo 2'de gösterilmiştir[8].

Poliklinik hizmetleri Ve ayaktan takip üniteleri

Poliklinik aktivitesinin çapraz enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla, özellikle zayıf ve yaşlı hastalar ve SARS-CoV-2 ile mortalite riski yüksek komorbiditeleri olan hastalar için önemli ölçüde azaltılması önerilmektedir[8]. Yeni klinik sevkleri olabildiğince telefon yoluyla konsültasyon şeklinde önceliklendirilebilir. Poliklinik randevu sayıları azaltılmalı ve hastalar randevu saatine uygun olarak muayene edilmelidir. Muayene odasına girmeden önce ateş, öksürük gibi COVID-19 benzeri belirtileri olan hastalar, bu hastalar için ayrılmış farklı bir polikliniğe yönlendirilmelidir.

Tablo 1. COVID-19 cerrahi hasta yönetimindeki temel hususlar

Enfekte ve şüpheli hastalar dikkatle yönetilmelidir.
Hastayla temas halinde olan tüm personel Kişisel Koruyucu Ekipman (KKE) giymelidir.
Hasta transferleri korunaklı olmalıdır.
Enfekte hastalar hastanede mümkün olduğunca az hareket ettirilmelidir.
Transfer rotaları kesin olarak planlanmalı ve olabildiğince kısa olmalıdır.
COVID servisleri, ayrı ve özel bir alanda olmalıdır.
COVID hastaları için özel ameliyathane odaları tahsis edilmelidir.
Tek kullanımlık malzeme tercih edilmelidir.
Hastaya yapılan müdahalelerde asgari malzeme kullanılmalıdır.
Hastayı taşıyan personel, taşıma esnasında değiştirilmemelidir.
Ameliyathane kapıları hasta girdikten sonra kapatılmalıdır.
Tüm personel enfekte hastalara maruz kalmayı en aza indirmek için ameliyathaneye zamanında girmelidir.
Müdahaleye dahil olan personel prosedür sırasında ameliyathaneyi terk etmemelidir.
Ameliyathane hava değişimi saatte 25 döngüden yüksek olmalıdır.
Hasta dosyaları ameliyathanenin dışında kalmalıdır.
Her müdahalenin sonunda tek kullanımlık tüm malzemeler atılmalı ve tüm yüzeyler temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.
KKE, ameliyathanenin dışında tanımlı bir alana atılmalıdır.
Her prosedürden sonra ameliyat odaları mümkün olan en kısa sürede sterilize edilmelidir.
Her prosedürden sonra, ilgili tüm personel, mümkün olduğunda duş almalıdır.
Hasta ameliyat odasından tamamen uyandıktan sonra çıkarılmalıdır.

Tablo 2. Pandemi sırasında dünyanın farklı bölgelerindeki uygulamalar

• İtalya Lombardiya'da: Belirli hastaneler travma merkezi oldu ve diğer hastanelerde COVID-19 hastaları için kapasite artırıldı.
• İspanya Madrid'de: Farklı hastaneler arası anlık mesajlaşma grupları bölgesel kritik yatak kullanılabilirliğinin hızlı bir şekilde tanınmasına yardımcı olarak hasta transferini kolaylaştırdı.
• Güney Kore'de: COVID-19 salgını boyunca elektif cerrahi devam etti. Hastalar çapraz enfeksiyon riskini en aza indirmek için kabul edilmeden önce solunum semptomları açısından tarandı ve COVID-19 enfeksiyonu için test edildi.
• Singapur'da: Acil cerrahi başvuruları karşılamak için 'sıcak ekipler' kurulurken, 'soğuk ekipler' elektif çalışmalara devam etti. Çapraz enfeksiyon riskini en aza indirmek için sıcak ve soğuk ekipler arasındaki temas en aza indirildi.
• Hong Kong'da: Kamu hastaneleri, ziyaretleri yasaklamak ve herkesin hastane tesislerinde maske takmasını zorunlu kılmak dahil olmak üzere nazokomiyal enfeksiyon yayılımını azaltmak için erken önlemler alındı.
• Gana'da: İzole edilmiş bulaşıcı hastalık birimlerinde özel odalar ve alanlar kuruldu.
• Birleşik Krallık'ta: Ulusal sağlık hizmeti hem COVID-19 hastalarının tedavisini desteklemek hem de acil operasyonlar ve kanser bakımını sağlamak için bağımsız sektör sağlayıcılarla ortaklıklar kuruldu.

Lokal müdahale

Hastanede insan sirkülasyonu ve çapraz bulaş riskini arttırması nedeniyle tüm lokal müdahale işlemleri iptal edilmelidir. Sadece apse drenajı ve tanısında gecikme olması durumunda tedavisi aksayabilecek hastaların lokal müdahaleleri yapılmalıdır.

Endoskopi hizmetleri

Özellikle üst gastrointestinal sistem endoskopisi aerosol üreten bir prosedür olduğu için sağlık personeli potansiyel olarak yüksek enfeksiyon riski altındadır[9]. Ayrıca, her gün endoskopi ünitesine gelen çok sayıda hasta ve refakatçi, hem birbirlerini hem de personeli kontamine etme riskini arttırmaktadır.

Tüm planlı endoskopi randevuları ertelenmeli ve endoskopi üniteleri yalnızca acil durumlar ve şüpheli malignite hastaları için hizmet vermeye başlamalıdır.

Olası acil endoskopi endikasyonları arasında:

- Akut üst GI kanamaları
- Özofagus varis kanaması
- Yemek borusunun yabancı cisim ile tıkanıklığı
- Anastomoz kaçakları
- Tümöre bağlı darlık

- Sigmoid kolon volvulusu, sayılabilir[10].

Uygun hastalara endoskopik işlemden önce PCR testi yapılarak hastalar COVID-19 enfeksiyonu yönünden sorgulanmalıdır. Endoskopi odaları her işlemden sonra 30 dakika havalandırılmalıdır. Personelin KKE kullanımı sağlanmalıdır. Endoskopik işlemlerin, yeterli koruyucu önlemler alındığında hem hastalar hem de tıbbi personel açısından güvenli olduğu bildirilmiştir[11].

Cerrahi işlemler

Pandemi süresince güvenli cerrahi işlemlerin yapılabilmesini sağlayabilmek amacıyla cerrahlar için kanıta dayalı kılavuzlar geliştirilmiştir[12]. Bu doğrultuda oluşan yeni durum karşısında uluslararası cerrahi dernekleri, hastaları aciliyet durumlarına göre dört seviyede değerlendirmişlerdir.

- 1.seviye:** Acil cerrahi müdahale gerektiren hastalıkları içerir.
- 2.seviye:** 2-4 hafta içinde ameliyat olması gereken yüksek öncelikli operasyonları içerir. (örn tümör ameliyatları).
- 3.seviye:** 4-8 haftalık bir gecikmeye izin veren tüm ameliyatları içerir (örn. Kronik tekrarlayan sigmoid divertikülit).

4.seviye: Beklemesinde sakınca olmayan cerrahi prosedürleri içerir.

Pandemi devam ederken acil cerrahi ameliyatlara ve seçilmiş kanser vakaları yapılmaya devam edilmelidir. Cerrahi tedavinin zamanıyla ilgili karar meslek profesyonelleri tarafından alınan ortak kararlarla verilmeli, ameliyatın ertelenmesinin önemli ölçüde daha kötü bir sonuca yol açmayacağı bilinmelidir. Önemli tavsiyelerin çoğu, cerrahi onkoloji hastaları için multidisipliner bir yaklaşımla karar vermek gerektiği, neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi gibi daha konservatif işlemlerin yapılması yönündedir. Non-invazif yaklaşımlar düşünülmeli ve mümkünse, düşük dereceli neoplazmalar için endoskopik rezeksiyon yapılmalıdır[13].

Şüpheli veya kanıtlanmış COVID-19 pozitifliği durumunda operasyonlar için endikasyon katı bir şekilde ayarlanmalı ve acil operasyonlarla sınırlandırılmalıdır[14]. Bu hastalara uygulanacak tedavi seçiminde hastalarda oluşacak morbidite ve mortalite göz önünde bulundurulmalı ayrıca cerrahi ekibe hastalığın bulaş riski de dikkate alınmalıdır. Her ne kadar virüs solunum yoluyla bulaşsa da fekal oral bulaş olabileceği göz ardı edilmemelidir[15].

Aktif SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonlar yüksek oranda ortaya çıkmaktadır ve bu da yüksek mortalite ile ilişkilidir. Birmingham Üniversitesi'nin yaptığı 24 ülkeden 235 merkezin katıldığı bir Kohort çalışmasında 1128 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, hastaların %26'sında SARS-CoV-2 enfeksiyonu mevcut olduğu bildirilmiştir[16]. Buna göre hastaların %51'inde pulmoner komplikasyonlar gelişmiş, %38 oranında 30 günlük mortalite gelişen hastalarda SARS-CoV-2 %81,7 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada özellikle acil veya büyük elektif cerrahi geçiren 70 yaş ve üstü erkek hasta grubunun yüksek mortalite riski altında olduğu, ancak küçük elektif cerrahinin de normalden yüksek mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ameliyat ihtiyacını geciktirmek veya önlemek için acil olmayan prosedürlerin ertelen-

mesi ve cerrahi dışı tedavi modalitelerinin teşvik edilmesi önerilmiştir.

Elektif cerrahi

Erken bir önlem olarak çoğu elektif cerrahi özellikle yoğun bakım desteği gerektiren prosedürlerin ertelenmesi önerilmiştir[8]. Günlük vakalar dahil elektif cerrahiye azaltmanın üç temel faydası vardır:

- Genel servis ve yoğun bakım kapasitesi doldurulmayarak COVID-19 ile enfekte hastalar için mevcut kapasite korunmuş olur. Ek olarak ameliyathanedeki derlenme alanları ve ameliyat odaları ek yoğun bakım üniteleri olarak kullanılabilir.
- Cerrahi ekibi acil bakımı destekleyebilmesi için serbest bırakır. Bu sayede acil yoğun bakım konusunda eğitim almış anestezi uzmanları ve cerrahlar ile acil müdahaleleri yapan genel cerrahların kritik bakımı desteklemesi gerekebilir.
- Enfekte hastalar ve personel ile elektif hastalar ve hastane ziyaretçilerinin çapraz enfeksiyon riskini azaltır.

Klinik aciliyet zaman ayarlı prosedürlerle kaynak mevcudiyetine göre dengelenebilmelidir. Sınırlı operasyon kapasitesi için farklı uzmanlıklar arasında rekabet ortaya çıkabilir, bu nedenle hastaları klinik ihtiyaçlara göre önceliklendirmek için protokoller oluşturulmalıdır. Cerrahi önceliklendirme ile ertelenebilecek ve ertelenmemesi gereken prosedürler belirlenerek, hastalığın ilerlemesi ve viral maruziyet arasındaki riskin dengelenmesi amaçlanmaktadır. Operasyon kaynakları ciddi şekilde sınırlı kalırsa ameliyat sürelerini kısaltmak amacıyla çift cerrah ameliyata dahil olabilmeli, eğitim vakalarına gerekirse ara verilmelidir.

Amerikan Cerrahi Derneği (ACS) kılavuzuna göre pandemi dönemi fazlara ayrılmış; eylem planları elektif cerrahi için Faz I'de birkaç COVID-19 vakası olmasına rağmen, elektif cerrahi hala uygulanması, ancak 3 ay içinde ameliyat edilmezse hayatta kalması muhtemel olan hasta-

larla sınırlı kalması, faz II ve III'te sadece acil / çok acil operasyonların gerçekleştirilmesi yönünde olmuştur. Bu konuda farklı güncel kılavuz önerileri ve uzman deneyimlerini içeren derleme sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir[17].

Preoperatif hazırlık

Ameliyat salonu, mümkünse ameliyathane-nin ayrı ve izole bir bölümünde, farklı giriş-çıkış-ları olan ve negatif basınçlı bir oda olmalıdır. Bu donanımlara ve yerleşime sahip ameliyat odası

Tablo 3. Pandemi fazlarına göre literatürel eylem planları

Kılavuz	Niteliği	Pandemi fazı	Tanım	Eylem
Ross ve ark.	Uzman Deneyimi	Alarm	COVID-19 hastası yok	Normal operasyonlar
		Seviye 2	COVID-19'lu ilk hasta	-Elektif vakaları %50 azalt -Cerrahi aciliyete önem ver -Yüksek riskli vakaları iptal et
		Seviye 1	Yatak kapasitesi \geq %100 Yoğun bakım kapasitesi \geq %90	-Tüm elektif operasyonları iptal et -Sadece hayati tehlike içeren ve acil cerrahi
		Seviye 0	Yatak kapasitesi \geq %125 Yoğun bakım kapasitesi \geq %100	Sadece acil cerrahi
ACS*	Dernek Kılavuzu	Akut faz I	Yarı acil ortam veya hazırlık aşaması (kaynaklar mevcut, az sayıda COVID-19 hastası)	3 ay içerisinde opere et (Hayati tehlike mevcutsa)
		Akut Faz II	Acil ortam, enfeksiyon dalgası (kısıtlı kaynak, artmış hasta sayısı)	Birkaç gün içerisinde opere et
		Akut Faz III	Tüm kaynaklar COVID-19'a aktarılmış (yoğun bakım ve ventilatör kısıtlı)	Birkaç saat içerisinde opere et
NHS**	Dernek Kılavuzu	Seviye 1a/1b	1a: Acil cerrahi (<24 saat) 1b: Acil cerrahi (<72 saat)	Ertelemeye gerek yok
		Seviye 2	4 haftaya kadar ertelenebilecek vakalar: -Multidisipliner ekip tarafından cerrahi kararı verilen kanser hastaları -Crohn ilişkili komplikasyon -Hafif şiddetli stridor eşlik eden guatr -Medikal yanıtız endokrin hastalıklar	Viral çevresel faktörler göz önünde bulundurularak üst düzey güvenlik altında hastalık-risk düzeyini hesapla
		Seviye 3	3 aya kadar ertelenebilecek vakalar: -Multidisipliner ekip tarafından cerrahi kararı verilmiş kanser hastaları -Pankreatit sonrası kolesistit -Komplikasyonlu herniler -Medikal tedaviye yanıtız paratiroidektomi	Ertele
		Seviye 4	-3 aydan daha fazla ertelenebilecek hastalar -Ankomplike herni -Stoma kapatılması -Proktolojik cerrahi -Kolelithiazis -Benign ankomplike endokrin hastalıklar -Meme rekonstrüksiyonu/profilaktik cerrahi/benign hastalıklar	Ertele

*Amerikan Cerrahi Derneği**İngiltere Ulusal Sağlık Sistemi

COVID-19 pozitif veya şüpheli hastalar için rezerve edilmelidir. Hastanın servis veya yoğun bakım yatağından ameliyathaneye transferi tam KKE donanımı ile ilgili yardımcı sağlık personeli nezaretinde yapılmalıdır. Kullanılacak asansörler de dahil transfer güzergahının güvenli, temiz, açık ve izolasyon tedbirlerine uygun tutulması hastane yönetimi ve güvenliği tarafından sağlanmış olmalıdır. Pandemi süresince aynı ameliyat odası ve aynı cihazlar sadece COVID-19 vakaları için kullanılmalıdır. Anestezi ekibinin ilaç arabası indüksiyon odasında tutulmalıdır. Operasyon odasında kullanılacak tüm ilaçlar ve aletler ameliyat odasına indüksiyon arabasının girmesini önlemek amacıyla anestezi ekibi tarafından bir tepsi ile ayrı olarak taşınabilir. Anestezi cihazının ekspirasyon çıkışına ek bir ısı ve nem değiştirici filtre yerleştirilebilir. Hava-yolu monitorizasyonu mümkünse uygulama başarı ihtimali en yüksek yöntem tercih edilerek tek seferde sağlanmalıdır. Hava-yolu ekipmanı tek kullanımlık tercih edilmelidir. Steril edilebilen ekipmanlar işlem sonrası tam olarak temizlenip steril edilmelidir[6].

Perioperatif tercihler

Başlangıçta sadece damlacık ve temas yoluyla bulaş olduğu düşünülmesine rağmen aerosollerde saatlerce canlı kalabilen inokulum yoluyla iletim gösterdi ki, SARS-CoV-2 aerosollerde taşınabilmektedir[18]. Yu ve arkadaşları SARS-CoV-2'nin aerosoller aracılığıyla fekal-oral yol ile bulaşabileceğini bildirmiştir[19]. Bu yayılım şekli elektrokoter, ultrasonik veya bipolar doku mühürleme cihazları, lazer doku ablasyon cihazı ve benzeri enerji bazlı cerrahi aletleri intraoperatif olarak kullanan cerrahi ekibin de ayrıca risk altında olduğunu göstermiştir[20,21]. Başka bir çalışmada peritoneal sıvı ve nazal sürüntüde SARS-CoV-2 RNA genomuna PCR testi ile bakıldı, sonuçlar periton sıvısındaki viral yükün üst solunum yolu örneğinden daha yüksek olduğunu göstermiştir[22]. Bunlara göre Chen ve arkadaşları pandemi döneminde cerrahi operasyonların azaltılması gerektiğini, özellikle malignite için cerrahi dışı seçeneklerin gündeme gelmesi ge-

rektiğini bildirmiştir[23]. Bu doğrultuda obstrüksiyona neden olan mide veya kardiya-özofageal bileşke tümöründe, gastrik tüp veya stent yerleştirilmesi, beslenme amacıyla Perkütan Endoskopik Gastrotomi (PEG) veya transnasal feeding tüp uygulanmasını, kolorektal kanserlerde stentleme işlemi ile cerrahiye köprüleme yapılıp acil cerrahi gereksiniminin azaltılmasını önermişlerdir. Malignitelerde NCCN kılavuzlarının önerileri göz önünde bulundurularak öncelikle neoadjuvan gibi anti-tümör tedavilerinin seçilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Patolojik, biyokimyasal, mikrobiyolojik değerlendirme için alınan sıvı, doku veya organ numuneleri için standart uygulamalar önerilmektedir.

Postoperatif dönem

Görevli tüm personel ameliyat odasından çıktıktan sonra KKE'ni giriş odasında çıkarmalı ve el hijyenini tekrar etmelidir. Postoperatif yoğun bakım ihtiyacı yok ise hastanın operasyon odasında diğer sağlık personeli dışarı çıkarıldıktan sonra ekstübasyonu sağlanmalıdır. Hastanın transferi preoperatif döneme benzer şekilde servis yatağı veya yoğun bakım ünitesine sağlanmalıdır. Ameliyat odasında kullanılan tüm cihazların dekontaminasyonunun sağlanması için vakalar arasında 1-2 saatlik boşluk sağlanmalıdır. COVID-19 aşikâr olgulardan sonra ameliyat odasının hidrojen peroksit ile ek olarak dezenfeksiyonunun sağlanması önerilmektedir[6].

Cerrahlar pandemi döneminde postoperatif bir dizi komplikasyonu yönetmeye hazırlıklı olmalıdır. Nedeni bilinmeyen ateş veya solunum semptomları gelişen hastalar izole edilmeli, laboratuvar testleri ve radyolojik görüntülemeleri yapılmalıdır. Çapraz enfeksiyonu önlemek için, bu tür hastalar mümkünse aynı cerrahi ekiplerden- se, COVID-19'a özgü cerrahi ekiplerce değerlendirilmelidir. Hastalar, taburculukları planlanırken psikososyal ihtiyaçları göz önünde bulundurmalı, hala bulaştırıcı olma ihtimalleri mevcutsa aile üyelerinden nasıl izole olacakları konusunda bilgilendirilmelidir.

Acil cerrahi

Tüm uzmanlık alanlarındaki cerrahların üç temel aşamada COVID-19 ile karşılaşmaya hazırlıklı olmaları gerekmektedir.

1.COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan bazı hastalarda cerrahi müdahale gerektirebilecek patolojiler gelişecektir. Bunlar özellikle yoğun bakım ünitesinde interne edilmiş olan hastalarda içi boşluklu organ perforasyonu, mezenterik iskemik veya mekanik intestinal obstrüksiyon gibi patolojiler olabilir. Hâlihazırda ventilatör desteği almakta olan enfekte hastalarda perioperatif mortalite yüksek olabilir. Tedavi kararı formal risk değerlendirmesi yapılarak multidisipliner bakış açısıyla kıdemli cerrahlar, yoğun bakım ve enfeksiyon ekibi tarafından verilmelidir. Majör cerrahi sonrası hayatta kalma şansı düşük hastalarda, özellikle kaynaklar sınırlıysa cerrahi dışı tedavi seçenekleri gündeme gelmelidir[24].

2.Akut cerrahi patolojilerle başvuran ve bazıları ameliyat edilmesi gereken hastalarda eş zamanlı COVID-19 görülebilir. COVID-19'un kendisi de ishal, karın ağrısı, ateş gibi şikayetlerle acil cerrahi kliniği ile presente olabilir. Cerrahlar olası SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tanıma ve gereğini yapma noktasında eğitilmeli, enfeksiyonun bulaş riskinin yüksek olduğu hatırlanmalı ve KKE hasta muayenesi sırasında mutlak suretle kullanılmalıdır. Acil cerrahi müdahale gereken tüm hastalar aksi ispatlanmadıkça enfekte kabul edilmelidir. Bu hastalara Batın Tomografisi çekilecekse Toraks Tomografisinin de değerlendirmeye eklenmesi önerilir[13].

3.Postoperatif dönemde hastalarda olası nazokomiyal COVID-19'u işaret eden nedeni bilinmeyen solunum semptomları veya ateş gelişebilir. Ekipler, enfeksiyon şüphesi olan hastaları erkenden izole etmeli ve maruz kalma riski olan kişilerin hızla test edilmesini sağlamak için eğitilmelidir.

Klinik olarak ileus nedeniyle müracaat eden hastalarda nazogastrik tüp drenaj veya bağırsak hareketlerini provake ederek dekompresif yön-

temler ön planda değerlendirilerek, konservatif yaklaşım prensipleri ön planda akılda tutulmalıdır[25]. Kolorektal tümör obstrüksiyonunda stent konularak köprüleme tedavi metodu ile uygulanacak neoadjuvan tedavi öncelikle düşünülmelidir. Komplike divertikülit durumunda konservatif yaklaşım düşünülmeli, pürülan veya fekal peritonit durumunda uygulanacak cerrahide Hartmann prosedürü, anastomoza tercih edilmelidir. Proktolojik acil durumlarda lokal anestezi ile hastalar ayaktan tedavi edilmeli, acil cerrahi, ciddi kanama ve hastalık durumunda veya konservatif yaklaşımın başarısızlığında düşünülmelidir[25]. Yapılacak işlemlerde hastaların hızlı taburcu edilerek COVID-19 bulaş riskini azaltmak hedeflenmelidir.

Laparoskopik cerrahi

Cerrahi uygulamalarda minimal invazif cerrahi hasta yararına olduğu için öncelikli olarak tercih edilmektedir. Fakat pandemi döneminde laparoskopik cerrahinin kontaminasyon riskinin açık cerrahiden daha fazla olduğu yönünde endişeler oluşmuştur. Laparoskopik işlem sırasında, kan damarlarının koterizasyonu ve dokuların diseksiyonu esnasında batın içinde duman ve aerosoller oluşur. Duman içerisindeki olası biyo-aerosollerin boyutu 0,3 µm ile 100 µm arasında değişir ve 100 metreden uzun mesafelerde taşınabilir, bu SARS-CoV-2 için bir iletim yolu olabilir[26]. Özellikle desüflasyonda kan hücreleri, doku parçacıkları ve potansiyel olarak olası virüsleri içeren biyolojik kirlenme riski vardır[19].

Enerji cihazlarının kullanımı sonrası bulaş riski açık cerrahide olduğu kadar laparoskopik cerrahi esnasında da mevcuttur[27]. Çalışmalar viral ve bakteriyel aerosollerin hem laparoskopik hem de açık cerrahi operasyonlarda tespit edilebileceğini gösterdiğinden, her iki prosedürde bir cerrahi aspiratör / duman tahliye cihazı kullanılmalıdır[28]. Gereksiz duman ve aerosol üretimini önlemek için enerji cihazları ve elektrikli aletlerinin en düşük enerji seviyesinde kullanımı tercih edilmelidir[12]. Güncel çalışmalarda açık cerrahi ile karşılaştırıldığında laparoskopik cerrahide vi-

ral bulaşın daha yüksek olduğu ile ilgili bir kanıt tespit edilememiştir[29]. Bu kanıt eksikliğine rağmen viral partiküllerin aerosol halinde hava yoluyla bulaşması daha hızlı olabilir bu nedenle özellikle insüflasyon ve desüflasyon aşamasında çevresel önlemler alınmalıdır. Laparoskopi sırasında aerosolden kaynaklanan CO² kontaminasyonunu azaltmak için basınçlı intraperitoneal aerosol kemoterapi (PIPAC) kapalı devresi kullanılabilir gibi laparoskopik portlardan birinden uzatma uygulanarak gaz sızdırmaz kapalı sistemde oluşturulabilir[30]. Ameliyat odasında bulunan ve HEPA olarak sınıflandırılan filtreler havadan 0,3 µm veya daha büyük partiküllerin en az %99,7'sini tutma yeteneğine sahiptir, HEPA filtreleri mevcut değilse karşılaştırılabilir verimlilik sınıflamalarına sahip filtreler de kullanılabilir[26]. Ek olarak laparoskopi esnasında trokar kesi tercihleri olabildiğince küçük olmalı, mümkünse düşük pnömoperitoneal basınçla çalışılmaya özen gösterilmelidir. Piyesin batın dışına tahliyesi aşamasında ise sağlık çalışanları kendilerini ve ameliyathane personelini korumalı gerekirse kesigi biraz artırmaktan çekinilmemelidir.

Onkolojik cerrahi

Pandemi sırasında onkoloji hastalarının tedavileri önem arz etmektedir ve farklı disiplinlerin bir araya gelmesiyle uygulanacak tedaviye karar vermek gerekir. Spektrum ameliyat edilen hastaların postoperatif enfeksiyon bulaş riskine maruz kalması ile geciken tedavi ve altta yatan maligniteye bağlı ortalama ve hastalısız sağ kalımın azalması arasında değişmektedir. Kanser tedavisinin ertelenmesi hastane kapasitesini artırsa da pandeminin ne kadar süreceği kestirilemediği için tedavi süreleri çok uzayabilir. Dünya çapında pandemi döneminde yüksek pulmoner komplikasyon, hastane içi çapraz bulaş ve mortalite riski nedeniyle 2,3 milyon kanser ameliyatının ertelendiği düşünülmektedir[31,32]. Glasbey ve arkadaşlarının yaptığı, bölüm yazarlarının da ortak yazar olarak yer aldığı, 55 ülkeden 447 merkezin katıldığı, 10 farklı solid kanser etyoloji-

si mevcut olan 9171 hastanın dahil edildiği karşılaştırmalı Kohort çalışmasına göre SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan elektif kanser vakalarının opere edilebileceği önerilmiştir[33]. Bu konuda hastaların tedavi planları multidisipliner onkoloji konseylerinde tartışılmalı neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yaklaşımları ön planda değerlendirilmelidir. Cerrahi karar çıkan hastalara PCR testi yapılmalı aktif enfeksiyon yoksa cerrahi planlanmalıdır. Hasta ve yakınları ile operatif dönemde COVID-19 bulaş riski olabileceği ve hastalığın ameliyat sonrası daha ağır seyredebileceği bilgisi paylaşılmalıdır.

Meme kanseri

Cerrahi tedavi hasta kemoterapi alamadığında veya küçük tümörlerin olduğu durumlarda düşünülebilir. Östrojen reseptörü pozitif invazif kanserler için hormonal tedavi ve triple negatif-HER-2 pozitif tümörler için neoadjuvan kemoterapi değerlendirilebilir. Mümkün olduğunca meme koruyucu cerrahi tercih edilmelidir. Klinik olarak düşük riskli meme kanserleri için, menopo- z durumuna göre neoadjuvan / preoperatif endokrin tedavi başlanması ve cerrahi tedavinin geciktirilmesi düşünülebilir[17]. İnflamatuar ve lokal olarak ilerlemiş meme kanserleri ameliyattan önce neoadjuvan tedavi almalıdır. Neoadjuvan tedavisi tamamlanmış hastalara cerrahi yapılmak için öncelik tanınmalıdır. Gebelikte meme kanseri, fenotip ve yayılıma bağlı olarak malign nüksün eksizyonu, biyopsi ile uyumsuz muhtemel malign lezyonların cerrahi olarak çıkarılması önerilir.

Pandemi süresi boyunca:

- İyi huylu lezyonlar ve kanal eksizyonu
- İyi huylu olması muhtemel uyumsuz biyopsiler
- Genişletilmiş yüksek dereceli DCIS hariç invazif olmayan meme kanseri (in-situ)
- Meme rekonstrüksiyonu, gibi cerrahi işlemlerin daha sonra yapılmak üzere ertelenmesi önerilebilir.

Kolorektal kanser

Rezeke edilebilir kolon kanserine cerrahi uygulanmalı neoadjuvan tedavi lokal ileri kolon kanserleri için düşünülmelidir[34]. Rektum kanserleri için öncelikle neoadjuvan tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Neoadjuvan sonrası tedaviye yanıtı olmayan rektal kanserlerde cerrahiye öncelik verilmelidir[35]. Hastane kaynaklarının tamamının COVID-19 hastalarına yönlendirildiği durumlarda cerrahi, acil durumlarda (perforasyon, peritonit, masif gastrointestinal kanama, sepsis) sınırlandırılmalıdır.

Mide ve özofagus kanseri

T1a tümörleri, eğer mümkünse endoskopik tedaviye tabi tutulurken T1b tümörlerine cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. T2 kanseri veya daha yüksek olan hastalarda neoadjuvan tedavi uygulanmalıdır[17]. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi planlanırken SARS-CoV-2 enfeksiyon yoğunluğu, cerrahi risk ve hastalığın progresyonu birlikte değerlendirilerek karar verilmelidir.

Hepatopankreatobiliyer kanser

Rezeke edilebilir pankreas adenokarsinomu (neoadjuvan tedavisi tamamlamış olanlar dâhil) yüksek derece displazili pankreasın kistik lezyonları, duodenal kanser, ampuller kanser, hepatosellüler karsinom ve kolanjiyokarsinoma cerrahi rezeksiyon uygulanabilir.

Neoadjuvan tedavi, pandeminin pik yaptığı dönemlerde ve hasta yanıt veriyorsa uzatılabilir. Pandemi yoğunluğu daha da artarsa, yalnızca acil cerrahi müdahaleler yapılmalıdır (örneğin kolanjit için drenaj, mide çıkış tıkanıklığı ve kanama yönetimi)[17].

Tiroid, nöroendokrin tümörler ve adrenal kanserler

Yaşamı tehdit eden tiroid kanserinde, adrenokortikal kanser, feokromasitoma, paraganglioma ve tıbbi tedaviye dirençli Cushing sendromunda cerrahi ertelenmemelidir. Semptomatik ince bağırsak ve pankreas nöroendokrin tümörlerine cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Komp-

like olmayan endokrin operasyonlarının çoğu ertelenebilir[34].

Organ nakli

Pandemi döneminde organ nakli, alıcının aldığı immünsüpresif tedaviye bağlı postoperatif artmış enfeksiyon riskinden dolayı ayrı bir önem taşımaktadır. Kaynakların pandemi hastaları için kullanılması ve kadavra donör teminindeki azalma nakil operasyonlarında azalmaya neden olmuştur. Organ nakli yoluyla hastalığın bulaş riski bilinmediğinden kadavra donörler COVID-19 yönünden değerlendirilmeli, enfekte donörler ve yüksek enfeksiyon şüphesi olan donörlerin organları nakil için kullanılmamalıdır. PCR testi negatif olan kadavralarda şüpheli temas öyküsü ve klinik olarak ateş, öksürük gibi semptomların varlığı yüksek enfeksiyon riski olarak kabul edilir ve organları nakil için kullanılmaz[36].

Karaciğer nakil ihtiyacı olan hastalarda, son dönem böbrek yetmezliğinde uygulanan diyaliz gibi alternatif bir tedavi yöntemi yoktur. Doğal olarak karaciğer nakillerini duraklatma kararı bekleme listesindeki hastaların ölümüyle sonuçlanmaktadır. Bundan dolayı pandemi döneminde karaciğer nakilleri, klinik olarak stabil olmayan hastalarda, hastanenin ve yoğun bakımın doluluk oranı değerlendirilerek yapılmalıdır[36].

COVID-19 ile enfekte hastaya yapılacak nakil operasyonu, hastaya ek morbidite ve mortalite ekleyeceği gibi cerrahi ekibe de hastalık bulaş riski oluşturur. Alıcıya organ yoluyla SARS-CoV2 bulaş riski ise hala netliğe kavuşmamıştır [36]. COVID-19 pozitif semptomatik alıcılarda nakil düşünülmemelidir. Hastanın semptomlarının kaybolmasıyla birlikte acil durumda pozitif bir hastada, başarılı bir şekilde gerçekleştirilen karaciğer nakli operasyonu da mevcuttur[37].

Nakil dernekleri, alıcı ve vericiler de oluşabilecek COVID-19 enfeksiyon riskinden dolayı böbrek nakli programlarının askıya alınmasını önermiştir[38]. Pandeminin yoğun olarak yaşandığı dönemlerde kaynakların daha verimli kullanılması açısından nakil operasyonları durdurulmalıdır.

Pandemi sonrası cerrahi çalışma planı

Sağlık personeli ve kurumlar, pandemi sırasında tedavisi ertelenen hastaların bekleyen cerrahi bakım talebine hazır olmalıdır. COVID-19 vakalarında en az 14 gün önemli bir azalma tespit edilmesi durumunda yerel kuruluşlarca atılacak uygulama adımları takip edilmelidir. Kurumlar, uygun bir test politikası ve yeterli kişisel koruyucu ekipman sağlanması yoluyla hastaların ve personelin güvenliğini garanti etmelidir.

Sonuç

Pandemi hazırlığı bir pandeminin ortaya çıkmasından önce rutin hastane planlamasının bir parçası olarak tasarlanmalıdır. Belirlenmiş bir cerrah veya anestezi uzmanlarıyla iş birliği içerisinde geliştirme sorumluluğunu üstlenmeli ve onu ulusal ve uluslararası kılavuzlar yayınlandıkça güncellemelidir. Bütün cerrahi ve anestezi uzmanlık dalları plana dahil edilmelidir. Potansiyel bir pandemi tehdidi belirlediğinde personel planı uygulamak için hızla eğitilmelidir.

Akılda kalması gerekenler

- Genel hususlar: koruma ve cerrahi endikasyonlar
- a- KKE tüm cerrahi prosedürler için kullanılmalıdır
- b- Acil cerrahi faaliyet sürdürülmelidir
- c- Ameliyat yerine konservatif tedavi düşünülmelidir
- Preoperatif aşama: hastaneye yatış ve tarama
- a- Acil olmayan poliklinik randevuları iptal edilmelidir
- b- Ameliyat gerektiren tüm hastalar potansiyel olarak enfekte kabul edilmelidir
- İntraoperatif aşama: ameliyathane, davranış ve ameliyat tekniği
- a- COVID-19 pozitif veya şüpheli hastalar için özel ameliyat odaları belirlenmelidir

- b- Ameliyathanelerdeki sağlık personeli, hastanın COVID-19 durumuna bakılmaksızın her zaman KKE kullanılmalıdır
- c- Sadece prosedür için gerekli minimum personel ile ameliyathanede entübasyon gerçekleştirilmelidir
- d- Cerrahi ekip minimum sayıya indirilmelidir
- Postoperatif aşama: yönetim yönleri
- a- Ekstübasyon ve izleme manevraları tam koruma ile ve gereken minimum sayıda personel ile gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Del Rio C, Malani PN. 2019 Novel Coronavirus-Important Information for Clinicians. *JAMA*. 2020;323: 1039–1040. doi:10.1001/jama.2020.1490
2. Deng C-X. The global battle against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Int J Biol Sci*. 2020;16: 1676–1677. doi:10.7150/ijbs.45587
3. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7: 11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
4. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005;79: 14614–14621. doi:10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005
5. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012;2012: 256294. doi:10.1155/2012/256294
6. Karaca AS, Ozmen MM, Uçar AD, Yasti AÇ, Demir S. COVID-19'lu Hastalarda Genel Cerrahi Ameliyathane Uygulamaları. *Turk J Surg*. 2020;36. doi:10.5578/turkjsurg.202002
7. Coccolini F, Perrone G, Chiarugi M, Di Marzo F, Ansaloni L, Scandroglio I, et al. Surgery in COVID-19 patients: operational directives. *World J Emerg Surg*. 2020;15. doi:10.1186/s13017-020-00307-2
8. COVIDSurg Collaborative. Global guidance for surgical care during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg*. 2020;107: 1097–1103. doi:10.1002/bjs.11646
9. Belle A, Barret M, Bernardini D, Tarrerias A-L, Bories E, Costil V, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on gastrointestinal endoscopy activity

- in France. *Endoscopy*. 2020;52: 1111–1115. doi:10.1055/a-1201-9618
10. Sinouquel P, Roelandt P, Demedts I, Gerven LV, Vandenbrielle C, Wilmer A, et al. COVID-19 and gastrointestinal endoscopy: What should be taken into account? *Digestive Endoscopy*. 2020;32: 723–731. doi:https://doi.org/10.1111/den.13706
 11. Repici A, Aragona G, Cengia G, Cantù P, Spadaccini M, Maselli R, et al. Low risk of COVID-19 transmission in GI endoscopy. *Gut*. 2020;69: 1925–1927. doi:10.1136/gutjnl-2020-321341
 12. Flemming S, Hankir M, Ernestus R-I, Seyfried F, Germer C-T, Meybohm P, et al. Surgery in times of COVID-19—recommendations for hospital and patient management. *Langenbecks Arch Surg*. 2020; 1–6. doi:10.1007/s00423-020-01888-x
 13. Bresadola V, Biddau C, Puggioni A, Tel A, Robiony M, Hodgkinson J, et al. General surgery and COVID-19: review of practical recommendations in the first pandemic phase. *Surg Today*. 2020; 1–9. doi:10.1007/s00595-020-02086-4
 14. Mahlke L, Flohé S, Matthes G, Paffrath T, Wagner F, Wölfl C. Chirurgie in der SARS-CoV-2-Pandemie. *Unfallchirurg*. 2020; 1–8. doi:10.1007/s00113-020-00830-6
 15. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158: 1518–1519. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054
 16. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020;396: 27–38. doi:10.1016/S0140-6736(20)31182-X
 17. Moletta L, Pierobon ES, Capovilla G, Costantini M, Salvador R, Merigliano S, et al. International guidelines and recommendations for surgery during COVID-19 pandemic: A Systematic Review. *Int J Surg*. 2020;79: 180–188. doi:10.1016/j.ijssu.2020.05.061
 18. Organization WH. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 19 March 2020. 2020 [cited 22 Jan 2021]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331498>
 19. Yu GY, Lou Z, Zhang W. [Several suggestion of operation for colorectal cancer under the outbreak of Corona Virus Disease 19 in China]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020;23: 9–11. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.03.002
 20. Barrett WL, Garber SM. Surgical smoke: a review of the literature. Is this just a lot of hot air? *Surg Endosc*. 2003;17: 979–987. doi:10.1007/s00464-002-8584-5
 21. Brüske-Hohlfeld I, Preissler G, Jauch K-W, Pitz M, Nowak D, Peters A, et al. Surgical smoke and ultrafine particles. *J Occup Med Toxicol*. 2008;3: 31. doi:10.1186/1745-6673-3-31
 22. Coccolini F, Tartaglia D, Puglisi A, Giordano C, Pistello M, Lodato M, et al. SARS-CoV-2 Is Present in Peritoneal Fluid in COVID-19 Patients. *Ann Surg*. 2020;272: e240–e242. doi:10.1097/SLA.0000000000004030
 23. Chen YH, Peng JS. [Treatment strategy for gastrointestinal tumor under the outbreak of novel coronavirus pneumonia in China]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020;23: I–IV. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.001
 24. December 8 U, 2020. COVID-19 Guidelines for Triage of Emergency General Surgery Patients. In: American College of Surgeons [Internet]. [cited 22 Jan 2021]. Available: <https://www.facs.org/COVID-19/clinical-guidance/elective-case/emergency-surgery>
 25. Saverio SD, Pata F, Gallo G, Carrano F, Scorza A, Sileri P, et al. Coronavirus pandemic and colorectal surgery: practical advice based on the Italian experience. *Colorectal Disease*. 2020;22: 625–634. doi:https://doi.org/10.1111/codi.15056
 26. Wang J, Du G. COVID-19 may transmit through aerosol. *Ir J Med Sci*. 2020;189: 1143–1144. doi:10.1007/s11845-020-02218-2
 27. Davies C, Khan M, Ghauri A, Ranaboldo C. Blood and Body Fluid Splashes During Surgery – The Need for Eye Protection and Masks. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89: 770–772. doi:10.1308/003588407X209301
 28. Mellor G, Hutchinson M. Is it Time for a More Systematic Approach to the Hazards of Surgical Smoke?: Reconsidering the Evidence. *Workplace Health Saf*. 2013;61: 265–270. doi:10.1177/216507991306100605
 29. SAGES and EAES Recommendations Regarding Surgical Response to COVID-19 Crisis. In: SAGES [Internet]. 29 Mar 2020 [cited 22 Jan 2021]. Available: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-COVID-19/>
 30. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg*. 2020 [cited 13 Jan 2021]. doi:10.1002/bjs.11627
 31. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10: 783–791. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422
 32. COVIDSurg Collaborative. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *Br J Surg*. 2020;107: 1440–1449. doi:10.1002/bjs.11746

33. Glasbey JC, Nepogodiev D, Simoes JFF, Omar O, Li E, Venn ML, et al. Elective Cancer Surgery in COVID-19-Free Surgical Pathways During the SARS-CoV-2 Pandemic: An International, Multicenter, Comparative Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2021;39:66–78. doi:10.1200/JCO.20.01933
34. ACS . 2020. Guidelines for Triage and Management of Elective Cancer Surgery Cases during the Acute and Recovery Phases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
35. Society of Surgical Oncology(SSO) 2020. Cancer Surgeries in the Time of COVID-19: A Message from the SSO President and President-Elect
36. Di Maira T, Berenguer M. COVID-19 and liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 1–3. doi:10.1038/s41575-020-0347-z
37. Roupheal C, D'Amico G, Ricci K, Cywinski J, Miranda C, Koval C, et al. Successful orthotopic liver transplantation in a patient with a positive SARS-CoV2 test and acute liver failure secondary to acetaminophen overdose. *Am J Transplant*. 2020 [cited 16 Jan 2021]. doi:10.1111/ajt.16330
38. Azzi Y, Bartash R, Scalea J, Loarte-Campos P, Akalin E. COVID-19 and Solid Organ Transplantation: A Review Article. *Transplantation*. 2021;105: 37–55. doi:10.1097/TP.0000000000003523

ANESTEZİK İŞLEMLER VE COVID-19

Fatih ŞAHİN¹
Ali EMAN²

GİRİŞ

Yeni tip koronavirus hastalığı-19 (COVID-19) ile ilgili birçok bilimsel araştırma yayınlansa da bilgilerimiz hala yetersiz ve değişkendir. Ameliyathanelerde COVID-19 hastalarının hava yolu yönetimi uygulanırken anestezi uzmanları, anestezi teknisyenleri, anestezi stajyerleri, ameliyathane hemşire ve personelleri bulaşıcı damlacıklara ve aerosollere maruz kalmaktadır. Bu çalışanlar hem hastaların hem de sağlık hizmeti sağlayıcılarının güvenliğini sağlamak için peri-operatif hasta yönetimi, yoğun bakım ünitesinde güvenlik yaklaşımı ve bu hastaların yönetimi konusunda güncel bilgilere hakim olmalıdır.

Pandemi döneminde öncelikle cerrahi sayılarının azaltılması önerilmektedir. Böylece değişen hastane ve hizmet şartlarına göre yeni planlamalar daha kolay yapılabilecek ve oluşabilecek olumsuz durumlara uyum kolaylaşacaktır. Sağlık çalışanları arasında hastalık oranının artması durumunda veya yeterli miktarda kişisel koruyucu

ekipman (KKE) bulunmadığı durumlarda, azalmış ameliyathane yükü daha verimli sağlık hizmet sunumu açısından da önemlidir [1,2]. Tüm alınan önlemlere ve vaka sayılarını azaltılmasına rağmen acil travma cerrahisi, kanser cerrahisi gibi ertelenemeyecek vakaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir ve anestezi yönetiminin nasıl olacağı konuları tartışılmaktadır. Bu bölümde bir hastanın ameliyat hazırlığından başlayarak cerrahi sonrası servise gidene kadar geçen kısım ayrıntılı bir şekilde anlatılacaktır.

Anestezi Yönetimi

Genel Bilgiler

Elektif ve acil girişimlerde hangi anestezi yönteminin kullanılacağı ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Bazı görüşler vaka boyunca aerosol salınımının daha düşük olacağını düşünerek genel anestezinin uygulanmasının uygun olduğunu bildirirken diğer görüşte ise *rejyonel* anestezi uy-

¹ Uzman Doktor, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, tyfffatih16@hotmail.com

² Uzman Doktor, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dralieman02@gmail.com

gulamalarının, operasyon tipine göre değişmekle birlikte, daha uygun olduğunu bildirmişlerdir [3-5]. Avrupa ve Amerika anestezi topluluklarıncaya 2020 yılının Mart ayında COVID-19 sırasında nöroaksiyal anestezi ve periferik sinir blokları ile ilgili uygulama önerileri yayınlanmış olup halen güncelliğini korumaktadır. Genel olarak uzman görüşü düzeyinde önerileri içermekte olan bu bildiriye, mümkün olan her durumda genel anestezi kaçınlması ve *rejyonel* anestezi uygulanması önerilmektedir [6]. Nepogodiev ve arkadaşları 1128 hastanın incelendiği bir çalışmada operasyona alınan hastaların % 26.1'inin ameliyat öncesi Sars-Cov 2 testlerinin pozitif olduğunu saptamışlardır. Yapılan cerrahilerin ise %74'ünün acil, %24.8'inin elektif olarak gerçekleştirildiğini göstermişler, 30 günlük mortalite % 23,8 iken hastaların %51,2'sinde pulmoner komplikasyonlar görülmüştür. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların ise ölüm oranının %38 olduğu gösterilmiştir. Acil hastalardaki ölüm ve komplikasyon oranının ise elektif cerrahiye kıyasla daha yüksek bulunmuştur [7]. Wanga ve arkadaşlarının yaptığı cerrahi geçiren COVID-19 hastalarının ölüm nedenlerinin araştırıldığı metaanalizde ise 47 çalışmadan 269 hasta değerlendirilmiş ve hastaların % 6'sının (28 hasta) öldüğü bildirilmiştir. Ölen tüm hastalarda solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu, nefes darlığı, dispne, ateş, öksürük, yorgunluk veya miyalji, şok / en-

feksiyon, akut böbrek hasarı dahil olmak üzere operasyon veya COVID-19 ile ilişkili ameliyat sonrası komplikasyonlar ve şiddetli lenfopeni olduğu gösterilmiştir. Ölen hastaların hepsinin ise endotrekeal entübasyon ile genel anestezi aldığı bildirilirken *rejyonel* anestezi alan hastalarda ölen hasta bildirilmemiştir [8].

Anestezi Öncesi Muayene

Ameliyat öncesi değerlendirmeyi yapan sağlık çalışanına COVID-19 pozitif veya şüpheli hastanın ameliyat öncesi anestezi değerlendirmesi sırasında hasta hakkında bilgi verilmelidir. Zeng ve ark. ameliyat öncesi dönemde operasyona alınacak hastalardan süreci hızlandıracağı için RT-PCR ve göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) çekiminin birlikte yapılmasını önermiştir [4]. Rutin ameliyat öncesi değerlendirmelere ek olarak anestezistler, hastanın solunum işlevi durumunu ve kardiyovasküler durumunu değerlendirmelidir.

Kişisel Koruyucu Ekipman ve Malzeme Hazırlığı

Anestezi ekibi, hastayla herhangi bir fiziksel temasa geçmeden önce, uygunluk testi yapılmış N95 veya kapsamlı solunum koruyucu cihaz gibi daha yüksek seviyeli bir solunum cihazı dahil olmak üzere KKE (tek kullanımlık iş başlıkları, gözlükler ve tam yüz siperi ve sıvıya dayanıklı önlük, eldivenler ve ayakkabı kılıfı) kullanılmalıdır. KKE'nin giyinme sıralaması Şekil 1.'deki gibi olmalıdır.



Şekil 1. Kişisel koruyucu ekipmanların giyinme sıralaması

Çoğu KKE yalnızca tek kullanımlık olacak şekilde tasarlanırsa da özellikle kritik kırılgan dönemlerinde aynı bulaşıcı hastalık teşhisine sahip hastalarda birden fazla kez kullanılabilir. Birden fazla

hastanın bakımı sırasında cerrahi maskeler veya N95 solunum maskeleri uzun süre takılabilir [9]. Genel anestezi öncesi entübasyon sırasında hazır olması gereken ekipmanlar Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Onaylanmış veya Şüpheli COVID-19 Olan Hastalar İçin Entübasyon Hazırlığı

Komponent	Olay
Oksijen	Yeterli oksijen kaynağının mevcut olduğundan emin olun
Yardımcılar	Yardımcıların kolayca erişilebilir olmasını sağlayın
Monitör	Nabız oksimetresi, elektrokardiyografi ve invaziv olmayan kan basıncı monitörlerinin işlevsel olduğundan emin olun
Aspirasyon	Aspiratörün işlevsel ve hazır olduğundan emin olun
Makine	Bir anestezi makinesinin veya bir yoğun bakım ünitesi ventilatörünün işlevsel ve kullanıma hazır olduğundan emin olun
Havayolu malzemeleri	Video laringoskopun işlevsel olduğundan emin olun ve yedek olarak direkt laringoskopa sahip olun
İlaçlar	Sedasyon, anestezi indüksiyonu ve kas gevşetme için tüm ilaçları ve farklı vazodilatör ilaçları hazırlayın
Intravenöz giriş	İşlevsel intravenöz erişim sağlayın

Genel Anestezi

Ameliyat öncesi Dönem

COVID-19 hastasının operasyon odasına gelişi üzerine personel tarafından odanın dışına COVID-19 hastası alındığına dair etiket asılmalıdır. Operasyon odasındaki pozitif basınç kapatılmalı ve varsa negatif basınç açılmalıdır. Negatif basınçlı odalar enfeksiyon kontrolü için kullanılır ve temiz havanın çevredeki alan yerine sürekli olarak odaya akımını sağlamaktadır. Hasta servis çıkışından itibaren orotrakeal entübasyon işlemi gerçekleştirilene kadar yüzündeki cerrahi maskeyi çıkarmamalıdır. Hasta ameliyat masasına alındığında ameliyat odasındaki tüm çalışanlar KKE'lerini eksiksiz olarak giymiş olmalıdırlar. Hastada anestezi uygulamaları başlamadan önce anestezi cihazı ve ekleri şeffaf bir örtü ile

örtülebilir. Hastaya rutin monitorizasyon işlemi yapılmalı (EKG, tansiyon, saturasyon), intravenöz damar yolları kontrol edilerek sıvı tedavileri başlanarak indüksiyona hazırlanmalıdır. Zheng ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarının yönetimi için klinik önerileri tablo 2'de sunulmuştur [4].

İndüksiyon ve Entübasyon

Maske ventilasyonu sırasında, viral maruziyet ve hava yolu salgılarının aerosol halinde bulaşından dolayı hızlı seri indüksiyon önerilmektedir [3]. Aşırı endişeli hastalarda sedasyon için 1 ile 2 mg intravenöz midazolam kullanılabilir. İndüksiyon için hemodinamisi stabil hastalarda 1 - 1.5 mg/kg propofol uygulanabilir [10]. Yeterli bir preoksijenasyondan sonra, indüksiyon ve kas gevşeticiler birbiri ardına uygulanmalıdır. Bilinç kaybından hemen sonra rokuronyum 1 mg/kg

Tablo 2. Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalarının yönetimi için klinik öneriler [4]

1. COVID-19 testleri ameliyat öncesi yapılmalıdır. Pandemi veya yerel bir salgın sırasında, tüm hastalar test edilmelidir.
2. RT-PCR ve göğüs BT (ilgili klinik işaretlerle birlikte) COVID-19 tanısını doğrulamak ve bekleme sürelerini azaltmak için birlikte yapılmalıdır.
3. Ameliyatlar, mümkün olduğunca negatif basınçlı ameliyathanelerde Seviye 3 KKE kullanan sağlık çalışanları ve mümkünse yüz maskesi takan hastalar ile yapılmalıdır. Bir pandemi veya yerel salgın sırasında tüm sağlık çalışanları test edilmemiş hastaları içeren ameliyatlar için Seviye 3 KKE kullanılmalıdır.
4. Klinisyenler, ameliyat yapıp yapmamaya karar vermeden önce COVID-19 hastalarında artmış mortaliteye ilişkin risk faktörlerini göz önünde bulundurmalıdır.
5. Postoperatif solunum komplikasyonları ve buna bağlı ölüm riskini azaltmak için farklı stratejiler uygulanmalıdır (örn. düzeltilebilir patofizyolojisi olan hastalarda genel anestezi yerine rejyonal anestezi kullanımı ve ameliyatı erteleme).
6. Klinik yönetim, özellikle yüksek riskli gruplarda, hastanede uzun süre kalmaya yönelik potansiyel ihtiyacı dikkate alınarak planlanmalıdır.
7. Klinisyenler, annede COVID-19 olduğundan şüphelenilir veya doğrulanırsa, doğumdan hemen sonra yenidoğanların izolasyonu dikkate yapılmalıdır.

veya süksinilkolin 1 mg/kg uygulanır. Laringeal refleksleri bastırmak ve entübasyon durumunu optimize etmek için 50 ila 100 mcg fentanil, 10 ila 20 mcg sufentanil veya 2.5 mcg/kg remifentanil kullanılabilir [11]. Opioidler öksürüğe neden olma potansiyeline sahip olduğundan bazı uygulayıcılar yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra opioid vermeyi tercih eder. 1.5 mg/kg intravenöz lidokain kullanımı endotrakeal entübasyon sırasında hava yolu reflekslerini baskılamada etkilidir [12]. Trakeal entübasyon, hastanın sekresyon, damlacık veya aerosol üretmesine neden olan, tıbbi personelin COVID-19'a maruziyetini artıran yüksek riskli bir işlemdir [13]. Çoğu merkez COVID-19 hastalarının operasyonun gerçekleştirileceği ameliyat odalarını ayırarak bu odalarda tüm KKE'lerle en iyi şekilde donatılmış bir uzmanı birincil entübatör olarak belirlemiştir. İşlem öncesinde tüm bağlantılar kontrol edilmeli ve entü-

basyonu yapan kişi ve hasta arasında uygulamayı yapabilecek en fazla uzaklık sağlanarak standart olarak video-laringoskop aracılığıyla entübasyon gerçekleştirilmelidir [13,14] (Resim 1). Entübasyon öncesinde hareketleri kısıtlamasına rağmen iki kol için giriş yeri olan şeffaf bir kabin de kullanılabilir (Resim 2). Eğer kabin kullanılmıyorsa maske ventilasyon sırasında hastanın yüzüne örtülecek olan şeffaf plastik bir örtü saçılan partiküllerin ortamda yayılımını azaltacaktır (Resim 3). Entübasyon işleminde kullanılacak olan endotrakeal tüpün ucu klempelenmeli ve solunum devresine bağlanmadan önce tüp ucuna filtre takılmalıdır.

Entübasyon sonrasında solunum devresine bağlanıp havalandırmaya başlamadan önce mutlaka kaf şişirilmeli ve aerosol salınımı en aza indirildikten sonra tüpümüzün yeri kontrol edilerek mekanik ventilasyona başlanmalıdır.



Resim 1. KiŖisel koruyucu ekipmanlarını tam olarak giyen anesteziist tarafından videolarinoskop ile orotrekeal entübasyon uygulaması



Resim 2. Ŗeffaf entübasyon kabini



Resim 3. Maske ventilasyon sırasında şeffaf örtü ile partiküllerin ortama salınımı azaltılmaya çalışılıyor.

İşlem sırasında öksürüğü en aza indirmek için mümkünse uzun etkili bir kas gevşetici kullanılmalı, end-tidal karbondioksit örnekleme ile tüpün yeri doğrulanmalıdır.

Hastaların bakımıyla ilgilenen tıbbi personel, hava yolu manipülasyonundan sonra eldivenlerini değiştirdikten sonra diğer ekipmanlara dokunmalıdır. Ameliyathanede çapraz enfeksiyonu önlemek için her hasta için tek kullanımlık anestezi ekipman kullanılmalıdır [15]. Plastik solunum boruları, filtreler, solunum balonları, aspirasyon tüpleri gibi solunum yolu ile temas eden anestezi cihazlar ve balgam aspirasyon tüpleri tek kullanımdan sonra atılmalıdır.

Ekstübasyon ve Kişisel Koruyucu Ekipmanların Çıkarılması

Ekstübasyondan hemen önce ventilatör bekleme moduna alınmalıdır. Öksürüğü en aza indirmeyi hedefleyen ekstübasyon önerileri çe-

şitlidir ve derin ekstübasyon, supraglottik havayolu cihazları, opioid uygulaması, lidokain, deksmedetomidin ve profilaktik antiemetikleri içerir [16-19] Ekstübasyon, ayılma veya rezidüel bloğun değerlendirilmesi işlemleri ameliyat odasında yapılmalıdır. Ekstübasyon sırasında şeffaf örtü veya ıslatılmış biz gaz kompres kullanılarak ekstübasyon sırasında oluşabilecek partikül salınımı en aza indirilmeye çalışılır. Hasta ekstübe edildiğinde yüz maskesi mutlaka tekrar takılmalı ve özellikle operasyon sonrası öksürmeye bağlı aerosol salınımı en aza indirilmelidir. Hastane içerisinde yattığı bölüme direk ameliyat odasından nakil edilmesi önerilir. Tüm bu işlemlerden sonra sıra anestezi ekibinin KKE çıkarmasına gelir. Yapılan çalışmalar kişilerin kendilerini en çok bu aşamada enfekte ettiğini göstermektedir. Özellikle bu esnada acele edilmemesi önerilmektedir [20]. Olası kaynak kısıtlılığı nedeniyle yeniden kullanılabilir malzemelerin sterilizasyon ünitesine gitmesinde fayda vardır.

Rejyonel Anestezi

Genel bilgiler

COVID-19 salgını dünya sağlık örgütü tarafından pandemi olarak ilan edildiği günden beri sağlık hizmet sunumunda ciddi kırılmalara ve uygulama değişikliklerine sebep olmuştur. Ülkemizde ve dünyada gerek yoğun bakım alanlarında gerekse de standart servis yataklarında yer açmak amacıyla bir süre elektif ameliyatlara durdurulmuştur [21]. Fakat insanoğlunun ve tıbbın doğası gereği bazı operasyonlar acil koduyla yapılmaya devam etmiştir. Bu operasyonlar sırasında uygulanan *rejyonel* anestezi bu bölümün içeriğini oluşturmaktadır.

COVID-19 olduğu doğrulanan veya şüphelenilen hastaların perioperatif süreci anestezi için bir zorluk oluşturmaktadır. Bu hastaların anestezi planlaması yapılırken hem hastaların hem de sağlık çalışanlarının güvenliği dikkate alınmalıdır. Hava yolu müdahalesi gerektiren genel anestezi, COVID-19 pnömonisini şiddetlendirebildiği gibi hava yolu müdahalesi sırasında aerosol oluşumu, COVID-19'un tıbbi personele bulaşmasına neden olabilir. Buna karşın *rejyonel* anestezi sırasında aerosol oluşumu beklenen bir durum değildir [22]. Uygulanan cerrahi prosedür sırasında, plansız genel anesteziye geçiş tercih edilmez. Bu nedenle, ameliyatın tamamen *rejyonel* anestezi altında yapılmasına özen gösterilmelidir. Ultrasonografi kılavuzluğunun kullanılması ve deneyimli bir doktor tarafından gerçekleştirilmesi, başarısız blok ve komplikasyonların görülme sıklığını azaltabilir. Uzun etkili lokal anestezi kullanımı *rejyonel* anestezinin etkisini uzatır [23].

COVID-19 pandemisi öncesinde sağlıklı hastalarda yapılan çalışmalarda *rejyonel* anestezinin genel anesteziye göre pulmoner fonksiyon, ameliyat sonrası ağrı, gastrointestinal ve tromboembolik etkiler de dahil olmak üzere hasta sonuçlarıyla ilgili olumlu etkileri belirlenmiştir [24]. Tanısı olsun veya olmasın hasta yoğunluğunun arttığı dönemlerde *rejyonel* anestezi uygulamalarının önemini anlamak için Çin'de yapılan ve

ameliyat öncesi dönemde asemptomatik olan ve genel anestezi uygulanan hastaları içeren bir kohort çalışmasında ameliyat sonrası dönemde % 40 civarında yoğun bakım yatışı ve %20'lere varan bir ölüm oranı bildirilmiştir [25]. Yine farklı merkezlerde semptomatik ve asemptomatik hastaları içeren obstetrik anestezi uygulamaları ile ilgili yapılan çalışmalarda nöroaksiyel anestezi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası pnömoni gelişme oranında bir artış olmadığı belirtilmiştir [26].

COVID-19 pandemisinden önceki dönemde yine obstetrik hasta grubunda yapılan çalışmalarda nöroaksiyel anestezinin daha düşük tahmini maternal kan kaybı ve daha yüksek yenidoğan Apgar skorları ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Bütün bu veriler salgın döneminde en olası acil durumlar olan obstetrik cerrahi prosedürlerde nöroaksiyel anestezinin genel anesteziye göre daha güvenli olduğunu ortaya koymaktadır [27].

COVID-19 hastalarında hastalığın klinik seyri daha iyi tanımlandıkça bu hasta grubunda pıhtılaşma bozukluğu yatkınlığının olduğu ortaya çıkmıştır. Nöroaksiyel anestezi yöntemleri bu durum içinde eski bilgilerimize göre genel anesteziye göre avantajlı görünmektedir. Bu hasta grubunda akılda tutulması gereken önemli bir nokta ise yukarıda söylenen nedenden kaynaklı hastaların büyük bir ihtimalle tedavi dozunda standart heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanıyor olmalarıdır. Bu durumun yanında olası organ disfonksiyonları nedeni ile antikoagulan ilaçların metabolizmasındaki değişikliklerde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır [28].

Yoğun bakım üniteleri salgın sürecinde tartışmasız çok değerli ve zor ulaşılır hale gelmiştir. Kanıtlar sınırlı olsada bugünkü bilgilerimize göre özellikle ortopedik cerrahilerde, *rejyonel* anestezi yöntemleri ameliyat sonrası dönemde yoğun bakım ihtiyacını azaltmakta ve böylece zaten çok fazla yük binmiş olan yoğun bakım sistemine daha fazla yük binmesinin önüne geçmektedir. Pandemi gibi bir küresel sağlık afeti döneminde her bir yoğun bakım yatağının veya solunum ci-

hazlarının değeri bir kez daha anlaşılmiş olup *rejyonel* anestezi sonrası azalmış yoğun bakım ihtiyacı bu anlamda da oldukça önemlidir [29,30].

Mevcut şartlarda genel anesteziye karşı *rejyonel* anestezi seçimini etkileyen önemli bir faktörde ameliyathanedeki sağlık çalışanlarının güvenliğidir. Sağlık çalışanları arasında COVID-19 enfeksiyonu görülme riskinin normal toplum popülasyonuna göre fazla olması ayrıca 2003 yılındaki pandemiye göre entübasyon gibi aerosol oluşturan prosedürlerde bulaş riskinin 6 kata kadar artması gibi nedenler, sağlık profesyonellerini *rejyonel* anestezi uygulamasına yöneltebilir [30]. Peki bütün bu söylenenlerin ışığında COVID-19 hastaları için *rejyonel* anestezinin tamamen güvenli olduğu söylenebilir mi? Maalesef bu sorunun cevabı için net olarak evet denilememektedir. COVID-19 hastaları için *rejyonel* anestezinin uygunluğunu etkileyen risk faktörleri giderek daha fazla tanımlanmaktadır. Bunların başında, her ikisi de COVID-19 hastalığında sıklıkla bildirilen, hastalık şiddetini ve ölüm oranında artışa neden olabilen koagülopati ve trombositopeni gelmektedir [31]. COVID-19 tanılı hastalarda *rejyonel* anestezi uygulamasını kısıtlayan nedenler arasında; hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, solunum fonksiyonları bozulmuş hastaların brakial yada spinal anesteziyi tolere edip edemeyeceği endişesi, nöroaksiyal yada paravertebral tekniklerin hipotansif etkilerinin hasta tarafından tolere edilememesi, çoklu organ hasarı nedeni ile solunumsal ve metabolik asidoz durumları ile buna bağlı olarak lokal anestezi ilaçlarının metabolizmasındaki değişiklikler sayılabilir. KKE'nın *rejyonel* anestezi uygulayıcısında olumsuz anlamda işitsel ve görsel eksiklik oluşturabileceği hususu da unutulmamalıdır [31].

Rejyonel Anestezi Uygulamalarında Genel İlkeler

Oksijen Desteği Nasıl Sağlanmalı

Oksijen tedavisinin kendisi salgınlar için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu ne-

denle damlacık geçişlerinin önlenmesi için hastanın cerrahi maske takması önerilmektedir. Yine aynı nedenden dolayı pozitif basınçlı non-invaziv ventilasyon ve yüksek akış hızlı oksijen tedavisi önerilmemektedir. İstenen oksijen saturasyonu için gerekli en az akım kullanılmalıdır. Yapılan çalışmalar oksijen akış hızlarının artmasıyla ekshal edilen havanın dağılım mesafelerinin arttığını göstermiştir [32].

Ultrasonografi Kullanımı

Periferik *rejyonel* anestezi uygulamalarında ultrasonografi kullanımı önerilmektedir. Ultrasonografi makinesinin damlacıkların tutunabileceği çok sayıda yüzeyi vardır, uygun koruma veya dekontaminasyon süreçleri izlenmezse virüs için rezervuar görevi görebilir [33]. Ultrasonografi makinesinin kontaminasyonunu önlemenin yanı sıra tatmin edici görüntülerde elde edebilmek için ultrasonografi makinesinin ekranı ve kontrolleri işlem sonunda çıkartılıp atılabilen tek kullanımlık plastik malzemelerle korunabilir. Olası kontaminasyon alanlarını en aza indirmek için gerekli olmayan ek ultrasonografi problemleri makineden çıkarılmalıdır. Hastayla temas eden ultrasonografi probu tüm uzunluğu boyunca tek kullanımlık bir prob kılıfı ile örtülmelidir. Bu yaklaşım işlem sonrası temizliği kolaylaştırır. Prob kontaminasyonunu önlemek için korumasız bir ultrasonografi probu ile ön taramadan kaçınılmalıdır. Çok kullanımlık jel şişelere göre tek kullanımlık jel paketleri tercih edilmeli, işlem odasına ilaç ve ekipman içeren bir araba veya el arabası getirilmemelidir.

Nöroaksiyel Yöntemler

Bu yöntemler genel olarak spinal, epidural veya kombine spinal epidural blokları içermektedir. Nöroaksiyal anestezi için kullanılan rutin endikasyonlar ve kontrendikasyonlar, şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalarının anestezi yönetimi içinde geçerlidir. COVID-19 enfeksiyonunun varlığı kendi başına nöroaksiyal anestezi yapmak için bir kontrendikasyon değildir. Şüpheli veya doğrulanmış bir COVID-19 hastasında nöroaksiyel teknikleri uygulamadan önce trom-

bositopeninin ekarte edilmesi önerilir. Obstetrik popülasyonda nöroaksiyel prosedürlerin yerine getirilmesi için platelet sayımının $75.000 \times 10^6 \cdot L^{-1}$ veya daha kabul edilebilir bir seviyede olduğu öne sürülmüştür. Veriler COVID-19 pozitif hastalarda, negatif hastalara kıyasla daha düşük trombosit sayıları olduğu gösterilirken trombosit fonksiyonunun ise normal olduğu düşünülmektedir [34].

Nöroaksiyel teknikler sıklıkla obstetrik anestezide kullanılmışlardır. Gebe kadınlarda nöroaksiyel prosedürler ile ilgili karar verirken önemli fizyolojik farklılık ve aciliyet dikkate alınmalıdır. Nöroaksiyel anesteziden sonra fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma nedeniyle şiddetlenebilecek herhangi bir ameliyat öncesi solunum yetersizliğinin varlığı göz önünde bulundurulması gereken önemli bir durumdur. Pek çok COVID-19 tanılı gebede nöroaksiyel bloklar başarı ile uygulanmıştır [26,27,35].

Rejyonel anestezi tekniklerinin duyuşal yeterliliğini değerlendirmek için kullanılan buz aküleri kontaminasyon kaynağı olabilir. Bu nedenle tek kullanımlık plastik poşetlere yerleştirilmeleri daha uygun bir yöntem olabilir. Alternatif olarak tek kullanımlık bir plastik torbaya yerleştirilen buz küpleri buz aküsü yerine kullanılabilir. Bunlar daha sonra tek bir kullanımdan sonra atılabilir.

Periferik Sinir Blokları

Genel olarak, periferik sinir bloklarının, nöroaksiyel tekniklere kıyasla daha az hemodinamik yan etkiye neden olduğu düşünülmektedir. Periferik sinir bloklarının çoğu hipotansiyona neden olan sempatik blokaj yapmazlar. Periferik sinirler medulla spinalis gibi sınırlayıcı bir kanal içerisinde bulunmadığından hematoma riski açısından kompresif semptomlara neden olma olasılığı daha düşüktür.

Hasta hazırlığı ve asepsi nöroaksiyel prosedür için uygulanana benzer olmalıdır. Mümkünse, solunum fonksiyonuna en az müdahale etme ihtimali olan bloğu seçmek için girişimlerde bulunulmalıdır. Diğer bir deyişle, interskalen blok yerine

supraklaviküler brakiyal pleksus bloğu veya supraklavikular pleksus bloğu yerine aksiller veya infra-klaviküler brakiyal pleksus bloğu seçilebilir [2].

İşlem öncesi eğer kullanılacaksa sedasyon dozunun, ilave oksijen gerektiren herhangi bir solunum yetmezliğinden kaçınmak için azaltılması gerekebilir. Güvenli bir lokal anestezi dozu hesaplanmalı ve kullanılmalıdır. Lokal anestezi sistematik toksisite riskini azaltmak için bloklar ultrasonografi rehberliğinde yapılmalıdır [31]. Sürekli perinöral kateter teknikleri iş yoğunluğunun artmasına ve sık hasta temasına neden olabilirken *rejyonel* anestezinin opioid kullanımını azaltıcı etkisi, solunum yetmezliği olan bir hasta için faydalı olabilir.

Cerrahi İşlemin Başlatılması ve İntraoperatif Dönem

Hastaya santral blok uygulandığında etki başlangıç süresinin periferik bloklara göre daha kısa olduğu unutulmamalı, her iki blok çeşidinde de bloğun uygun anestezi seviyesi oluşturması için gerekli süre mutlaka beklenmelidir. Bloğun oluşup oluşmadığı ile ilgili gerekli testler mutlaka yapılmalıdır. Sıcak soğuk, gerekirse pin prick veya motor blok testleri uygulanmalıdır. Asıl amacın cerrahi işlemin mümkün olduğunca *rejyonel* anestezi ile gerçekleştirilmesi olduğu unutulmamalıdır. Bütün bunlar yapılırken hastaların bir kısmında mutlaka sedasyon ihtiyacı olacaktır. Sedasyonun derinliği hastada havayolu manüplasyonu gerektirmeyecek şekilde ayarlanmalıdır. Sedasyon, öksürük gibi ameliyat odasında damlacık yayılmasına neden olan durumları azaltarak da faydalı olabilir. Her ne kadar yukarıda söylenmiş olsa da hastanın cerrahi maske takması gerekliliğini bir kez daha hatırlatmak isteriz.

Hastalarda asgari olarak; standart elektrokardiyografi, noninvaziv tansiyon arteriyel, periferik saturasyon, solunum sayısı izlemi yapılmalıdır. Eğer soluk sonu karbondioksit monitorizasyonu yapılacak ise ısı nem değiştirici filtre kullanılmalıdır eğer filtre kullanılmıyorsa kapnograf içerisinde biriken su enfekte materyal olarak kabul

edilmelidir. Anestezi cihazını kullanmak gerekirse, anestezi devresine takılacak uygun bakteri ve virüs filtrelerinin % 99 filtreleme yaptığı bilinmektedir. Eğer hastada genel anesteziye geçme ihtimali var ise anestezi ekibi uygun KKE kullanımına dikkat etmelidir [31,36].

Rejyonel Anestezi Uygulamalarında İstenmeyen Durumlar

Başarısız Blok

Cerrahi prosedürün başlamasından sonra acil şartlar altında genel anesteziye geçişi engellemek ve ideal çalışma koşullarını sağlamak için blok mutlaka test edilmelidir. Anestezistlere aceleyle genel anesteziye geçmeleri için baskı yapılabilir ve bu da kasıtsız bir şekilde enfeksiyon kontrolünün ihlali riskini artırır. Bu nedenle, anestezi uzmanının, intraoperatif acil durumlara zamanında ancak güvenli bir şekilde yanıt verebilmek için blok uygularken bile KKE kullanması önerilir [31]. Genel anestezi uygulama ihtiyacı ortaya çıkarsa, anestezi uzmanı KKE yönergelerini takip etmeli ve aerosol oluşumunu minimuma indiren bir indüksiyon tekniği kullanılmalıdır.

Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi (LAST)

Hastada LAST belirti ve semptomları gelişirse, resüsitasyona başlamadan önce personelin KKE ile uygun şekilde korunması için zaman gerektiğinden, bir kriz ilan edilmeli ve yardım çağrılmalıdır [13]. LAST yönetimi, mevcut yerleşik yönergeleri takip etmelidir. Standart resüsitasyon ilaçlarını ve defibrilatör arabasını içeren anestezi ilaç arabası hasta resüsitasyonunda kullanılmak üzere ameliyat odasına alınmalıdır. Gereksiz ilaç israfını azaltma için acil arabasında tutulan ilaçlar azaltılabilir. Fakat bu gibi durumlarda ameliyat odasının dışında bekleyen bir personel, arabada bulunmayan ilaçların ve ekipmanın yenilenmesinden sorumludur.

Brakial Pleksus Bloklarına Özel Durumlar

Pnömotoraks ve frenik sinir tutulumu (COVID-19 hastasında daha fazla solunum yetmezliğine neden olabilen) diyafragma paralizisine neden olan brakial pleksus bloklarına özgü potansiyel komplikasyonlar arasında bulunur. En deneyimli operatör bloğu gerçekleştirmeli ve pnömotoraksı önlemek için iğne ucu her zaman görünür olmalıdır. Diyafram paralizisi, lokal anestetiklerin frenik sinir veya onun C3-5'ten gelen sinir kökleri üzerindeki blok yapıcı etkileri nedeniyle oluşur. Diyafram paralizisi oluşumunu en aza indirmek için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlar arasında hacim ve konsantrasyon yoluyla lokal anestetik dozunun modifiye edilmesi, interskalen blok yerine supraklavikular veya supraklavikular yerine infraklavikular blok uygulaması gibi anatomik olarak mümkün olan en distal yerden bloğun uygulaması gibi tamamen farklı bir *rejyonel* anestezi tekniği gerçekleştirilmesi yer alır [37].

Dural Ponksiyon ve Başağrısı

Dural ponksiyona bağlı baş ağrısı gelişen hastalarda, nasıl bir yol izleneceği ile ilgili henüz bir algoritma bulunmamaktadır. Öncelikle konservatif tedavi yöntemleri denenmelidir. İmmobilizasyon, yeterli intravenöz sıvı tedavisi, kafein ve teofilin uygulaması yapılabilir. Oksipital ve sfenopalatin sinir blokları uygulanabilir. Oksipital sinir bloğu ultrason eşliğinde rahatlıkla uygulanabilirken transnazal yapılan sfenopalatin blok uygulayıcılar için aerosol ve damlacık oluşumuna bağlı kontaminasyon tehlikesi oluşturabilir.

Postdural başağrısının altın standart tedavisi olan epidural kan yaması (EKY) ile ilgili henüz bir görüş birliği bulunmamaktadır. EKY kullanımındaki ilk endişe, virüsün santral sinir sistemine ekilmesi olasılığıdır. Diğer bir önemli endişe, COVID-19 pozitif hastalarda bilinen hiper pıhtılaşma durumu nedeni ile kullanılan antikoagülanların metabolizmasını değiştirebilecek organ disfonksiyonu olması ihtimali durumudur. EKY'yi

gerçekleştiren kişilerin güvenliği, hastanın konumu ve görüntü kılavuzluğu (kör, floroskopik) seçenekleri de gözden geçirilmesi gereken önemli hususlardır.

Sonuç

Ameliyathanede, hastanenin salgınla mücadele önlemlerinin bir parçası olarak, anestezi uzmanlarının daha çok önlem alması ve anestezi uygulamalarını hastalara göre uyarlaması gerekir. Anestezi uzmanları özellikle genel anestezi sırasında gerçekleştirilen birçok aerosol üreten prosedürü en aza indirerek, hastaların solunum sekresyonlarına maruz kalmayı ve sağlık çalışanlarına ve diğer hastalara perioperatif viral bulaşma riskini azaltabilir. Bu bilgiler ışığında hala net bir anestezi yöntemi belirlenememiş olsa da klinik deneyimlerimiz ve bilimsel verilere dayanarak KKE'lerin tam olarak sağlanabildiği ameliyathanelerde, cerrahi tiplerine göre uygun hastalarda *rejyonel* anestezi uygulamasının özellikle pulmoner sebeplerden kaynaklanacak olan komplikasyonları azaltacaktır.

Akılda Kalması Gerekenler

- Avrupa ve Amerika anestezi toplulukları COVID-19 sırasında mümkün olduğunca nöroaksiyel anestezi ve periferik sinir blokları ile ilgili uygulamaları önermektedir.
- Hasta servisteki odasından operasyon odasına gelene kadar yüzündeki cerrahi maskeyi çıkarmamalıdır. Genel anestezi uygulanmışsa maske entübasyon öncesi çıkarılırken *rejyonel* anestezi uygulanmışsa tüm ameliyat boyunca hastanın yüzünde bulunmalıdır.
- COVID-19 hastalarının entübasyon hazırlığı sırasında yardımcı bir kişi, oksijen kaynağı, monitör, aspirasyon cihazı, çeşitli havayolu malzemeleri, ilaçlar ve intravenöz ilaç uygulaması için bir damayolu mutlaka hazır olmalıdır.
- Maske ventilasyonu sırasında viral maruziyet ve hava yolu salgılarının aerosol halinde bulaşını en aza indirmek için hızlı seri indüksiyon

önerilmektedir.

- Entübasyon işleminde kullanılacak olan endotrakeal tüpün ucu klemplemeli ve solunum devresine bağlanmadan önce tüp ucuna filtre takılmalı, entübasyon sonrasında solunum devresine bağlanıp havalandırmaya başlamadan önce ise mutlaka kaf şişirilmeli ve tüpümüzün yeri kontrol edilerek mekanik ventilasyona başlanmalıdır.
- Entübasyon video-laringoskop ile KKE ile donatılmış, önceden belirlenen bir entübatör tarafından yapılmalıdır.
- Nöroaksiyel anestezi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası pnömoni gelişme oranında bir artış olmadığı görülmüştür.
- Üst ekstremité periferik sinir bloklarında, solunum fonksiyonunu en az etkileyecek blok seçilmelidir ve pnömotoraksi engellemek için ultrasonografi eşliğinde iğne ucu çok iyi görüntülenerek uygulanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Akın ST, Muz A, Durmuk İE. Covid 19 pandemisinde nöroaksiyel anestezi ve periferik sinir blokları için öneriler. Covid 19 pandemisi ve anestezi. 1.Baskı. Ankara:Türkiye Klinikleri;2020. p. 120-5.
2. Uppal V, Sondekoppam RV, Landau R, El-Boghdady K, Narouze S, Kalagara HKP. Neuraxial anesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 pandemic : a literature review and practice recommendations. Anaesthesia 2020, 75, 1350–1363 Doi:10.1111/anae.15105.
3. Chen X, Liu Y, Gong Y, Guo X, Zuo M, Li J, et al. Perioperative management of patients infected with the novel coronavirus: recommendation from the Joint Task Force of the Chinese Society of Anesthesiology and the Chinese Association of Anesthesiologists [published online March 26, 2020]. Anesthesiology. Doi:10.1097/ALN.0000000000003301
4. Zheng H, Hebert HL, Chatziperi A, Meng W, Smith BH, Yan J, et al. perioperative management of patients with suspected or confirmed COVID-19: review and recommendations for perioperative management from a retrospective cohort study. British Journal of Anaesthesia, 2020;125(6): 895–911. Doi: 10.1016/j.bja.2020.08.049
5. Günel B, Şahin F, Tuna AT. Emergency Caesarean Anesthesia Management in Covid-19 Positive Pregnant: Case Report. Sakarya Med J. 2020;10(4):690- 693. Doi:10.31832/smj.762081

6. Sondekoppam RV, Lobo CA, Kolli S, Kalagara HK. Practice recommendations on neuraxial anesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 pandemic. A joint statement by the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA) Available at <https://www.asra.com/page/2905/practice-recommendations-on-neuraxial-anesthesia-and-peripheral-nerve-blocks-dur>.
7. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey JC, Li E, Omar OM, Simoes JF, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020;396(10243):27-38. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31182-X
8. Wanga K, Wua C, Xua J, Zhanga B, Zhanga X, Gaoa Z, et al. Factors affecting the mortality of patients with COVID-19 undergoing surgery and the safety of medical staff: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020;29:100612. Doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100612
9. American Veterinary Medical Association. Guidelines for use of personal protective equipment (PPE) during the COVID-19 pandemic when demand exceeds supply. <https://www.avma.org/resources-tools/animal-health-and-welfare/covid19/guidelines-ppe-covid-19-pandemic-demand-exceeds>. Accessed April 8, 2020
10. Zuo MZ, Huang YG, Ma WH, Xue ZG, Zhang JQ, Gong YH, et al. Chinese Society of Anesthesiology Task Force on Airway Management: Expert recommendations for tracheal intubation in critically ill patients with novel coronavirus disease 2019. *Chin Med Sci J* 2020;27;35(2):105-109. Doi: 10.24920/003724
11. Demirkaya M, Kelsaka E, Sarihasan B, Bek Y, Üstün E. The optimal dose of remifentanyl for acceptable intubating conditions during propofol induction without neuromuscular blockade. *J Clin Anesth*. 2012; 24:392–397. Doi: 10.1016/j.jclinane.2011.11.006
12. Yukioka H, Hayashi M, Terai T, Fujimori M. Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation in elderly patients. *Anesth Analg* 1993;77:309–312. Doi: 10.1213/00000539-199308000-00016
13. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients [published online February 12, 2020]. *Can J Anaesth*. Doi:10.1007/s12630-020-01591-x
14. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China [published online February 14, 2020]. *JAMA*. Doi:10.1001/jama.2020.2131
15. 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;67:756–758. Doi: 10.1007/s12630-020-01617-4
16. Australian Society of Anaesthesiologists. COVID-19 Updates [Internet]. Sydney: ASA [updated 2020 Oct 24; cited 2020 May 28]. Available from <https://asa.org.au/covid-19-updates/>.
17. Brewster DJ, Chrimes N, Do TB, Fraser K, Groombidge 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: 472-81. Doi: 10.5694/mja2.50598.
18. Canadian Anesthesiologists' Society. Coronavirus Tips and Guidelines [Internet]. Toronto: CAS [cited 2020 May 28]. Available from <https://www.cas.ca/en/practice-resources/news/cas-articles/2020/coronavirus-tips-and-guidelines>.
19. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2020;75:785-799. Doi: 10.1111/anae.15054.
20. Chughtai AA, Chen X, Macintyre CR. Risk of self-contamination during doffing of personal protective equipment. *Am J Infect Control*. 2018;46:1329-1334. Doi: 10.1016/j.ajic.2018.06.003.
21. Soreide K, Hallet J, Matthews JB, Schnitzbauer AA, Line PD, et al. Immediate and long-term impact of the COVID-19 pandemic on delivery of surgical services. *British Journal of Surgery*. 2020;1250-1261. Doi:10.1002/bjs.11670
22. Singleton MN, Soffin EM. Daring discourse: are we ready to recommend neuraxial anesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 pandemic? A pro- con. *Reg Anesth Pain Med*. 2020;45:831-834. doi: 10.1136/rapm-2020-101653.
23. Hotta K. Anesthesia in the Time of COVID-19 Regional anesthesia in the time of COVID19: a minireview. *Journal of Anesthesia*. Doi:10.1007/s00540-020-02834-3.
24. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, Bekere D, Liu J, Soffin EM, et al. Anaesthetic care of patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: consensus recommendations from the International Consensus on Anaesthesia-Related Outcomes after Surgery group (ICAROS) based on a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123;269-287. Doi:10.1016/j.bja.2019.05.042.

25. 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.
26. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. Coronavirus disease 2019 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;2:100118. Doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100118.
27. Siddik-Sayyid SM, Nasr VG, Taha SK, Zbeide RA, Shehade JM, Al Alami AA, et al. A randomized trial comparing colloid preload to coload during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2009;109:1219–1224. Doi:10.1213/ane.0b013e3181b2bd6b.
28. Bikdeli 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: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75(23):2950-2973. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
29. Smith LM, Cozowicz C, Uda Y, Memtsoudis SG, Barrington MJ. Neuraxial and combined neuraxial/general anesthesia compared to general anesthesia for major truncal and lower limb surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia*. 2017;125:1931-1945. Doi:10.1213/ANE.0000000000002069.
30. Tran K, Cimon K, Severn M. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e35797. Doi: 10.1371/journal.pone.0035797.
31. Lie SA, Wong SW, Wong LT, Wong TGL, Chong SY. Practical considerations for performing regional anesthesia: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Can J Anaesth* 2020;24:1–8. Doi: 10.1007/s12630-020-01637-0.
32. Hui DS, Hall SD, Chan MT. Exhaled air dispersion during oxygen delivery via a simple oxygen mask. *Chest*. 2007;132:540–546. Doi:10.1378/chest.07-0636.
33. Ong SW, 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;323:1610–1612. Doi: 10.1001/jama.2020.3227.
34. Lippi G, Plebani M, Michael HB. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020;506:145-148. Doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
35. Chen R, Zhang Y, Huang L, Cheng BH, Xia ZY. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. *Can J Anesth*. 2020;67:655-663. Doi:10.1007/s12630-020-01630-7.
36. Anesthesia Patient Safety Foundation. FAQ on anesthesia machine use, protection, and decontamination during the covid-19 pandemic. 2020. <https://www.apsf.org/faq-on-anesthesia-machine-use-protection-and-decontamination-during-the-covid-19-Pandemic/#gas> (accessed 11/04/2020).
37. El-Boghdadly K, Chin KJ, Chan VW. Phrenic nerve palsy and regional anesthesia for shoulder surgery: anatomical, physiologic, and clinical considerations. *Anesthesiology*. 2017;127:173–191. Doi: 10.1097/ALN.0000000000001668.



COVID-19: AMELİYATHANE ODASINI YOĞUN BAKIM ODASINA DÖNÜŞTÜRME

Havva KOCAYİĞİT¹
Burak KAYA²

GİRİŞ

COVID-19 hastalığı sıklıkla solunum yolu ile bulaşır pnömoni ve solunum yetmezliğine neden olmaktadır. Hastalığın şiddetinin artmasıyla birlikte solunum yetmezliği, nefes darlığı, takipne görülür ve COVID-19 ile enfekte olan hastaların yaklaşık %3,2'si yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyar [1].

Ülkelerin yoğun bakım kapasitesi 100.000 kişiye düşen yoğun bakım yatak sayısı ile belirlenir. Ülkemizde 100.000 kişiye düşen yoğun bakım yatak sayısı 40 iken COVID-19 pandemisi sürecinde arttırılarak 46 ya çıkarılmıştır [2]. 100.000 kişiye düşen yatak sayısı Almanya'da 33.9, Avusturya'da 28.9 Amerika Birleşik Devletleri'nde 25.8'dir [3]. Yoğun bakım yatak sayısının diğer ülkelere göre oldukça fazla ve yeterli olmasına rağmen pandemi sürecinde hastalığın pik yaptığı ve ağır hasta sayısının çok arttığı dönemlerde bu yatakların hepsi dolmuş hatta yetersiz kaldığı

dönemler olmuştur. Bu dönemlerde hastalara mekanik ventilasyon desteğini sağlayabilmek için en uygun seçenek olarak anestezi makinelerinin mekanik ventilatörlere, ameliyathane odasının da yoğun bakım odasına dönüştürülerek ihtiyaç giderilmeye çalışılmıştır [4]. Bizim bu bölümde amacımız pandemi gibi olağanüstü durumlarda ameliyathane odalarının yoğun bakıma dönüştürülmesi için gerekenleri ve anestezi makinelerinin mekanik ventilasyon için kullanıma hazırlanmasını açıklamaktır.

Ameliyathane Odası ve Yoğun Bakım Ünitesi

Ülkemizde 100.000 kişiye düşen yatak sayısı yeterli olmasına rağmen salgının kontrol altına alınamaması durumunda daha fazla yoğun bakım yatağına ihtiyaç duyulabileceği düşüncesi ile bazı büyük illerde ameliyathaneler yoğun bakım ünitesine dönüştürülerek hazırlanmıştır neyse ki mevcut yataklar yeterli olduğundan kullanı-

¹ Uzm. Dr. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. havvakocayigit@gmail.com

² Uzm. Dr. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. burak_kaya54@hotmail.com

ma açılmamıştır. Fakat tüm ülkeler bizim kadar COVID-19 pandemisine hazırlıklı olmayıp ameliyathanelerini yoğun bakıma dönüştürerek kapasitelerini arttırmışlardır. Örneğin Singapur'dan bildirilen bir yayında 58 yataklı yoğun bakım ünitesi, ameliyathaneler ve postanestezi bakım ünitelerinin yoğun bakıma dönüştürülmesi ile 120 yatak kapasitesine çıkarılarak hastalara hizmet verilmiştir [5].

Ameliyathane odaları kısa süreli hasta takibi-ne uygun şekilde düzenlenmiştir. Sıcaklık 20-23°C, nem %30-60 ve odalar koridorlara göre pozitif basınçlıdır. Odalar cerrahi alan enfeksiyonunu azaltmak için saatte 15 kez HEPA filtrelerden geçirilmiş hava ve %20 temiz hava ile havalandırılır. Bu hava tavandan dikey laminar akım sağlanarak verilir ve yere yakın bir noktadan odayı terk eder. Yoğun bakım ünitelerinde ise oda sıcaklığı ve nem oranı ameliyathane odasına benzer şekilde ayarlanmasına rağmen, izole odalarda COVID-19 gibi bulaştırıcı hastalıkların yayılımını önlemek amacıyla odaların açıldığı koridordan 3-5 Pa basınç farkı ile odalar negatif basınç sistemine sahip olmalıdır. Havalandırma sistemi saatte 6-12 kez filtre edilmiş hava ve %20 temiz havadan oluşan karışım ile havalandırılır. Havanın filtre edilmesinde HEPA filtreler (>0.3µm partikül tutucu özellikte) kullanılmalıdır [6].

Ameliyathane odasında hastalar arası 1m mesafe bırakılacak şekilde her odaya 1 veya 2 hasta yatışı sağlanabilir. Hastalara bakım sağlayacak olan hemşire ve personel de yoğun bakım eğitimi almış olmalıdır. Fiziki şartların yanında hizmet verecek personel planlaması da yapılmalıdır.

Anestezi Makinesi ve Mekanik ventilasyon

Anestezi makineleri ameliyathanelerde hastalar genel anestezi altında, kas gevşetici etkisinde iken inhale anestezi gazları ile anestezi idamesini ve solunum desteğini sağlayan makinelerdir. Anestezi makinelerinde hasta ventile edilirken anestezi de sağlanabilir. Mekanik ventilatörler-

den farklı olarak yarı kapalı veya kapalı devre sistemi mevcuttur. Hastaya verilecek olan taze gaz karışımına (hava + oksijen / oksijen + hava + azot protoksit) belirlenen oranda volatil anestezi gaz eklenir ve hastaya inspiriyum havası olarak verilir. Daha sonra hastadan gelen ekspiriyum havası bir karbondioksit tutucudan (Sodalaym) geçirilerek içindeki karbondioksit tutulur. Hastanın ekspiriyum havasına yeniden taze gaz karışımı ve volatil anestezi eklenerek hastaya geri verilir. Mekanik ventilatörlerde ise belirlenen oranda oksijen içeren hava + oksijen karışımı nemlendiriciden geçirilerek hastaya verilir. Hastanın ekspiriyum havası mekanik ventilatörden atık gaz olarak atılır. Anestezi makinesi ve mekanik ventilatör arasındaki farklar [6-9] (Tablo 1):

1. **Taze gaz akışı:** Anestezi makinelerinde bu yarı kapalı/kapalı devre soluma sisteminde hastaya verilen taze gaz akışı azaltılarak anestezi gazlarının çevreye olan etkisi azaltılıp tasarruf edilmeye çalışılır. Taze gaz akışı 4 L/dk ise açık devre, 0.5-1 L/dk ise düşük akım, 0.25-0.5 L/dk ise minimal akım anestezi olarak adlandırılır. Mekanik ventilatörlerde ise hastalar 30-60 L/dk taze gaz akışı ile havalandırılır. Bu açıdan anestezi makinesi ile yeniden solumanın önlenmesi için taze gaz akışının yüksek tutulması gerekir. Hastaların solunumu manuel solunum balonu ile gözlenebilir ve balonun sönmesi taze gaz akımının düşük olduğunu gösterir. Ayrıca sık soluk alıp veren hastalarda balonun sönmesini önlemek için büyük hacimli manuel solunum balonu (yaklaşık 3 L) kullanılmalıdır. Ayrıca yeniden solumanın önlenmesi için FiO2 değerleri de yakın takip edilmelidir. Bu amaçla taze gaz akışı, dakika ventilasyonunun en az %150'si kadar olmalıdır. Böylece hastanın dakikada soluduğu havanın 1,5 katı kadar hava hastaya verilerek hastanın geri solunması önlenir ve hastaya verilmek istenen FiO2 oranının düşmesi önlenmiş olur. (Hastanın dakika ventilasyonu 500 mL x 15

- frekans için 7,5 L ise taze gaz akışı en az 10 L olmalıdır.)
2. **Sodalaym:** Yoğun bakım ventilatöründen farklı olarak anestezi makinesinde yeniden soluma sırasında CO2 tutucu olarak sodalaym bulunur. Sodalaymlar kullanıldıkça yani CO2 tuttukça renk değiştirirler. Anestezi makinele-ri mekanik ventilatör olarak kullanımında her ne kadar yüksek taze gaz akışı kullanılması gerekse de sodalaym da sık sık kontrol edilmelidir. Sodalaymın geç değiştirilmesi hastada CO2 artışına neden olabilir.
 3. **APL valvi:** Anestezi makinelerinde manuel solunum için kullanılan APL valvi mekanik ventilatör olarak kullanılırken aktif değildir. Fakat manuel solunum işine geçilmesi durumunda kullanılabilir. APL valvi havayolu basıncını düzenlediğinden sifra getirilmesi önerilmez.
 4. **Vaporizatörler:** Anestezi makinesinde anestezinin idamesinde kullanılan anestezi gazları mekanik ventilasyon esnasında kullanılmayacağından çıkarılmalıdır. Anestezi gazlarının sedasyon amacıyla uzun süreli kullanılabilmesini bildiren yayınlar mevcut olup bu amaçla sıklıkla sevofluran kullanıldığı bildirilmiştir [9].
 5. **Azot protoksit (N2O):** Oksijen konsantrasyonunu düşüğünde sistemde N2O oranı artacağından, anestezi makinesine bağlanmış olan azot protoksit (N2O) gaz bağlantısı sistemden kesilmeli, varsa N2O silindiri çıkarılmalıdır.
 6. **Bakteri filtresi:** Mekanik ventilatörlerde hastadan gelen hava mekanik ventilatöre girmeden önce bakteri filtresinden geçer. Anestezi makinelerinde de benzer şekilde bakteri filtreleri kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 virüsü 0.125 mikron büyüklüğündedir. HEPA filtreler 0.3 mikrondan büyük partikülleri %99.97 oranında tutar. Bu nedenle Tüm HEPA filtreler SARS-CoV-2 için yeterli koruma sağlamaz, 0.1 mikron büyüklüğü tutabilen filtreler kullanılmalıdır. Ayrıca bu filtrelerin y parçası ucuna ve ekspiriyum valvine olmak üzere 2 adet kullanılması önerilmektedir.
 7. **Isıtıcı ve Nemlendirici:** Sıkıştırılmış gazlar %0 nem içerir. Nemlendirilmemiş gazlar ile hastaların ventile edilmesi mukus ve sekresyonların kurumasına, mukus tıkaçı oluşmasına ve uzun dönemde epitel hücrelerinde hasara neden olur. Ameliyathane ortamında kısa süreli kullanımda 2L/dk altında taze gaz akışı ile hastalar ventile edildiğinde sistem kendi kendine ısınır, nemlenir ve dışarıdan bir nemlendirici kullanılması gerekmez. Fakat uzun süreli ventilasyonda, 5L/dk üstünde taze gaz akışı ile hastalar havalandırıldığında bir nemlendiriciye ihtiyaç duyulur. Anestezi makinesi üreticileri tarafından uygun olmadığı belirtilmesine rağmen nemlendirici kullanıldığında sistemde sık sık su birikmesi ile karşılaşılabilir. Biriken su havayolu rezistansını artırır ve akış sensörü gibi elektronik sistemlerde arızaya neden olabilir. Bu nedenle ara ara hasta ventilasyonu manuel moda alınarak sistemdeki su boşaltılmalıdır.
 8. **Mod seçimi:** Anestezi makineleri mekanik ventilatörden farklı olarak apne durumlarında otomatik olarak solunum desteği vermez. Hasta solunumuna uyumlu SIMV, ACV gibi modlar ve back-up desteği yoktur. Ayrıca kaçaklar cihaz tarafından telafi edilmez. Bu açıdan hacim kontrollü modlar yerine basınç kontrollü modlar tercih edilip oluşan tidal volüm sık sık kontrol edilmelidir. Sistemdeki taze gaz akışına bağlı olarak PEEP değeri de düşebilir. Bu gibi durumlarda taze gaz akışını artırıp kaçak kontrollü yapılması önerilir [7-9].
- Mekanik ventilatörlerde “paw-high” hem üst havayolu basınç limitini oluşturur hem de maksimum basıncı sınırlandırır. Anestezi makinelerinde alarm limiti sadece alarm vermek için kullanılır. Bu nedenle basınç sınırlamasını sağlamak için anestezi makinelerinde “Pmax” alarm limitine ek olarak düzenlenmelidir.
- Anestezi makinelerinin noninvaziv modu da yoktur. Bu amaçla maske ventilasyonu şeklin-

de hastaya destek sağlanırken oluşan kaçaklara dikkat edilmelidir, hastaya istenilen tidal volüm oluşturulamayabilir.

Anestezi makinelerinde inhaler tedavi ve nazal yüksek akış tedavisi de uygulanamaz.

9. Uzun süreli kullanım: Cihaz üreticileri 24 saatte bir, en geç 72 saatte bir anestezi makine-

si self-testten geçirilmelidir. Bu test yaklaşık 8 dakika sürer. Bu süre boyunca hasta manuel veya bir başka cihaz ile havalandırılmaya devam edilmesi gerektiğinden hazırlıklı olunmalıdır. Ayrıca hasta ile cihaz bağlantısı kesilirken entübasyon tüpü klempenip çevreye damlacık yoluyla bulaş engellenmelidir.

Tablo 1. Anestezi makinesi ve mekanik ventilatör farkları

Anestezi Makinesi	Mekanik Ventilatör
Düşük taze gaz akışı vardır.	Yüksek taze gaz akışı vardır.
Farklı solunum modları yoktur.	Pek çok solunum modu mevcuttur.
APL valvi vardır.	Bakteri filtresi kullanılır.
Sodalaym kullanılır.	Nemlendirici kullanılır.
Volatil anestezi ajan vaporezatorü takılır.	Uzun süreli kullanıma uygundur.
Azot protoksit girişi vardır.	
Kısa süreli kullanıma uygundur.	
APL: Adjustable Pressure-Limiting (Ayarlanabilir basınç limitli)	

COVID-19 pandemisi sürecinde ameliyathanelerin ve postoperatif bakım ünitelerinin yoğun bakım olarak kullanımı ile ilgili yayınlar da mevcuttur. Mittel ve arkadaşları New York Presbiteryan hastanesinde 23 yataklı ameliyathane odasını 83 yataklı yoğun bakım ünitesine dönüştürmüşler ve anestezi makineleri ile mekanik ventilasyon yaptıklarını bildirmişlerdir. 24 Mart 2020- 14 Mayıs 2020 arasında 133 hastaya yoğun bakım hizmeti sağlamışlar ve mortalite oranlarının diğer yoğun bakım üniteleri ile benzer olduğunu saptamışlardır [10].

Bir diğer çalışmada da 34 anestezi makinesi 34 mekanik ventilatöre dönüştürülerek hasta ventilasyonunda kullanılmış ve uygulayıcılar tecrübelerini paylaşmışlardır. Bu çalışmada anestezi makinesine olan N2O bağlantıları kesilmiş, vaporezatorler çıkarılmış ve hem y parçası ucuna hem ekspiryum valvine nemlendirici parça takılarak ventilasyona başlanmış fakat havayolu direncinin yüksek olması nedeniyle nemlendiricilerden biri

çıkarılarak ventilasyon sağlanmıştır. İlk aşamada hastalar 5 L/dk taze gaz akışı kullanılmış fakat hızlıca inspire edilen CO2 oranı, havayolu direnci artmış ve aşırı nemlenme ve ısınma sorunu oluşmuş ardından taze gaz akımı 10 L/dk'ya çıkarılarak problemlerin çözüldüğünü belirtmişlerdir. Her 12 saatte bir ventilatör ayarları, taze gaz akımı, inspire edilen CO2 oranı kontrol edilmiş ve sistemdeki su boşaltılmıştır. Bu çalışmada dikkat çekici bir nokta da anestezi makinesinin her 24 saatte bir yaklaşık 8 dakika süren bir testten geçirilmesi gerekirken hem sağlık personeline bulaşı önlemek hem de alveolar de-recruitmenttan kaçınmak için anestezi makinelerinin günlük test edilemediğini bildirmişlerdir [11-12].

Sonuç

Tüm bu ayarlamalar ve dikkat edilmesi gereken noktalar cihaz üreticileri tarafından belirtilmiş olsa da anestezi makinelerinin mekanik ventilasyon olarak kullanımı "cihazın amacı dışında

kullanım” olarak nitelendirilir. Bu nedenle mekanik ventilatör sağlanabildiği anda cihazın mekanik ventilatör ile değiştirilmesi önerilir.

COVID-19 pandemisi bizim karşılaşmak ve baş etmek zorunda olduğumuz bir olağanüstü durum olarak tarihe geçerken umarız bu olağanüstü durumlarla tekrar karşılaşılmaması dileklerimizle.

Akılda kalması gerekenler

- Anestezi makineleri ameliyathanelerde hastalar genel anestezi altında, kas gevşetici etkisinde iken inhaler anestezi gazları ile anestezi idamesini ve solunum desteğini sağlayan makinelerdir.
- Pandemi gibi olağanüstü durumlarda ameliyathane odaları yoğun bakıma dönüştürülebilir ve anestezi makineleri mekanik ventilasyon için kullanılabilir.
- Anestezi makinelerinin COVID-19 hastaların için tüm düzenlemelerine rağmen anestezi makinelerinin mekanik ventilasyon olarak kullanımı “cihazın amacı dışında kullanım” olarak nitelendirilir.
- Bu nedenle mekanik ventilatör sağlanabildiği anda cihazın mekanik ventilatör ile değiştirilmesi önerilir.

KAYNAKÇA

1. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. JAMA 2020 March 13. doi:10.1001/jama.2020.4031
2. <https://www.covid19healthsystem.org/countries/turkey/livinghit.aspx?Section=2.1%20Physical%20infrastructure&Type=Section#:~:text=The%20overall%20capacity%20of%20adult,cover%20needs%20in%20critical%20scenarios>.
3. <https://www.oecd.org/coronavirus/en/data-insights/intensive-care-beds-capacity>
4. Tan Z, Phoon PHY, Tien CJ, Katijo J, Ng SY, Goh MH. Practical Considerations for Converting Operating Rooms and Post-anaesthesia Care Units into Intensive Care Units in the COVID-19 Pandemic - Experience from a Large Singapore Tertiary Hospital. Ann Acad Med Singap. 2020 Dec;49(12):1009-1012.

5. ASHE Health Facilities Management The Official Magazine Planning and maintaining hospital air isolation rooms Controlling the spread of infectious diseases is essential to maintaining a safe care environment February 1, 2017
6. <https://www.apsf.org/faq-on-anesthesia-machine-use-protection-and-decontamination-during-the-covid-19-pandemic/>
7. <https://www.gehealthcare.com//jssmedia/3c655c83bd6b427e9824994c12be0da5.pdf?la=en-us>
8. [https://www.draeger.com/Library/Content/Draeger Customer Letter – COVID-19 – Usage of Anesthesia devices for long term ventilation-2020-03-18.pdf](https://www.draeger.com/Library/Content/Draeger%20Customer%20Letter%20-%20COVID-19%20-%20Usage%20of%20Anesthesia%20devices%20for%20long%20term%20ventilation-2020-03-18.pdf)
9. <https://www.mindraynorthamerica.com/covid-19-response/>
10. Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. Intensive Care Med. 2020 Aug;46(8):1563-1566.
11. Haina KMK Jr. Use of Anesthesia Machines in a Critical Care Setting During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. A A Pract. 2020 May;14(7):e01243.
12. Mittel AM, Panzer O, Wang DS, Miller SE, Schaff JE, Hastie MJ, Sutherland L, Brentjens TE, Sobol JB, Cabredo A, Hastie J. Logistical Considerations and Clinical Outcomes Associated with Converting Operating Rooms into an Intensive Care Unit during the Covid-19 Pandemic in a New York City Hospital. Anesth Analg. 2020 Oct 28.



LABORATUVAR TETKİKLERİ, BİYOBELİRTEÇLER VE COVID-19

Erdem ÇOKLUK¹
Fatma Betül TUNCER²

GİRİŞ

Klinik laboratuvarlar sağlık sektöründe hastalıkların tanı, tedavi ve takibine katkılarıyla modern tıbbın ayrılmaz parçasıdır. Sağlık kuruluşlarına başvuran bireylerin yaklaşık % 85'ine laboratuvar testlerinin yapıldığı ve bu testlerin günümüz tıp uygulamasında hastalık tanı, tedavi ve takibine karar vermede %70 etkiye sahip olduğu bilinmektedir[1-3].

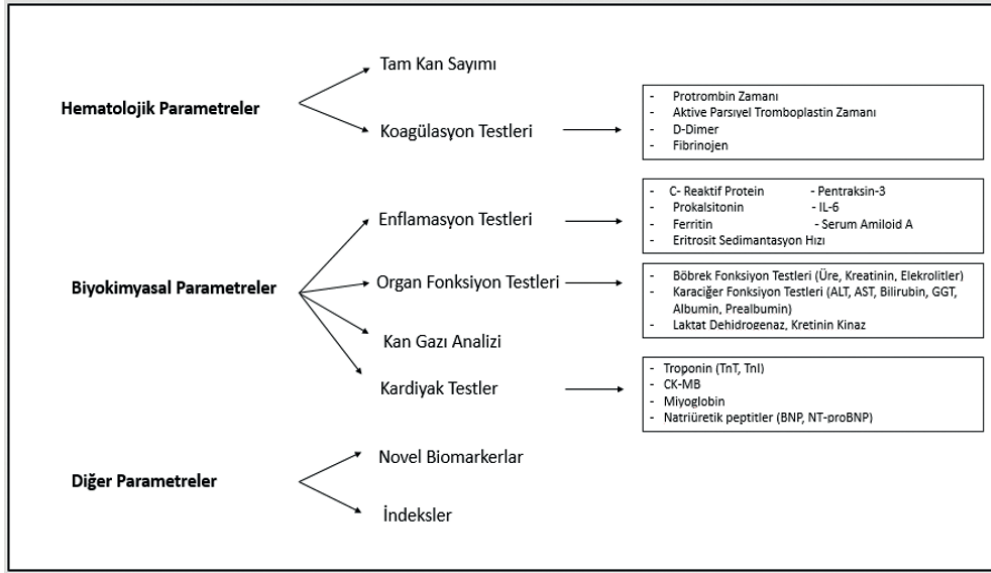
COVID-19'da laboratuvar tıbbının rolü sadece hastalığa tanı konulmasıyla sınırlı değildir. Hastalığın prognoz ve şiddetinin belirlenmesinde,

tedavinin düzenlenmesi ve takibinde, risk skorlarının oluşturulmasında son derece önem arz etmektedir[4-6].

Mevcut bölümde COVID-19 hasta yönetiminde sıklıkla kullanılan laboratuvar parametrelerinden bahsedilecektir (Şekil 1). Ancak bu bölümde bahsedilen testlerin sadece COVID-19 hastalığı için spesifik olmadığı, hastaların ilgili test sonuçlarının kliniğiyle beraber değerlendirilmesi gerektiği göz ardı edilmemelidir. Ayrıca test sonuçları değerlendirilirken test performansındaki biyolojik ve analitik varyasyonların ölçüm sonuçlarına etkisi de dikkate alınmalıdır.

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, erdemçokluk205@hotmail.com

² Dr, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, fbtuncer07@gmail.com



Şekil 1. COVID-19 Laboratuvar Parametreleri

Erişkinlerde COVID-19 laboratuvar parametreleri

Hematolojik parametreler

Tam kan sayımı

Tam kan sayımı (CBC) analizi anemi, enfeksiyon ve birçok başka hastalığın tanı ve takip aşamasında sıklıkla başvuru alan biyokimyasal testlerdendir. Ölçümleri otoanalizörler yardımıyla empedans, radyo dalgası ve optik saçılma tekniklerine dayanılarak, hemoglobin, eritrosit, lökosit ve trombosit gibi alt parametreleri kapsamaktadır. Bunlar dışındaki alt parametrelerin sonuçları çeşitli formüller aracılığı ile hesaplanarak elde edilmektedir[7].

SARS-CoV-2'nin, enfekte hastalarda neden olduğu hücrel immün yanıt ve sitokin salınımı periferik kan hücrelerinin sayısında ve morfolojisinde değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle virüsün lenfositler üzerinde doğrudan sitopatik hasara neden olması lenfopeninin, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ayırt edici özelliği haline gelmesine neden olmuştur[8, 9]. Lenfositler (LEU) üzerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)

reseptörünü eksprese etmesine bağlı doğrudan virüsün hedefi olması, yüksek sitokin salınımına bağlı lenfosit yıkımındaki artış ve hastalarda artan laktik asit düzeyine bağlı olarak da lenfosit proliferasyonunun baskılanması lenfopeninin başlıca nedeni olarak öne sürülmektedir[10-12]. Düşük lenfosit sayısının COVID-19 enfeksiyonunda artmış mortalite, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi ihtiyacı ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Lenfopeni ve şiddetli COVID-19 hastalığı arasındaki ilişkinin, genç hastalarda aktif immün sistem ve lenfosit kinetiği nedeniyle yaşlı hastalara kıyasla daha güçlü olduğu ifade edilmektedir[11].

Düşük eozinofil, monosit ve trombosit sayısı, COVID-19 enfeksiyonunun başka bir tipik belirticidir[13,14]. Ayrıca, pulmoner kapiller yatakta endotel hasarı ve morfolojik değişimlerin düzensiz trombosit parçalanmasına yol açabileceği, koronavirüslerin kemik iliği elemanlarını doğrudan enfekte etmesine bağlı hematopoezde bozulma sonucunda da trombositopeni gelişebileceği de ifade edilmiştir[15]. COVID-19 da nötrofil (NEU) düzeyi artışı ve bu artış tarafından tetiklenen White Blood Cell (WBC) düzeyi de hastalık şiddet-

ti ve kötü prognozu ile ilişkilidir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), düzeltilmiş-NLR, trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR) da diğer potansiyel biyobelirteçlerdir. NLR, d-NLR, PLR' nin artışının, LMR' nin ise azalışının kötü prognostik olduğu ifade edilmektedir [13,16,17]. Hemoglobin düzeyi, RDW-SD, monosit dağılım genişliği (MDW) COVID-19 hastalık şiddetini tahminde kullanılacak diğer parametrelerdir[18].

Koagülasyon testleri

Hemostaz sürecinin takibinde kullanılan başlıca parametreler protrombin zamanı (PT)/ uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), trombin zamanı (TT), fibrinojen ve D-dimer'dir [19, 20].

aPTT'nin takipte kullanıldığı faktörlerden birisi Faktör-8'dir. Faktör-8 bir akut faz reaktanı da olduğu için, akut faz reaktan düzeyleri arttığında aPTT düzeyinin yanlış düşük bulunabileceği unutulmamalıdır. PT ve aPTT analizinde tromboplastinin kullanılmaktadır. Bu nedenle travmatik flebotomiye bağlı endotelden salınan doku tromboplastinin ve numunedeki kan/sitrat

oranının ölçüme etki edebileceği de akılda tutulmalıdır[21].

Koagülasyon sürecinin aktivasyonu sonrasında plazminin intakt fibrinojeni ve fibrin pıhtılarını parçalaması ile fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) ve D-dimer oluşmaktadır[19]. Fibrinojen fizyolojik olarak fibrine dönüştürülmekte ve sağlıklı bireylerde düşük D-dimer seviyeleri tespit edilebilmektedir[22,23]. D-dimer yüksekliği COVID-19'un şiddeti, prognozu ve mortalitesi ile primer ilişkilidir

COVID-19 enfeksiyonunda koagülopatinin sebebi olarak hipoksi, şiddetli inflamatuvar yanıtla bağlı pro-trombotik olaylara yatkınlık, endotelit ve intravasküler nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NETs) oluşumu ve tedavide kullanılan ilaçların rol oynadığı düşünülmektedir. Şiddetli hastalığa bağlı fibrinolitik yolun aktivasyonu, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi ile DIC gelişimi de koagülopatiyeye neden olmaktadır[9,24]. Fibrinojen düzeyinin yüksekliği erken dönemde kötü prognostik faktördür. Enfeksiyon süresince kanama ve pıhtılaşma süreci dinamik bir değişim içerisindedir. Bu dinamik sürecin izlenmesi

Tablo 1. COVID-19'da hematolojik testler

Parametre	Bulgular	Klinik kullanım
CBC	-WBC -Nötrofil -NLR, d-NLR, PLR -Lenfosit -Trombosit -Eozinofil -LMR	*Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kan lenfosit sayısı <800/ μ L kötü prognostiktir [25].
D-Dimer	Artış	*Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde D-Dimer >1000 ng/mL kötü prognostiktir [25].
PT	Artış	Hastalık ve tedavi sürecinde koagülopatinin tanımlanması ve izlenmesi
aPTT	Artış	Hastalık ve tedavi sürecinde koagülopatinin tanımlanması ve izlenmesi
Fibrinojen	Artış/azalış	Erken dönemde COVID-19 ile ilişkili koagülopatiyeye bağlı artış, Geç dönemde DIC'e bağlı azalış.
Faktörler	Değişken	Koagülopati izleminde kullanılabilir.

*T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi

komplasyonların önlenmesi ve tedavisi için önemlidir. Ek olarak, IL-6 ve D-dimer'in kombine tespiti, yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle COVID-19 hastalarının ciddiyetinin erken tahmini için önemli klinik değere sahiptir[16]. COVID-19 sürecinde tüm pıhtılaşma faktörleri göz önüne alındığında faktör II, VII ve X'un düşmesinin mortalite ile ilişkili olabileceği ve ölen hastalarda PT'nin uzamasını açıklayabileceği ifade edilmiştir.

Biyokimyasal parametreler

Enflamasyon testleri

C-Reaktif Protein (CRP), TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi sitokinlerin kontrolü altında karaciğer tarafından üretilen, 120 kDa ağırlığında petraxin ailesinden bir akut faz reaktanıdır. Yapısal olarak Serum amiloid A proteinleri ile benzerlik göstermektedir[26]. CRP biyolojik zarlar ve mikroorganizmaların kapsülünde bulunan fosfokolin (PCh) ile bağlanmaktadır. Kalsiyum aracılı bu bağlanma sonucunda "CRP-Ca-PCh" kompleksi klasik kompleman yolu aracılığıyla doğal konak savunmasını başlatmaktadır[27].

Ayrıca CRP makrofajlardan salınımını uyardığı doku faktörleri ile protrombotik; PMN infiltrasyona etkisi ile anti-inflamatuar etki de gösterebilmektedir. CRP ve serum amiloid A proteini hızlı yükseliş ve düşüş göstermeleri ile diğer akut faz reaktanlarından ayrılırlar. CRP'nin dolaşımdaki yarılanma zamanı 18-24 saattir ve akut faz cevabı devam ettikçe yüksekliğini korumaktadır. Değerlendirmede yöntemlere göre CRP ya da yüksek hassasiyetli CRP (hsCRP) sonucu verilmesi diüurnal varyasyonu ve hormonal duruma bağlı değişimi dikkate alınmalıdır[26, 28, 29].

CRP seviyeleri COVID-19 izleminde, mortalite ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılan temel bir göstergedir. Ayrıca erken dönemde yüksek CRP seviyesinin akciğer lezyonları ile pozitif korelasyon gösterdiği ifade edilmektedir. COVID-19 da başvuru sırasında azalmış albümin, düzeyi de bağımsız bir risk faktörüdür. Bu nedenle CRP/Albumin oranının enfeksiyon progno-

zunu göstermede daha üstün olabileceği ifade edilmektedir [30, 31]. COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberinde de başvuruda alınmış kan tetkiklerinde "CRP değerini normal değer üst sınırının 10 katı" olması kötü prognostik olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca Tosilizumab tedavisi sonrasında, IL-6 biyolojik etkinlik gösteremediği için akut faz yanıtının takibinde serum amiloid A proteini izlenmesi önerilmektedir[25].

Pentraksin-3, yapı ve fonksiyon olarak CRP'ye benzeyen lökosit, makrofaj, endotelial hücrelerinden salınan akut faz reaktanıdır. Pentraksin-3 düzeyinin de CRP gibi pnömoni olgularında, hastalığın şiddeti ve hastanede kalış süresiyle pozitif korelasyonu olduğu, erken dönemde CRP'den daha hızlı yükseldiği gösterilmiştir[32].

Prokalsitonin (PCT) birinci kromozom üzerindeki kalsitonin-1 (CALC-1) geni tarafından kodlanan ve kalsitoninin öncüsü olan bir moleküldür. PCT sağlıklı plazmada <0.1 ng/mL düzeylerinde, hormonal etkisi olmayan bir akut faz proteindir. TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-1 β gibi sitokinlere yanıt olarak, tiroid bezindeki C hücreleri ve karaciğerden salınmaktadır[32]. PCT temel olarak bakteriyel enfeksiyonlar prognoz ve mortalite tahmininde kullanılmakla beraber tek başına artışı viral pnömonilerde görülmemektedir. Bu nedenle COVID-19 da artışı ilk olarak sekonder bakteriyel enfeksiyonu düşündürmekte desteklemektedir[33].

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) antikoagulanlı bir tüp içerisinde eritrositlerin rulo ya da küme oluşturarak dibe doğru çökme hızı olarak adlandırılmaktadır. İnflamasyon sırasında faz reaktanı olarak artan fibrinojen eritrositlerin zeta potansiyelinin kaybına neden olarak çökme hızını artırır. Fibrinojen yarı ömrü uzun geç akut faz reaktanıdır. Bu nedenle ESH da inflamasyonlarda geç yükselmekte uzun süre yüksek kalabilmektedir[34].

ESH COVID-19'da hastalığın seyrini, tedaviye yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır. ESH yüksekliğinin CRP ile korele seyrettiği kötü prog-

nostik bir faktör olduğu ifade edilmektedir. Akciğer hasarı olan hastalarda ESH'nin özellikle erken dönemde arttığı saptanmıştır. ESH analitik ve tanısal özgüllüğü olmasa da COVID-19 hastalarının yönetimine katkıda bulunmaktadır[35,36].

Ferritin molekülü H (ağır) ve L (hafif) olmak üzere başlıca iki alt üniteden oluşan moleküler ağırlığı 440 kDa olan depo demiridir. Demir metabolizmasındaki etkileri dışında ferritin bir akut faz proteini olması nedeni ile enflamasyon ve enfeksiyonlardan etkilenmektedir[37]. Ferritin COVID-19'da sitokin salınımının tetiklediği makrofaj ve hepatosit aktivasyonu sonucu artmaktadır. Ferritin yüksekliği hastalığın şiddeti, mortalitesi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, akciğer hasarı ile önemli ölçüde ilişkilidir. Ayrıca diyabet, trombotik komplikasyon gibi komorbidite durumu olan COVID-19 hastalarında daha yüksek düzeylerde ferritin saptandığı da literatürde belirtilmektedir[38, 39].

IL-6, inflamasyonun önemli bir biyobelirtecidir ve şiddetli COVID-19 olgularında önemli bir prediktördür. IL-6, CRP, serum amiloid A, fibrinojen ve hepsidin gibi akut faz reaktanlarının yükselmesinden ve albümin sentezinin inhibisyonundan sorumlu tutulmaktadır. COVID-19 hastalık şiddetinin erken saptanmasında, mortalite ve prognozun öngörülmesinde kullanılmaktadır[40].

SARS-CoV-2 enfeksiyon prognozuyla ilişkili olduğu ifade edilen diğer biyobelirteçler arasında IL1, IL-2, interferon gama kaynaklı protein 10, interferon gama, monosit kemotaktik protein-3, presepsin yer almaktadır. Bu biyobelirteçlerin kullanımında diğer inflamatuvar belirteçlere göre klinik araştırmalara ihtiyaç duyulması kullanımını kısıtlamaktadır[9,13,41].

Organ fonksiyon testleri

SARS-CoV-2'nin de içinde bulunduğu koronaviruslar; multisistemik hastalıklara neden olan zarflı RNA virüsleridir[42]. Bu nedenle COVID-19 klinik seyri incelendiğinde şok, ARDS, akut kalp hasarı, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve akut

böbrek hasarı gelişebilmekte ve ölüme ilerleyebilmektedir[43].

Şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda karaciğer hasarı insidansının %58-78 arasında değiştiği, yüksek alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, total bilirubin ve gama-glutamil transferaz ve düşük albümin, prealbumin seviyelerinin kötü prognostik faktörler oldukları ve süreçte takip edilmesi gerektiği ifade edilmektedir[9,44]. Ayrıca, başlangıçta anormal karaciğer testleri olan hastalarda, şiddetli hastalığa ilerleme ve pnömoni olasılığının daha yüksek olduğu da bilinmektedir[44,45].

Akut böbrek hasarı, COVID-19 ile ilişkili pnömoninin en yaygın komplikasyonlarından biridir[46]. Ekstrapulmoner komplikasyon nedeniyle hastaneye yatışta hastaların %43.9-65.8' inde proteinüri ve %26.7-41.7' sinde hematüri gözlemlendiği ve böbrek tutulumunun ölüm oranını 10 kat arttırdığı da ifade edilmektedir[46-48].

Tüm bu veriler, COVID-19 hastalarında böbrek fonksiyon değerlendirmesinin serum kreatinin, kan üre nitrojeni (BUN), sistatin c, sodyum, potasyum ve klor ile idrar kreatinin, sodyum, potasyum ve klor, mikroproteini ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ölçümlerinin önemini erken tanı ve tedavi yaklaşımlarında kullanım gerekliliğini göstermektedir.

Laktat dehidrojenaz (LDH), doku hasarının spesifik olmayan bir belirtecidir. Bu nedenle LDH, COVID-19 ile enfekte hastalarda en tutarlı şekilde yükselen kötü prognostik belirteçlerden biri olarak ortaya çıkmaktadır[9]. Ayrıca, LDH ve kreatinin kinaz (CK) enzimlerinin düşüşünün viral mRNA yükünün azalmasıyla pozitif korelasyon gösterdiği ve tedaviyi izlemede kullanılabileceği ifade edilmektedir[49].

COVID-19 enfeksiyonu ve komplikasyonlarına bağlı özellikle ağır hastalarda hiponatremi, hipokalsemi, hipopotasemi görülebileceği ve elektrolit düzeylerinin başvuruda ve tedavi süresince takip edilmesi gerektiği ifade edilmektedir[50].

Kardiyak testler

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda doğrudan sitopatik hasar, virüs veya konakçı immün tepkisinin neden olduğu akut miyokardiyal hasar, iskemi ve hatta önceden var olan kardiyak alevlenmenin bir sonucu olarak kardiyak tutulum gelişebilmektedir[9]. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde, COVID-19 enfeksiyonu ve tedavisinde kullanılan ilaçların potansiyel olarak miyokardit, vaskülit veya kardiyak aritmilere yol açabileceği ifade edilmektedir[51].

COVID-19 hastalarında yükselmiş troponin (TnT, TnI), CK-MB, miyogloblin ve natriüretik peptitler (BNP, NT-proBNP) ile mortalite ve kötü prognoz arasında güçlü bir ilişki olduğu kabul edilmektedir[13,51].

Organ fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan analitler tespit edilirken serum ya da plazma kullanılmaktadır. Bu analitlerin ölçümünde;

(i) Bir kimyasal reaksiyon sonucu oluşan renk ya da absorbans değişiminin ölçümüne dayalı kimyasal metodlar (kreatinin, albümin, Ca v.b.),

(ii) Analit düzeyini ölçmek için enzimleri ya da substratları kullanarak oluşan ya da azalan ürünleri ölçen enzimatik metodlar (ALT, AST, GGT, CK, LDH v.b),

(iii) Redoks potansiyeli ve elektron değişimi ile sonuçlanan elektrokimyasal reaksiyonlar (glukoz, Na, Cl, K, v.b),

(iv) Analite yüksek afinite ile bağlanan proteinlerin kullanıldığı immünolojik yöntemler (Troponin, Miyogloblin, BNP v.b) kullanılmaktadır.

Bu nedenle COVID-19 hasta numunelerinde oluşacak preanalitik hataları önlemek için analitlerin fizyolojik varyasyonlarının da bilincinde olarak uygun hasta hazırlığı, numune alımı ve transferi büyük önem arz etmektedir.

Kan gazı analizi

Kan gazı analizleri solunumsal ve metabolik hastalığı olan asit baz dengesi ve ventilasyon durumu hakkında bilgi veren testlerdir. Bu testler hızlı sonuç vermesi ve hasta başı cihaz olarak kullanılabilmesi nedeniyle özellikle yoğun bakım hasta takibinde önem arz etmektedir. Bu analizle kanda parsiyel oksijen basıncı (pO_2) karbonsioksit basıncı (pCO_2), pH, elektrolit ve hemoglobin düzeyleri potansiyometrik, amperometrik, enzimatik yöntemlerle direkt ölçülmektedir. Hematokrit, anyon açığı, bikarbonat, osmolarite gibi birçok parametre de hesaplamayla sonuç vermektedir. Ayrıca glukoz, laktat, bilirubin, kreatinin gibi parametrelerde analiz edilebilmektedir. Laktat; özellikle solunum yetmezliği ve doku hipoksisi durumunda düzeyinin önemi artan bir analittir.

Normal alveollerde hipoksemi ve pCO_2 'deki artış ilk olarak hipoventilasyonu düşündürmektedir. Ancak, COVID-19'da hipoventilasyon nadirdir. Hipoksemi ve ARDS'ye ilerleyebilen metabolik asidozla seyretmektedir. Bu nedenle, pH, pO_2 , pCO_2 , bikarbonat ve laktat başta olmak üzere arteriyel kan gazı parametrelerinin analizi hastalığın takibinde önemlidir [9,13,52].

Kan gazı analizleri preanalitik koşullardaki değişimlere en hassas olan testlerdir. Özellikle doğru numune alımı ve zamanında ve doğru şekilde laboratuvar ulaştırılması analiz sonucunu yüksek oranda etkilemektedir.

Tablo 2. COVID-19'da biyokimyasal parametreler

Parametre	Bulgular	Klinik kullanım
CRP	Artış	*Başvuru da alınmış kan tetkiklerinde CRP>10x normal değer üst sınırı kötü prognostik [25].
Ferritin	Artış	*Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde >500ng/mL serum ferritin düzeyi kötü prognostik [25].
ESH	Artış	Sınırlı kaynak durumunda CRP / ferritine alternatif olabilmektedir.
Prokalsitonin	Artış	Yükselişi kötü prognozla ilişkilidir
IL-6	Artış	Yükselişi kötü prognozla ilişkilidir
Serum Amiloid A	Artış	*Tosilizumab tedavisi sonrasında, IL-6 biyolojik etkinlik gösteremediği için serum akut faz yanıtının takibinde [25].
Pentraksin-3	Artış	Yükselişi kötü prognozla ilişkilidir
Arter Kan Gazı	Değişken	Şiddetli enfeksiyonda hipoksemi ve metabolik asidozu tanımlamak ve izlemek
LDH, CK	Artış	Yükselişi kötü prognozla ilişkilidir
Karaciğer Fonksiyon Testleri	Değişken	Karaciğer fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaçlarla tedavi gören hastalarda izlenmelidir. Albumin v.b. parametreler karaciğer sentez fonksiyonunu değerlendirmek
Böbrek Fonksiyon Testleri	Değişken	Yükselişi kötü prognozla ilişkilidir.
Kardiyak Markerlar	Değişken	COVID-19'un neden olduğu kalp hastalığı ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

*T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi

Diğer parametreler

COVID-19'da yeni biyobelirteçler

Vasküler Epidermal Büyüme Faktör-D (VEGF-D); vasküler geçirgenliği artıran akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS patogeneğinde önemli rol oynayan prokagulan bir moleküldür. Yükselmiş VEGF-D seviyesinin COVID-19 hastalığının ciddiyeti ve ilerlemesini tespit etmek için potansiyel bir biyobelirteçtir[53].

IL-17A, IL-17F, IL-22; CD⁴⁺ T hücreleri tarafından salgılanan nötrofil sızıntılarının artmasına neden olduğu düşünülen sitokin grubudur. Bu sitokinlerin COVID-19 hastalık prognozunda kullanılabileceği düşünülmektedir[54].

Transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2); SARS-CoV-2 spike proteinini parçalayan, viral girişi ve aktivasyonu kolaylaştıran androjene du-

yarlı bir serin proteazdır. Akciğer, kalp, böbrek, mikrovasküler endotel hücrelerden ekspresye olduğu için tromboz ve ilgili komplikasyonlara yol açabileceği düşünülmektedir[55,56].

LIGHT (TNFSF14); TNFSF14 geni tarafından kodlanan akciğer, bağırsak ve derideki immün tepkileri düzenlemede ve viral pnömoniye yanıttta rol oynayan inflamatuvar etkilere sahip bir sitokindir. T ve B-hücreyi yanıtını, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF gibi sitokinlerin salınımını uyararak sitokin fırtınasına yol açtığı düşünülen bir moleküldür. COVID-19 hastalarının serumunda sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde yüksek ayrıca hastalık şiddeti ve ölüm oranı ile de ilişkili olarak saptanmıştır[63].

Di-Peptidil Peptidaz 4 (DPP-4); T hücre antijeni CD26 olarak da bilinen hem hücre zarına bağlı hem de dolaşımda serbest şekilde bulunabilen bir glikoproteindir. DPP-4, hormonlar, sitokinler,

kemokinler, nöropeptidler, büyüme faktörlerine ve inflamasyon sistemine etkili bir moleküldür. DPP-4 ile SARS-CoV-2'nin spike (S) reseptör bağlanma alanı arasındaki yüksek afinite nedeniyle, virüs DPP-4 enzimini konakçıya giriş sağlamak için fonksiyonel bir reseptör olarak kullanabilmekte ve DPP-4 inhibitörlerinin potansiyel terapötik etkileri olabileceği düşünülmektedir[57,58].

Anjitosin Konverting Enzim-2 (ACE2); ACE-2, metalloproteaz aktiviteli bir transmembran proteindir. Karaciğer, akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem ve daha birçok yapıda ekspresyonu tespit edilmiştir. ACE-2, SARS-CoV2'nin hücreye girişinde etkilidir. ACE-2 düzeyinin gençlerde daha yüksek olduğu ve hastalığa yakalanma ris-

kini arttırdığı, ACE-2 düzeyinin az olduğu yaşlı gruplarda ise hastalığın daha ağır seyrettiği ifade edilmektedir[59].

Hepsidin; Enfeksiyon durumunda artan ve mikroorganizmaların Fe⁺² kullanımını engelleyecek hipoferrinemi yapan peptit yapıda bir moleküldür. SARS-CoV-2 spike glikoprotein amino asit sekansı ile hepsidin proteini arasında dikkate değer bir benzerlik de vurgulanmıştır. Hepsidin hem SARS CoV-2 aktivitesini hem de demir metabolizmasını etkileyebileceği düşünülmektedir[60].

COVID-19 şiddet ve prognozunu değerlendirmek için kullanılan indeksler Tablo 3 te ifade edilmektedir[61,62].

Tablo 3. COVID-19'da risk faktörü belirleme kullanılan indeksler

İndeksler	Formüller
NLR	NEU (10 ⁹)/LYM (10 ⁹)
d-NLR	NEU (10 ⁹)/[WBC (10 ⁹)-NEU (10 ⁹)]
PLR	PLT (10 ⁹)/LYM (10 ⁹)
LMR	LYM (10 ⁹)/MON (10 ⁹)
HsCAR	HsCRP (mg/L)/Albumin(ALB) (g/L)
AFR	ALB (g/L)/Fibrinojen (g/L)
PNI	10*ALB (g/L) + 5*LYM (10 ⁹)
SII	PLT (10 ⁹)*NEU (10 ⁹)/LYM (10 ⁹)
HsCPAR	HsCRP (mg/L)/Prealbumin (g/L)
PAR	Presepsin (ng/L)/ALB (g/L)
FIR	Ferritin(ug/L /Demir(ug/dL)

PNI: Prognostik Beslenme İndeksi, SII: Sistemik İmmune-İnflamasyon İndeksi

Çocuklarda COVID-19 laboratuvar parametreleri

SARS-CoV-2 enfeksiyonu çocuklarda daha az ve çoğunlukla asemptomatik olarak hafif seyretmesi laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerin saptanması erişkinler kadar ayırt edici olmamaktadır. Yine de çocuklardaki hastalığın seyrine göre hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişiklikler görülebilmektedir. Semp-

tomatik hastalığı olan çocuklarda tam kan sayımı ve enflamatuvar belirteçler (IL-6, CRP ve/veya ferritin) ve D-dimer ve kreatin kinaz ölçümü önerilmektedir. Ayrıca Çocuklarda diğer bakteriyel patojenlerle ortak sekonder enfeksiyonun yaygın olarak görülmesinden dolayı prokalsitonin değerlendirmesi de önerilmektedir[6,63].

Laboratuvar parametrelerinin çocuklarda COVID-19 klinik seyir ile ilişkisi hakkındaki veriler sı-

nırlı olmakla birlikte CRP düzeyinin pnömoni ile ilişkili olabileceği de ifade edilmektedir[6,13].

Sonuç

Klinik laboratuvarlar birçok hastalıkta olduğu gibi COVID-19 pandemisinde de hastalığın tanı, tedavi ve takibinde önemli bilgiler sağlayan, modern tıbbın ayrılmaz parçasıdır. Laboratuvarlar, moleküler ve serolojik testler yoluyla tanısall bilgiler sağlamanın yanı sıra, rutin biyokimyasal ve hematolojik testler yoluyla pandemi boyunca COVID-19 hastalarının prognozunu değerlendirilmesinde önemli veriler sağlamıştır. Rutinde kullanılan testlere ek olarak COVID-19 ile ilişkili olduğu düşünülen spesifik biyobelirteçlerin hasta kliniğine etkisi araştırılmakta, hasta yönetimine önemli katkılar sağlması da öngörülmektedir.

Bu nedenle, laboratuvar testlerinin, biyolojik varyasyonlarının, klinik performans özelliklerinin preanalitik ve analitik sınırlamaların tam olarak anlaşılması, uygun şekilde kullanılması ve yorumlanması önem arz etmektedir.

Akılda kalması gerekenler

- Laboratuvar testleri COVID-19 prognoz ve şiddetinin belirlenmesinde, tedavinin düzenlenmesi ve takibinde, risk skorlarının oluşturulmasında son derece önem arz etmektedir.
- COVID-19 süresince hasta izleminde kullanılan birçok biyokimyasal parametre ve indeks vardır. Hastalığın takibi ve tedavisinde bu parametrelerin çoklu değerlendirme yaklaşımıyla kullanılması önem arz etmektedir.
- Hastaların ilgili test sonuçlarının sadece COVID-19 patogenezi yansıtmadığı ve kliniğiyle beraber değerlendirilmesi gerektiği göz ardı edilmemelidir.
- Ayrıca, test sonuçları değerlendirilirken test performansındaki biyolojik ve analitik varyasyonların ölçüm sonuçlarına etkisi de dikkate alınmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Wians FH. Clinical laboratory tests: which, why, and what do the results mean? *Laboratory Medicine*, 40 (2), 105-113.
2. Plebani M, Astion ML, Barth JH, Chen W, Galoro CAO, E MI, et al. Harmonization of quality indicators in laboratory medicine. A preliminary consensus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52 (7), 951-958.
3. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ (2000). *Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi*. Ankara: Türk Biyokimya Derneği Yayınları (106-123).
4. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58 (7), 1063-1069.
5. Lippi G, Plebani M. Cost, profitability and value of laboratory diagnostics: in God we trust, all others bring data. *Journal of Laboratory Medicine*, 43 (1), 1-3.
6. Lippi G, Horvath AR, Adeli K. Editorial and executive summary: IFCC Interim Guidelines on clinical laboratory testing during the COVID-19 pandemic. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58 (12), 1065-1069.
7. Aydoğdu İ. Kan Sayımı Sonuçlarını Nasıl Yorumlamalıyız. XXIX. *Ulusal Hematoloji Kongresi*, 2014.
8. Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. *BMJ Case Rep*, 13 (5), e236117.
9. Thompson S, Bohn K, Mancini N, Loh TP, Wang CB, Grimmler M, et al. IFCC interim guidelines on biochemical/hematological monitoring of COVID-19 patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58 (12), 2009-2016.
10. Li T, Qiu Z, Zhang L, Han Y, He W, Liu Z, et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*, 189 (4), 648-651.
11. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*, 8 (1), 1-10.
12. Fischer K, Hoffmann P, Voelki S, Meindenbauer n, Ammer J, Edinger M, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*, 109 (9), 3812-3819.
13. Henry BM, Pliveria MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019

- (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58 (7), 1021-1028.
14. Lippi G, M Plebani, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 506, 145-148.
 15. Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome. *Hematology*, 10 (2), 101-105.
 16. Bao J, Li C, Zhang K, Kang, H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clinica Chimica Acta*, 509, 180-194.
 17. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*, 84, 106504.
 18. Li CJ. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using NLR&RDW-SD combination parameter. *MedRwiv*, 2020.
 19. Benli Aksungar F, Arslan FD, Avci E, Aykal G, Coşgun C, Çınaroğlu İ, et al. (2020) Koagülasyon Testlerinde Preanalitik Evre Kılavuzu. *Türk Biyokimya Derneği Yayınları*.
 20. Favaloro EJ, Funk DM, Lippi G. Pre-analytical Variables in Coagulation Testing Associated With Diagnostic Errors in Hemostasis. *Laboratory Medicine*, 43 (2), 1-10.
 21. Fritsma GA, Quarles LA. Top 10 Problems in Coag. *Advance for Medical Laboratory Professionals*, 9 (24), 8-13.
 22. Bates SM, Bates CM, Anne GM, Johnston M, Naguit I, Kovacs MJ, et al. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 161 (3), 447-453.
 23. Linkins LA, Lapner ST. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *International Journal of Laboratory Hematology*, 39, 98-103.
 24. Bıkdeli B, Madhavan MV, Jinemez D, Chuich T, Derfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 75 (23), 2950-2973.
 25. COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi (2020). T.C. Sağlık Bakanlığı. Ankara.
 26. Şişman AR, Küme T, Akan P, Tuncel P. C-Reaktif Protein: Klinik Önem, Ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 5 (1), 33-41.
 27. Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volakanis JE. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *J Immunol March*, 166 (6), 3998-4004.
 28. Büyükberber N, Sevinç A. İnfeksiyon ve Kanserde C-Reaktif Protein. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 12 (2), 149.
 29. Roberts WL, Sedrick R, Moulton, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clinical Chemistry*, 46 (4), 461-468.
 30. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Medecine et maladies infectieuses*, 50 (4), 332-334.
 31. Feketea GM, Vlacha V. The Diagnostic Significance of Usual Biochemical Parameters in Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Albumin to Globulin Ratio and CRP to Albumin Ratio. *Frontiers in Medicine*, 7, 566591.
 32. Sönmezer MÇ, Tülek N. Bakteriyel İnfeksiyonlarda ve Sepsiste Biyobelirteçler. *Klimik Dergisi*, 28 (3), 96-102.
 33. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 505, 190-191.
 34. Kutlucan A. Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve Klinik Kullanımı. *Konuralp Tıp Dergisi*, 4 (3), 73-76.
 35. Lapić I, Rogić D, Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58 (7), 1146-1148.
 36. Zhang W, Yuan Y, Zhang S, Jin C, Wu L, Mei H, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate in COVID-19 Infections. *medRxiv*, 2020.
 37. Küpeli BY, Yalaki Aİ. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Tedaviye Bağlı Demir Yüğü. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27 (2), 223-240.
 38. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *Journal of Infection*, 81 (4), 647-679.
 39. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan C, Yan S, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34 (10), e23618.
 40. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92 (11).
 41. Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Wei J, Huang F, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146 (1), 119-127.
 42. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis, in Advances in virus research. *Academic Press*, 81, 85-164.

43. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu Z, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, **323** (11), 1061-1069.
44. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatology Research*, **50** (8), 924-935.
45. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology*, **73** (3), 566-574.
46. Cantaluppi V, Guglielmetti G, Dellepiage S, Marengo M, Mehta RL, Ronco C. A call to action to evaluate renal functional reserve in patients with COVID-19. *Am J Physiol Renal Physiol*, **319** (5), 792-795.
47. Pei G, Zhang Z, Peng j, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology*, **31** (6), 1157-1165.
48. Hong XW, Chi Z, Liu GY, Huang H, Guo S, Fan J, et al. Characteristics of Renal Function in Patients Diagnosed With COVID-19: An Observational Study. *Frontiers in Medicine*, **7**, 409.
49. Yuan J, Zeng L, Kou S, Lan J, Li x, Liang Y, et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflammation Research*, **69**, 1-8.
50. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Clinical Biochemistry*, **57** (3), 262-265.
51. Khan IH, Zahra SA, Zaim S et al. At the heart of COVID-19. *Journal of Cardiac Surgery*, **35** (6), 1287-1294.
52. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. *American Thoracic Society*, **201** (11), 1319-1320.
53. Kong Y, Han J, Wu X, Zeng H, Liu J, Zhang H, et al. VEGF-D: a novel biomarker for detection of COVID-19 progression. *Critical Care*, **24** (1), 1-4.
54. Weidmann MD, Ofori K, Rai AJ. Laboratory Biomarkers in the Management of Patients With COVID-19. *Am J Clin Pathol*, **20**, 1-10.
55. Strobe JD, Chau CH. TMPRSS2: Potential Biomarker for COVID-19 Outcomes. *Journal of clinical pharmacology*.
56. Hoffmann M, Webwr HK, 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*, **181** (2), 271-280.
57. Scheen AJ. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations. *Diabetes & metabolism*.
58. Du H, Wang DW, Chen C. The potential effects of DPP-4 inhibitors on cardiovascular system in COVID-19 patients. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24** (18), 10274-10278.
59. Eroğlu İ, Uyaroğlu OA, Güven GS. Güncel Veriler Işığında COVID-19 ve Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi İlişkisi. *Osmangazi Tıp Dergisi*, **43** (1), 88-95.
60. Ehsani S. Distant sequence similarity between hepcidin and the novel coronavirus spike glycoprotein: a potential hint at the possibility of local iron dysregulation in COVID-19. *arXiv preprint arXiv:2003*, 12191.
61. Xue G, Gan X, Wu Z, Xie D, Xiong Y, Hua L, et al. Novel serological biomarkers for inflammation in predicting disease severity in patients with COVID-19. *International Immunopharmacology*, **89**, 107065.
62. Kaplan M, Düzenli T, Tanoğlu A, Güney BC, Tastan YO, Biçer HS. Presepsin: albumin ratio and C-reactive protein: albumin ratio as novel sepsis-based prognostic scores. *Wien Klin Wochenschr*, **132**, 182–187.
63. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Mortan FB, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *Lanset*, **24**, 100433.



COVID-19 VE TORAKS RADYOLOJİSİ BULGULARI

Alper KARACAN¹
Yasemin GÜNDÜZ²

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. COVID-19 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde bildirildikten sonra hastalık hızla tüm dünyaya yayılmıştır ve 12 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi ilan edilmiştir[1].

COVID-19 enfeksiyonu olanların önemli bir kısmı asemptomatik kalabilir (%40-50) veya nispeten hafif semptomlar gösterebilir (%40) [2]. Hastalığın en önemli klinik semptomları ateş, öksürük, baş ve boğaz ağrısı ile nefes darlığı olmakla birlikte ishal, tat ve koku duyu bozuklukları gibi semptomlar da görülebilir. Ancak tüm bu semptomların hastalığa spesifik olmaması ve hastalığın hızla ağır pnömoniye ilerleyebilmesi, böbrek yetmezliği, vasküler tromboz, iskemik solunum sıkıntısı ve gastrointestinal semptomları

içeren çoklu organ tutulumuna neden olabildiği için hızlı tanı testleri gerekmektedir[3]. COVID-19 tanısında viral nükleik asitlere yönelik yapılan reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi altın standart olsa da yanlış negatif sonuç verebilmesi nedeniyle tanıda radyolojik görüntüleme ve özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) giderek daha önemli hale gelmiştir[4]. Yapılan çalışmalar BT'nin duyarlılığının %60-98 arasında olduğunu göstermiştir[5,6]. Bu oran RT-PCR (%60-70) ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir ancak özgüllüğü (%25-53) düşüktür. COVID-19 için göğüs BT'nin pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %92 ve %42 olarak tahmin edilmektedir. Nispeten düşük negatif prediktif değer, BT'nin hastalığın erken evrelerinde COVID-19 için bir tarama testi olarak değerini azaltmaktadır[7]. Ayrıca iyonizan radyasyon içermesi nedeniyle BT, bir tarama yönteminden ziyade RT-PCR negatif olan ancak klinik olarak arada kalınan hastalarda sorun çözücü yöntem olarak kullanılmalıdır[8].

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü, alperkaracan@sakarya.edu.tr

² Doçent Doktor, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü, dryasemingunduz@yahoo.com

Görüntüleme, COVID-19'un yönetiminde önemli bir rol oynar. Bu bölümde, göğüs radyografileri, BT, ultrasonografi gibi COVID-19'un tanı ve tedavi sürecinde kullanılan çeşitli görüntüleme yöntemlerinin kullanım alanları ve görüntüleme bulgularının gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.

COVID-19'da toraksın görüntülenmesi

Göğüs radyografisi (CXR)

Göğüs radyografisi, COVID-19 pnömonisi olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalar için genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Literatürde COVID-19 pnömonisinde göğüs röntgeninin tanısal değeri %30-60 arasında olup nispeten düşüktür. Göğüs röntgeninde viral pnömonide bazı anormallikler görmek mümkün olsa da, göğüs röntgeninin normal olması hastalığı dışlamaz. Hastalığın ilerlemesi ile göğüs grafisinin anormal olma olasılığı artar. Bulgular mevcut olduğunda bile görüntüleme özellikleri spesifik değildir, ancak mevcut bulgular COVID-19 enfeksiyonunun klinik olasılığını artırır[7,9,10].

Göğüs radyografisi erken evre COVID-19 enfeksiyonunda sıklıkla herhangi bir anormallik göstermez. Bu nedenle, şüpheli COVID-19 hastalarını taramada birinci basamak yöntem olarak radyografi önerilmemiştir[11]. Bununla birlikte, hafif COVID-19 enfeksiyonlarında göğüs radyografisi, akciğerlerin dış kesimlerinde ve subplevral bölgesinde lokal düzensiz radyoopasiteler gösterebilir[12]. COVID-19 akciğer tutulumu iki taraflı, periferik ve alt lob bazal segmentlerin tutulumu şeklinde olur[13]. Bu hastalığın ilerlemesi, radyografide buzlu cam opasiteleri olarak bilinen ve pulmoner damarların görünürlüğüne korurken akciğer parankimi içinde artan yoğunluğa neden olan puslu alanlara neden olabilir. Buzlu cam opasitesi terimi, radyolojide altta yatan bronşiyal ve vasküler anatomiye gizlemeyen bir bulanıklığı tanımlamak için sıklıkla kullanılır[14]. Kısmi hava boşluğu dolumu, interstisyel kalınlaşma veya kapiller kan hacminin artması gibi bir dizi nedenden

kaynaklanabilir. Konsolidasyon, alveolar hava boşluklarındaki havanın yerini eksüdanın alması ile meydana gelir[15]. Konsolidasyon radyografik olarak havadan daha yoğun olduğu için göğüs radyografisinde daha beyaz bir projeksiyonla sonuçlanır. Konsolidasyon, buzlu cam opasitesine benzer, ancak daha yoğun olma eğilimindedir ve kan damarlarını görünmez kılar [16]. Ciddi vakalarda az miktarda plevral efüzyonun eşlik edebildiği yaygın bazen yamasal görünümde olan çok sayıda konsolidasyon bulunur. Kritik hastalarda, tüm akciğeri kaplayan konsolidasyon alanları "beyaz akciğer" olarak adlandırılır[17]. COVID-19 hastalarında akciğer nodülleri ve lenfadenopati (LAP) nadiren görülür. LAP varlığı kötü prognoz ve ilerlemiş hastalık ile uyumludur. Bununla birlikte sıklıkla ikincil bakteriyel enfeksiyona bağlıdır[13].

Sonuç olarak göğüs BT'ye kıyasla CXR'nin tanısal katkısı düşüktür ve normal akciğer grafisi olan şüpheli hastalarda viral hastalığın erken tanısı için kontrastsız göğüs BT çekilmesi düşünülmelidir[10].

Göğüs bilgisayarlı tomografisi

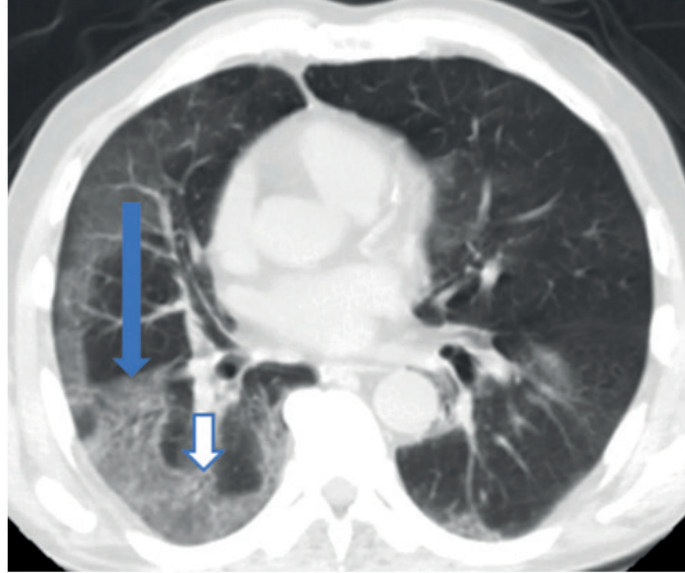
Bilgisayarlı tomografi, hastalığın erken bulgularının yanı sıra göğüs radyografisinde belirgin olmayabilecek değişiklikleri tespit etmede hasastır[18]. COVID-19 semptomları bulunan hastaların %50'sinde semptomların ortaya çıkmasından sonraki ilk günlerde göğüs BT taramasının normal olabileceğini bilmek önemlidir[13]. Tersine, semptomları olmayanlarda BT'de COVID-19'a bağlı akciğer değişiklikleri izlenebilir ve genellikle tesadüfen görüntülenir.

COVID-19 seyri sırasında karakteristik BT özellikleri gösterir, bu nedenle BT incelemeleri hastalığın seyrini izlemeye ve zamanında tedavi sağlamaya yardımcı olabilir. COVID-19'un ayırt edici özelliği, subplevral alanlarda ve bronkovasküler demetler boyunca ağırlıklı olarak periferik bir dağılımla yoğun, konsolidatif lezyonlar halinde birleşebilen yamalı buzlu cam opasitelerinin (BCO) bilateral varlığıdır[19,20]. Hastalık ilerledikçe, lezyonların sayısı hızla artabilir ve merkezi alan-

lara uzanabilir[21]. Hastalığın iyileşmesi sırasında, lezyonlar iki haftalık bir süre içinde kademeli olarak geriler ve bu sırada fibrotik değişikliklerin oluşmasına yol açabilir[22]. BCO'leri ve konsolidasyonlara ek olarak, COVID-19 pnömonisinde, interstisyel kalınlaşma, kaldırım taşı görünümü, halo işareti, ters halo işareti ve hava yolu ile vasküler değişiklikler gibi başka birçok BT bulgusu görülebilir. Bu bulgular ve dağılım paternleri COVID-19 pnömonisini diğer pnömoni türlerinden ayırt etmeye yardımcı olabilir[23].

Buzlu cam opasitesi (BCO)

BCO'leri altta yatan vasküler veya bronşiyal sınırları örtmeyen puslu akciğer opasiteleri olarak tanımlanan spesifik olmayan bulgular olup kısmi hava boşluğu dolgusu veya interstisyel kalınlaşma ile ilgili olduğu varsayılmaktadır (Şekil 1)[15]. COVID-19'daki baskın BT paterni, konsolidasyonlarla ilişkili bilateral BCO'leridir, ancak bulgular hastadan hastaya veya hastalığın evresine göre farklı olabilir[19,20]. BCO'lerinin izole olarak %50, konsolidasyon ile birlikte %30-40 ve vakaların toplamında %50-95 oranında görüldüğü bildirilmiştir[24,25,26].



Şekil 1. 75 yaşında erkek COVID-19 hastasında, sağ akciğerde daha belirgin olan buzlu cam opasiteleri konsolidasyon (mavi ok) ile hava bronkogramı (beyaz ok) bulguları izlenmektedir.

Konsolidasyon

Konsolidasyonlar, alveolar hava boşluklarının patolojik sıvılar veya hücreler ile tamamen yer değiştirmesinden kaynaklanır, bu nedenle altta yatan damarları ve bronş duvarlarını gizleyen parankimal yoğunlukta bir artışa yol açar (Şekil 1)[15]. Konsolidasyonlar vakaların % 20-63'ünde bildirilmiş olup subplevral veya peri-bronkovasküler dağılım ile multifokal, düzensiz veya segmental olabilir[27,28].

Konsolidasyonlar, hastalığın başlangıcından sonraki iki hafta içinde hastalığın ilerlemesi ile birlikte ortaya çıkmakta ve sıklıkla BCO'lerine eşlik etmektedir[29].

Retiküler opasite

Retiküler patern, interlobüler ve intralobüler septal kalınlaşmayla ilişkili karmaşık bir doğrusal opasiteler ağından oluşur ve lenfosit infiltrasyonu

nedeniyle meydana gelir[15,30,31]. COVID-19'da BCO ve konsolidasyondan sonra üçüncü en yaygın bulgu olup görülme sıklığı %27'dir[27,29,32]. Hastalığın seyri boyunca görülme sıklığı artar[29].

Kaldırım taşı (Crazy Paving) görünümü

Düzensiz parke taşları görünümü veren üst üste binmiş interlobüler septal kalınlaşmaya sahip BCO'lerinin varlığı olarak tanımlanır ve intersitysel yapıların inflamasyonu ile birleşen alveolar ödem ile ilişkili olabilir[15]. COVID-19'da bu bulgu, tek başına BCO'lerinden ve konsolidasyonlardan daha az sıklıkta görülür[22]. COVID-19 hastalarının % 5-36'sında bildirilmiş olup BCO'leri ve konsolidasyonlarla ilişkili olduğunda progresyonun bir işareti veya hastalığın en yüksek evresi olarak düşünülebilir[28].

Hava Bronkogramı

Havayla dolu bronşların oldukça zayıflatılmış bir parankimal arka planda görülebildiği hava bronkogramları, COVID-19'dan etkilenen hasta serilerinde kaydedilmiştir (Şekil 1)[15,32]. Bununla birlikte, bazı otopsi çalışmalarında bronşların aslında jelatinimsi mukus tıkaçları ile doldurulduğunu ve bu nedenle bronşların hava ile dolu olmaması ve hafif bronşiyal dilatasyon ile ilişkili bulunması nedeniyle "hava bronkogramı" terimi yerine "bronşiolektazi"nin daha uygun bir terim olabileceği belirtilmektedir[33]. Ayrıca mukusun yüksek viskozitesinin bronşiyolar hasara yol açabileceğini ve bu nedenle COVID-19 hastalarında bronşiolektaziye ve karakteristik kuru öksürüğe neden olabileceği de aynı çalışmalarda vurgulan-

maktadır[23].

Havayolu değişiklikleri

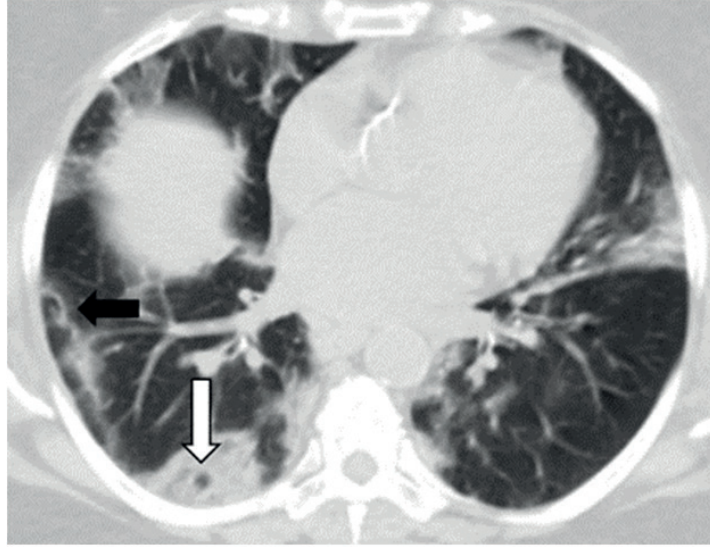
COVID-19 ile ilişkili olarak bildirilen hava yolu değişiklikleri bazı hastalarda bronşektazi ve vakaların % 10-20'sinde bronş duvarı kalınlaşmasıdır[5,27,28]. Varsayılan patolojik mekanizma bronşiyal obstrüksiyon ve bronşiyal duvarın enflamatuvar hasarıdır ve bunların her ikisi de bronşiyal duvar yapısının harabiyetine, fibrozis gelişimine ve bunun sonucunda bronşektaziye yol açar[15]. Kritik COVID-19 hastalarında bronş duvarı kalınlaşma yüzdesi önemli oranda daha yüksek bulunmuştur[28].

Plevral değişiklikler

COVID-19 hastalarında en sık görülen plevral değişiklik plevral efüzyon (% 5) değil, plevral kalınlaşmadır (%32)[29]. Plevral kalınlaşmanın varlığı otopsi bulguları ile doğrulanmaktadır[33]. Plevral efüzyon varlığının kötü prognostik faktör olduğu öne sürülmektedir[28,29].

Subplevral çizgiler

Subplevral çizgi, plevral yüzeye yakın bulunan yaklaşık 1-3 mm kalınlığında ince eğrisel opasitedir (Şekil 2). Subplevral bölgede bulunur ve plevral yüzeye paralel olarak dağılmıştır. COVID-19 vakalarının % 33'ünde görülen spesifik olmayan bir işarettir ancak dependan atelektazi, pulmoner ödem ve fibrozis gelişen patolojilerden de kaynaklanabilir[34]. Subplevral çizgiler, COVID-19'daki parankimal değişikliklerin ağırlıklı olarak periferik konumu ile ilişkili olabilir[35].



Şekil 2. 70 yaşında 4 gündür ateş şikâyeti bulunan kadın COVID-19 hastasında her iki akciğerde periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleri, hava kabarcığı işareti (beyaz ok) ve subpleval çizgiler (siyah ok) izlenmektedir.

Fibrozis

Proliferatif hastalığı olan hastalarda ve kronik pulmoner inflamasyondan iyileşen hastalarda hücresel bileşenlerin skar dokuları ile yer değiştirmesi nedeniyle fibrotik lezyonlar oluşabilir[36]. COVID-19'daki fibrozis genellikle interstisyel değişikliklerin oluşmaya başladığı 2-3. haftaya kadar görülmez[37]. Bazı çalışmalar, fibrozis varlığının ileri düzey COVID-19'u gösterdiğini ve bu durumun bronş deformasyonuna yol açabileceğini öne sürmüştür. Ancak genel kanı fibrozisin iyileşmeyi tasvir ettiği yönündedir[38,39].

Nodüller

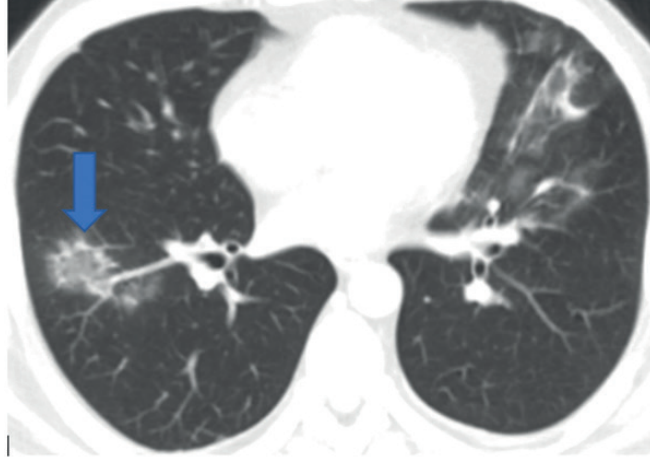
Bir pulmoner nodül çapı 3 cm'den küçük olan yuvarlak veya düzensiz parankimal opasite olarak tanımlanır; sıklıkla viral pnömoni varlığı ile ilişkilidir[15,39]. COVID-19 hastalarının % 3-13'ünde çok sayıda solid karakterde düzensiz konturlu nodül bulunmuştur ve bazen halo işareti ile birlikte görülmektedir[22,40].

Halo işareti

Halo işareti BCO'leri ile çevrili bir nodül veya kitledir[15]. Bu işaretin altında yatan patolojik mekanizma belirsizdir. Perilezyoner kanama, viral enfeksiyonlar ve organize pnömoninin olası bir işareti olması dışında halo işareti anjiyo-invaziv mantar enfeksiyonları veya hipervasküler metastazlarla da ilişkilendirilmiştir[41,42].

Ters halo işareti

Üst üste binmiş yuvarlak bir BCO ile halka benzeri bir konsolidasyon alanının varlığı ters halo işareti olarak tanımlanır (Şekil 3)[15]. Bu işaret COVID-19 ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Düşük yoğunluklu bir çekirdeğe sahip iyileşen bir lezyonla veya önceden var olan bir BCO çevresinde gelişen yeni bir lezyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir[43,44]. Daha önce, kriptojenik organize pnömoni ve diğer pulmoner enfeksiyonlarla ilişkili olarak tarif edilmiştir[45,46].



Şekil 3. 42 yaşında erkek COVID-19 hastasında sağ akciğer alt lob superior segmentinde ters halo işareti bulgusu (mavi ok) izlenmektedir.

Vasküler değişiklikler

Pulmoner damarların dilatasyonu kapiller duvarda hasar ve ödemle sonuçlanan proinflama-

tuvar faktörlerden kaynaklanabilir (Şekil 4). Hastalık başlangıcında 1-7 gün gibi kısa bir zaman diliminde görülebilir[38].



Şekil 4. 41 yaşında halsizlik ve kuru öksürük şikayetleri bulunan erkek COVID-19 hastasında sağ akciğer alt lobda periferik yerleşimli çevresinde buzlu cam opasitesi bulunan vasküler belirginleşme bulgusu izlenmektedir.

Kavitasyon ve hava kabarcığı işareti

COVID-19 hastalarında kavitasyon oldukça nadirdir[47]. Bronşiyolektaziyle ilişkili küçük hava içeren alan olarak tanımlanan hava kabarcığı işareti de sık olmamakla birlikte COVID-19 hastalarında görülebilmektedir (Şekil 2)[48].

Lenfadenopati

Mediastinal lenf nodunun kısa eksen çapı 1 cm'den fazla olduğunda lenfadenopati olarak tanımlanır[15]. Bu bulgu, COVID-19 hastalarının % 4-8'inde bildirilmiştir ve ciddi pnömoni COVID-19 hastaları için önemli bir risk faktörü ol-

duğu düşünölmektedir[27-29]. Bununla birlikte, lenfadenopatiler plevral efüzyon ve küçük akciğer nodülleri ile birlikte bulunduğunda bakteriyel süperinfeksiyondan şüphelenilmelidir[25,49,50].

Perikardiyal Efüzyon

COVID-19 hastalarının yaklaşık % 5'inde perikardiyal efüzyon bildirilmiştir ve şiddetli inflamasyonun varlığıyla ilişkili olduğu varsayılmaktadır[27,28].

Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), klinik uygulamada en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir ve birden fazla organın radyasyon kullanmadan yatak başında sistematik ve hızlı bir şekilde incelenmesini sağlar. Genel kanı USG'nin akciğer lezyonlarını tespit edemediği yönündedir. Ancak USG ile pek çok akciğer patolojisi görüntülenebilmektedir. COVID-19 da akciğer ultrasonunun temel belirtileri A çizgileri, B çizgileri, subplevral konsolidasyon ve akciğer kayma işareti olarak tanımlanabilir[29]. COVID-19 ile enfekte vakalarda, pulmoner lezyonların ağırlıklı olarak akciğerin periferik bölgelerinde ve her iki akciğerin subplevral bölgelerinde ortaya çıkması sonografik görüntülemeyi kolaylaştırmaktadır[51]. Ancak derin yerleşimli akciğer lezyonları USG ile tespit edilemez ve USG'nin pnömoninin ayırıcı tanısında kullanılması zordur. Hafif vakaların teşhisinde USG tavsiye edilmez. Pulmoner ve kardiyak değerlendirmede, özellikle hareket ettirilmemesi gereken ve BT incelemesinin imkânsız olduğu kritik hastalarda ek bir yöntem olarak kullanılabilir[52].

USG kritik hastalığı olan hastaların incelenmesinde ve özellikle hemodinamik tedavi olmak üzere tedavilerin yönünün belirlenmesinde özellikle önemlidir. Anatomik görüntüleme çok fonksiyonel görüntülemede faydalıdır ve uygulamaları aşağıdaki gibi özetlenebilir[39,40].

İlk olarak, hastalığın hızlı değerlendirilmesinde bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. B çizgilerinin sayısındaki ve konsolidasyon ala-

nındaki bir artış, akciğer hastalığının ilerlemesini gösterebilir[41].

İkinci olarak, ciddi ve kritik vakalarda solunum desteği gereklidir, ancak noninvaziv ventilasyondan invazif mekanik ventilasyona geçiş için zaman noktası önemli bir konudur[42]. Progresif diffüz B-çizgisini gösteren akciğer USG'si ve önemli ölçüde artmış diyafram aktivitesi, ciddi akciğer hasarının bir göstergesi olabilir. Mekanik ventilasyon oksijenasyonu iyileştiremediğinde, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) bir tedavi seçeneği olabilir. USG, ECMO sürecinde görsel yönetim sağlar[46].

Üçüncüsü, kalp USG'si dolaşım fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir. COVID-19 kritik hastalarda en sık bildirilen komplikasyon akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)dur, bunu akut kalp hasarı ve ikincil enfeksiyon izlemektedir[31]. Ayrıca hızlı bir şekilde hemodinamiği değerlendirilir ve tedaviye rehberlik edebilecek segmental duvar hareket anormallikleri, strese bağlı kardiyomiyopati veya akut sağ kalp disfonksiyonu olup olmadığını belirleyebilir[53,54].

Son olarak, ciddi ve kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarının yaklaşık % 20'sinde koagülasyon anormallikleri bildirilmiştir[31,47]. Durumdaki ani kötüleşme, sıklıkla D-dimer'de dramatik bir yükselme ile birlikte hiperkoagülasyon durumunu düşündürür[55]. Üç günden fazla yatakta kalan hastalar için asimetrik ağrı veya şişme alt ekstremitelerde derin ven trombozu (DVT) riskini gösterebilir. Santral venöz kateterleri olan hastalar için, kateterize edilmiş uzuvların lokal şişmesi, üst ekstremitelerde DVT riskini gösterebilir. Tüm bu durumlarda Renkli Doppler USG ile vasküler yapılar değerlendirilebilir[45]. Bu şekilde emboli riski yüksek olan hastalara etkili ve zamanında müdahaleler sağlanabilir[12].

Ayırıcı tanı

COVID-19 tanısı için BT'nin yüksek duyarlılık (% 97) ancak zayıf özgüllük (% 25) göstermesinin nedeni çoğunlukla COVID-19'un CT görün-

münün influenza virüsleri, parainfluenza virüsü, adenovirüs, respiratuar sinsityal virüs başta olmak üzere diğer viral pnömonilerin bulguları ile örtüşmesidir[56-58]. COVID-19'a benzer şekilde, viral pnömonilerin çoğu akciğerlerin posterior ve periferik kısımlarında baskın dağılım göstererek birden fazla akciğer lobunu etkilemektedir. Ancak ayırıcı tanıda faydalı olabilecek bazı bulgular vardır. Respiratuar sinsityal virüsünün neden olduğu pnömoninin temel özelliği, akciğerlerde genellikle asimetric olarak dağılmış küçük sentrilobüler nodüller ve konsolidasyon alanlarıdır. Göğüs BT'sinde adenovirüs pnömonisi, düzensiz konsolidasyonlu bilateral multifokal BCO'leri gösterir ve lobar veya segmental dağılım gösterebilir. Parainfluenza virüsü pnömonisinde, bronşiyal duvar kalınlaşmasına sahip sentrilobüler nodüllerin varlığı, diğer viral pnömonilerden ayırmasına yardımcı olabilir[21]. COVID-19'un radyolojik görünümü, diğer iki koronavirüs, SARS ve MERS ile ilişkili pnömoniden çok farklı değildir, muhtemelen bunun nedeni, aynı koronaviridae ailesine ait olduklarından, alta yatan benzer patolojik özellikleri olmalıdır. Bununla birlikte, bildirilen SARS vakalarından farklı olarak, COVID-19 pnömonisi, çok odaklı bir dağılım eğilimi ve üst loblarda BCO'lerinin periferik dağılımı ve alt loblarda baziller veya subplevral bir tercih göstermektedir. Dahası, konsolidasyon sıklığı ve şiddet skoru da SARS'tan çok daha düşüktür, bu da COVID-19 pnömonisinin SARS'tan daha düşük ölüm oranlarını açıklayabilir. COVID-19 pnömonisinin üst loblarda daha periferik bir dağılım göstermesi MERS ile ayırımında kullanılabilir[59]. COVID-19 pnömonisinin aksine SARS ve MERS pnömonileri genellikle tek odakla seyretmektedir ve literatürde halo veya ters halo işaretlerine atıfta bulunulmamıştır[60]. Dahası, COVID-19'dan farklı olarak, lenfadenopati, plevral efüzyon ve nodül bulguları ile ne SARS ne de MERS'in ilişkisi gösterilememiştir[59].

COVID-19 BT özellikleri, pulmoner ödem, pulmoner hemoraji, bronşiyolitisi obliterans, kronik obstrüktif pulmoner hastalık ve ilaca bağlı akci-

ğer hastalığı gibi diğer pulmoner patolojiler ile de bazı benzerlikler göstermektedir[58]. Pulmoner ödemde, göğüs BT'sinde, konjestif kalp yetmezliğini gösteren, genellikle pürüzsüz interlobüler septal kalınlaşma, plevral efüzyon ve kardiyomegali ile ilişkili merkezi dağılıma sahip BCO'leri görüntülenir. Yaygın pulmoner kanamada, BT genellikle konsolidasyonlar veya kötü tanımlanmış sentrilobüler opasitelerle ilişkili olarak yamalı veya yaygın BCO'leri gösterir[61]. Bronşiyolitide hava hapsi, temel BT özelliğidir ve bronşiyal duvar kalınlaşması, bronşektazi ve santrilobüler opasiteler görülebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akciğer amfizemine ek olarak bronşiyal duvar kalınlaşması da görülebilir. İlaça bağlı akciğer hastalıkları çok çeşitlidir ve respiratuar distres sendromundan pulmoner fibroza kadar değişen çeşitli akciğer sunumlarını gösterebilir. Örneğin, metotreksata bağlı akciğer hastalığındaki en yaygın göğüs BT özellikleri, diffüz parankimal opasifikasyon, retiküler opasiteler ve spesifik olmayan interstisyel pnömoni paterni ile sentrilobüler nodüllerdir[58].

Birçok akciğer patolojisi ile benzer klinik ve radyolojik özellikler gösterebilmesi nedeni ile COVID-19'un hem klinik hem de görüntüleme fark yaratan bulgularının bilinmesi ayırıcı tanının yanı sıra hastalığın şiddetini belirlemek ve prognozunu öngörmek için zorunluluk haline gelmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak radyolojik görüntüleme, COVID-19 hastalarının bakımında destekleyici bir rol oynar. Görüntüleme bulguları oldukça çeşitlidir ve hastalığın evresine bağlı olarak görülme sıklık ve dağılımları değişmektedir. COVID-19 pnömonisinin görüntülemesini konu alan kapsamlı çalışmalar COVID-19 enfeksiyonunun tanı ve tedavisinde diğer görüntüleme yöntemlerinin de kullanılabilmesine karşın BT'nin önemini vurgulamaktadır. COVID-19 pnömonisi, BT taramalarında çoğunlukla akciğer alt loblarının periferik kısımlarında dağılım gösteren bilateral BCO'leri,

sıklıkla eşlik eden konsolidasyonlar ile seyretmektedir[56,58]. Yine de, bu bulgular spesifik olmadığı ve viral pnömoninin diğer nedenleri ile önemli ölçüde örtüştüğü için, tanı testleri negatif olan hastalarda alternatif tanılarının dikkate alınması gerekir. Pulmoner manyetik rezonans görüntülemesi (MRG); tipik olarak şüpheli alt solunum yolu enfeksiyonlarının araştırılmasında birinci basamak modaliteler arasında düşünülmesi de, iyonizan radyasyona aşırı veya tekrarlayan maruziyetten kaçınılması gereken hasta grupları için geçerli bir alternatif olabilir.

Klinisyenler ve radyologlar, çeşitli nedenlerden ötürü COVID-19 hastalarında BT bulgularına aşına olmalıdır çünkü başka endikasyonlar için yapılan görüntülemelerde de hastalığa rastlanabilir[62,63].

Akılda kalması gerekenler

- Göğüs radyografisi erken evre COVID-19 enfeksiyonunda sıklıkla herhangi bir anormallik göstermez.
- COVID-19 için BT'nin duyarlılığı %60-98 arasındadır. Bu oran RT-PCR (% 60-70) ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir ancak özgüllüğü (%25-53) düşüktür.
- Bilgisayarlı tomografi, hastalığın erken bulgularının yanı sıra göğüs radyografisinde belirsiz olmayabilecek değişiklikleri tespit etmede hassastır.
- COVID-19'un ayırt edici özelliği, subplevral alanlarda ve bronkovasküler demetler boyunca ağırlıklı olarak periferik dağılım gösteren, konsolidatif lezyonlar halinde birleşebilen yamalı buzlu cam opasitelerinin bilateral varlığıdır.
- COVID-19'da pulmoner lezyonların ağırlıklı olarak akciğerin subplevral bölgelerinde ortaya çıkması sonografik görüntülemeyi kolaylaştırmaktadır.
- Göğüs BT'sinde adenovirüs pnömonisi, düzensiz konsolidasyonlu bilateral multifokal BCO'lar gösterir ve lobar veya segmental dağılım gösterebilir.

- Parainfluenza virüsü pnömonisinde, bronşiyal duvar kalınlaşmasına sahip sentrilobüler nodüllerin varlığı, diğer viral pnömonilerden ayırımına yardımcı olabilir.

KAYNAKÇA

1. World Health Organization. Coronavirus. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1. Accessed June 6, 2020.
2. 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. *New England Journal of Medicine* 2020;382:2081–90.
3. Akcay MS. Radiological Approaches to COVID-19 Pneumonia. *Turk J Med Sci*. 2020.
4. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020: 200343.
5. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020: 200432.
6. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020: 200642.
7. Simpson S, Kay fU, Abbara S, Bhalla S, Chung jH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152.
8. Erturk SM. CT of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Reference Standard Is Needed. *AJR Am J Roentgenol*. 2020: W1.
9. Dennie C, Hague C, Lim RS, Manos D, Memauri BF, Nguyen ET, et al. Canadian Society of Thoracic Radiology/Canadian Association of Radiologists Consensus Statement Regarding Chest Imaging in Suspected and Confirmed COVID-19. *Can Assoc Radiol j*. 2020:846537120924606. doi: 10.1177/0846537120924606.
10. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient management during the COVID-19 Pandemic: A multinational Consensus Statement from the fleischner Society. *Radiology*. 2020;296(1):172-80.
11. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Pers-

- pective from China. *Radiology*. 2020 [Epub ahead of print].
12. Jiang ZZ, He C, Wan DQ, Shen HL, Sun JL, Gan WN, et al. The Role of Imaging Techniques in Management of COVID-19 in China: From Diagnosis to Monitoring and Follow-Up. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. (2020);26, e924582-1.
 13. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, & Ke-tai LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200527>
 14. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Management of ground-glass opacities: should all pulmonary lesions with ground-glass opacity be surgically resected? *Transl Lung Cancer Res*. 2013;2(5):354–363. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2013.09.03>.
 15. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, & Remy J. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697–722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>.
 16. Gravell RJ, Theodoreson MD, Buonsenso D, Curtis J. Radiological manifestations of COVID-19: key points for the physician. *British Journal of Hospital Medicine*. 2020; 1-11.
 17. Radiology CSO. [Radiological diagnosis of new coronavirus infected pneumonitis: Expert recommendation from the Chinese Society of Radiology (First edition).] *Chin J Radiol*. 2020; 54: E001.
 18. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID19). *Eur Radiol*. 2020a. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06827-4>.
 19. 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) <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
 20. 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);382:1–9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>
 21. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. (2020) <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
 22. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID19) pneumonia. *Radiology*. (2020) <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
 23. Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Agostini A, Borgheresi A, Minorati D, et al. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. *La Radiologia Medica*. 2020;1.
 24. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020: 200343. doi: 10.1148/radiol.2020200343 [Epub ahead of print]
 25. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;200432. doi: 10.1148/radiol.2020200432 [Epub ahead of print]
 26. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-207. doi: 10.1148/radiol.2020200230
 27. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al. Chest CT findings in patients with corona virus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol*. (2020) <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000670>
 28. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol*. (2020) <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000672>
 29. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. (2020) [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
 30. Ajlan AM, Ahyad RA, Jamjoom LG, Alharthy A, & Madani TA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:782–787. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13021>
 31. 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;8:420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
 32. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia. *Radiology*. (2020) <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274>
 33. Liu Q, Shi Y, Cai J, Duan Y, Wang R, Zhang H, et al. A observational autopsy report of COVID-19. *J Forensic Med*. 2020;36:19–21
 34. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188–195. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>

35. Afolabi BI, Idowu BM, Onigbinde SO. Multimodality imaging of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial essay. *Polish Journal of Radiology*. 2020;85, e387.
36. 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;19:181–193. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>
37. 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. *The Lancet*. 2020;395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
38. Marotto D, Sarzi-Puttini P. What is the role of rheumatologists in the era of COVID-19? *Autoimmun Rev*. 2020;19:102539. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102539>
39. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology*. 2011;260:18–39. <https://doi.org/10.1148/radiol.11092149>
40. Li X, Zeng X, Liu B, Yu Y. COVID-19 infection presenting with CT halo sign. *Radiol Cardiothorac Imaging*. (2020) <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200026>
41. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology*. 1985;157:611–614. <https://doi.org/10.1148/radiology.157.3.3864189>
42. Pinto PS. The CT halo sign. *Radiology*. 2004;230:109–110. <https://doi.org/10.1148/radiol.2301020649>
43. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*. (2020) <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200330>
44. Xu R, Du M, Li L, Zhen Z, Wang H, & Hu X. CT imaging of one extended family cluster of coronavirus disease 2019 (COVID-19) including adolescent patients and “silent infection”. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10:800–804. <https://doi.org/10.21037/qims.2020.02.13>
45. Zompatori M, Poletti V, Battista G, Diegoli M. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP), presenting as a ring-shaped opacity at HRCT (the atoll sign). *A case report. Radiol Med*. 1999;97:308–310
46. Gasparetto EL, Escuissato DL, Davaus T, de Cerqueira EMF, Soares Souza Jr A, Marchiori E, et al. Reversed halo sign in pulmonary paracoccidioidomycosis. *Am J Roentgenol*. 2005;184:1932–1934. <https://doi.org/10.2214/ajr.184.6.01841932>
47. 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: 4381–4389.
48. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology* 2020; 200843. DOI: 10.1148/radiol.2020200843.
49. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RTPCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. (2020) <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
50. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, & Ke-tai LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology*. (2020) <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200527>
51. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, & Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology*. (2020) <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>
52. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, Lee N, Yuen EH, Wu A, et al. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease1. *Radiology*. 2003; 228:395–400. <https://doi.org/10.1148/radiol.2283030541>
53. 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;18:844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
54. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. (2020) <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
55. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McCloud T, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID19: report of the national institute for public health of the netherlands. *Radiology*. (2020) <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>
56. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. (2020) <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>
57. Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol*. (2020) <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>

58. Dai WC, Zhang HW, Yu J, Xu HJ, Chen H, Luo S, P et al. CT imaging and diferential diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J*. 2020;71:195–200. <https://doi.org/10.1177/0846537120913033>
59. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, & Myers L. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): lessons from severe acute respiratory syndrome and middle east respiratory syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. (2020) <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>
60. Paul NS, Roberts H, Butany J, Chung T, Gold W, Mehta S, et al. Radiologic pattern of disease in patients with severe acute respiratory syndrome: the toronto experience. *RadioGraphics*. 2004;24:553–563. <https://doi.org/10.1148/rg.242035193>
61. Saba L, Sverzellati N. Is COVID evolution due to occurrence of pulmonary vascular thrombosis? *J Thorac Imaging*. (2020) <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000530>
62. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38:337–342
63. Ng MY, Lee EY, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2:e200034. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200034>

COVID-19 VE EKSTRAPULMONER RADYOLOJİK BULGULAR

Alper KARACAN¹
Mehmet Halil ÖZTÜRK²

GİRİŞ

SARS-CoV-2 virüsünün bugüne kadar insan yaşamı, sağlık sistemleri ve ekonomiler üzerinde yıkıcı etkileri oldu. SARS-CoV-2, Ocak 2021 itibarıyla 95 milyondan fazla insanı enfekte eden ve dünya çapında 2 milyondan fazla ölümle sonuçlanan bir beta-koronavirüstür.

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığı tipik olarak halsizlik, ateş, öksürük ve boğaz ağrısı gibi semptomlarla kendini gösterir ve pnömoni, bronşit ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'na ilerleyebilir. COVID-19'un solunum yayılımı literatürde iyi bir şekilde belgelenmiş olsa da kısa sürede artan vaka sayısı ile birlikte virüsün sadece akciğerle sınırlı olmadığı da gösterilmiştir[1].

COVID-19'un ekstrapulmoner tutulumunu konu alan çok sayıda araştırma bulunmakta ve bu tutulumlardan bazılarının hastalık prognozunu ciddi şekilde etkileyebileceği kabul edilmekte-

dir. COVID-19'un solunum sistemi tutulumu detaylı bir şekilde belgelenmiş olsa da, pek çok vaka raporu virüsün sadece akciğerle sınırlı olmadığını göstermiştir[2].

SARS-CoV-2'nin insanlarda hücresel erişim sağlamak için hücre reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'yi kullandığı düşünülmektedir[3]. ACE2 reseptörü; akciğerlerde, böbreklerde, testislerde, gastrointestinal sistemde (GIS), karaciğerde, vasküler endotelial hücrelerde ve arteriyel düz kas hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir[4]. Bu nedenle, ACE2 reseptörlerinin yüksek ekspresyonuna sahip tüm bu organlar ve sistemler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için hedef olarak kabul edilebilir[5].

Bu bölümün amacı, bu hastaların yönetimini ve prognozunu iyileştirmek için COVID-19'un ekstrapulmoner belirtileri ve komplikasyonlarının radyolojik görüntülemesi hakkındaki güncel literatüre genel bir bakış sağlamaktır.

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü, alperkaracan@sakarya.edu.tr

² Profesör Doktor, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü, ozturkmh@gmail.com

Genitoüriner Sistem (GÜS) Tutulumu

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda, özellikle ağır seyreden vakalarda böbrekler en sık etkilenen akciğer dışı organlardan biridir[6-8]. COVID-19 hastalığına bağlı böbrek fonksiyon bozukluğunun etiyojisi muhtemelen çok faktörlüdür[9].

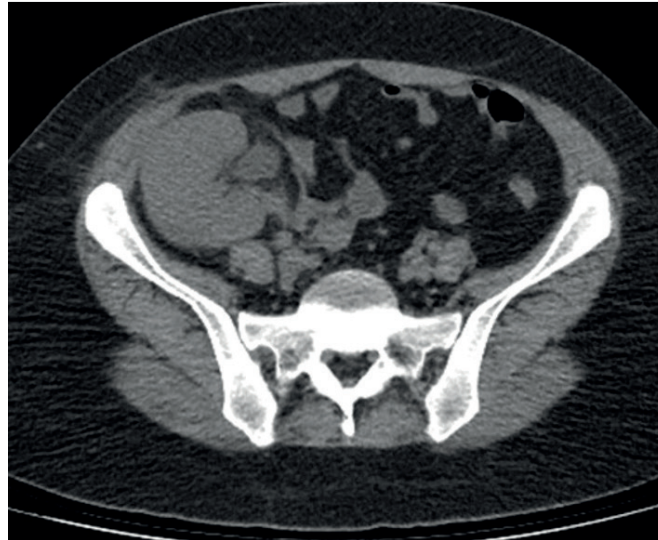
SARS-CoV-2 virüsü böbrek dokusu üzerinde doğrudan sitopatik etkili olabilir veya diğer viral hastalıklarda gözleendiği gibi sistemik enflamatuvar yanıt sendromu, sitokin salınımı ve sepsis aracılığı ile hasar oluşturabilir. Renal hücre hasarı tübüler atrofi, renal interstisyel fibroz ve akut böbrek hasarı (ABH)'na neden olabilir ki, bu da artmış mortalite ve morbidite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir[10].

COVID-19 salgınından etkilenen hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, akut böbrek hasarının esas olarak tübüler hasar, artan serum kreatinin ve üre nitrojen konsantrasyonları ile karakterize olduğunu göstermiştir[11,12]. Tübüler hasarın ciddiyeti de şiddetli COVID-19 hastalarında daha

az etkilenen hastalara göre daha yüksektir. COVID-19'un neden olduğu ABH'ı ile ilgili genel bilgiler:

- SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda kesin ABH insidansı bilinmemektedir; ancak, ABH'nın hafif COVID-19 hastalığı olanlara göre, kritik hastalarda daha yaygın olduğu aşikardır.
- ABH çoklu organ işlev bozukluğunun erken bir işareti olarak düşünülmelidir.
- Daha önceden kronik böbrek hastalığı öyküsü olan COVID-19 hastalarında ABH gelişme olasılığı daha yüksektir.

ABH gelişen hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme bulguları, normal böbrek ile karşılaştırıldığında daha düşük BT atenüasyon değerleri ile karakterize böbrek parankiminin iltihabı ve ödemi içerir (Şekil 1). Ayrıca infarkt ile uyumlu multiple kama şeklindeki parankim defektleri de görülebilir[13,14]. Renal ultrasonografide (USG) parankimal ekojenite artışı, korteks-medulla ayırımında kayıp ve toplayıcı sistem duvarında kalınlaşma görülebilir.



Şekil 1. COVID-19 tanılı 39 yaşında kadın hastanın kontrastsız batın BT görüntüsünde transplante böbrekte boyut artışı ve perirenal yağlı dokuda enflamasyon ile uyumlu dansite artışı izlenmektedir.

Renkli Doppler USG incelemede resistif indeks (RI) değerinde anlamlı yükselme (0.9 üzeri) tübüler hasarı gösterir. Ancak böbrek nakil hastalarında rejeksiyona bağlı benzer değişiklikler görülebilir. Bu durumda klinik bulgular ayırıcı tanıya izin vermiyorsa renal biyopsi gerekir[15-17].

ACE2 testis hücrelerinde üretildiği için fertilitede kritik rol oynamaktadır. Virüsün neden olduğu potansiyel testis hasarına bağlı hastalığın geç komplikasyonları arasında infertilite görülebilir. Ayrıca virüs kaynaklı orşit de görülebilir[18].

Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

COVID-19 hastalığında kardiyak tutulum, miyokardiyumun doğrudan invazyonuna bağlı olabilir. Ancak hiperinflamatuvar bir duruma sekonder de olabilir ki, bu durum aterosklerotik plakların yırtılmaya yatkın hale gelmesi ile sonuçlanır. Sonuç olarak, endotel disfonksiyonu ve prokoagülan aktivitenin artması tromboembolizm riskini artırır. Ayrıca, hastanede yatan COVID-19 hastalarının %40'unda kardiyovasküler hastalık vardır ve bu durum COVID-19 tutulumuna bağlı olarak daha da kötüleşebilir[19,20].

Miyokardit SARS-Cov-2 enfeksiyonunun önemli komplikasyonları arasında yer almaktadır ve COVID-19 ile ilişkili ölümlerin %7'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir[21].

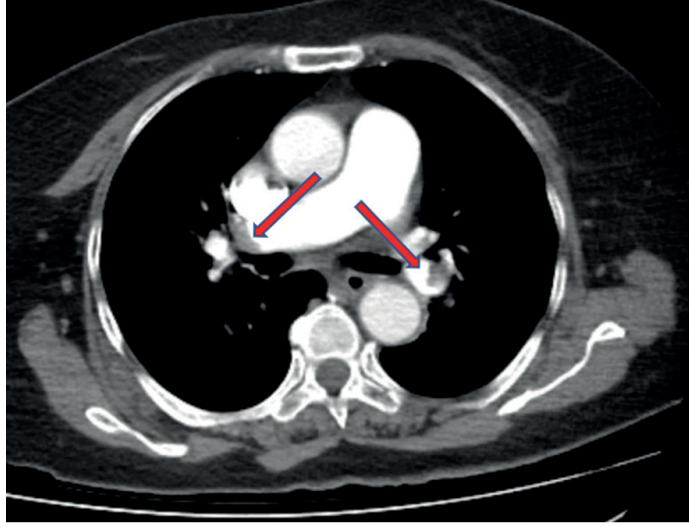
COVID-19 ile enfekte hastaların ekokardiyografisinde; hastaların yarısında ventriküler anormallikler göstermekte olup çoğunlukla ventriküler disfonksiyon paternleri, miyokardiyal enfarktüs ve miyokardit bulguları gözlenmektedir[22]. Sağ ventrikül anormallikleri, hastalığı daha şiddetli geçirenlerde yaygın olarak görülmektedir[21]. Diğer bulgular, perikardiyal efüzyonlu veya efüzyonsuz global veya bölgesel

miyokardiyal sistolik disfonksiyondur[19,20]. Bu hastalarda görülen sağ ventrikül anormallikleri, subklinik veya klinik tromboembolizmin dahil olduğu ciddi solunum hastalığını da yansıtır[22].

BT koroner anjiyografi tüm bu durumlarda koroner arter hastalığını dışlamaya yardımcı olabilir. Ayrıca nonobstrüktif koroner arterli miyokard enfarktüsü, kardiyomiyopati ve akut miyokardit patolojilerini ayırt etmek için de kullanılır[22]. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), akut miyokardit tanısında ideal bir görüntüleme yöntemidir. COVID-19 hastalığını geçiren ve kardiyak MRG yapılanlarda %78 oranında kardiyak tutulum görülürken %60 gibi yüksek bir oranda devam eden miyokardiyal enflamasyon saptanmıştır[23]. Bu hastalardaki görüntüleme bulguları anormal T1 ve T2 sinyali ile miyokardiyal enflamasyona bağlı bölgesel hasarı gösteren geç kontrast tutulumudur. Miyokardiyal ödeme ilişkili yüksek T2 sinyalinin çoğunluğu interventriküler septumda, anterior ve anteriorolateral duvarda görülmektedir[24].

Periferik Vasküler Sistem Tutulumu

COVID-19 enfeksiyonunda vasküler etkilenme kardiyovasküler sistemle sınırlı olmayabilir. Bu hastalık, geçici bir hiperkoagülasyon durumuna neden olabilir ve uygun medikasyon yapılmaması halinde bu durum derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi vasküler tromboembolik olayların gelişimiyle sonuçlanır (Şekil 2) [25-27]. COVID-19 ile ilişkili hiperkoagülopatinin kesin patogenezi belirsiz olsa da, COVID-19 hastalarında yüksek D-dimer seviyeleri ve pıhtılaşma anormallikleri bildirilmiş olup kötü bir klinik seyir ve daha yüksek ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir[28-31].



Şekil 2. COVID-19 tanılı 52 yaşında erkek hastanın pulmoner BT anjiyografi görüntüsünde her iki pulmoner arter distal kesiminde trombüs materyalleri (pulmoner emboli) izlenmektedir.

Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulumu

GİS semptomları COVID-19'da yaygındır ve hastaların %26'sına kadar mevcut olabilir. GİS semptomları genellikle pulmoner semptomlardan 1-2 gün sonra ortaya çıkar. COVID-19 hastalarında görülen GİS semptom sıklıkları; iştahsızlık (%26,8), bulantı ve kusma (%10,2), ishal (%12,5), ve karın ağrısı (%9,2) olarak bildirilmektedir[32,33]. GİS semptomları bazen hastalığın erken döneminde ortaya çıkabilir ve COVID-19'un diğer klasik semptomlarından önce de görülebilir[34].

COVID-19 hastalarında bağırsak patolojilerinin kesitsel görüntüleme bulgularının spektrumu; inflamasyondan, iskemi ve nekroza kadar değişir. Görüntüleme bulguları; bağırsak duvarı kalınlaşması, bağırsak duvarında kontrast tutulumu değişikliği, ileus, pnömatozis intestinalis ve portal venöz sistemde gaz şeklinde sıralanabilir. Kritik hastalarda, diarenin göstergesi olarak sıvı

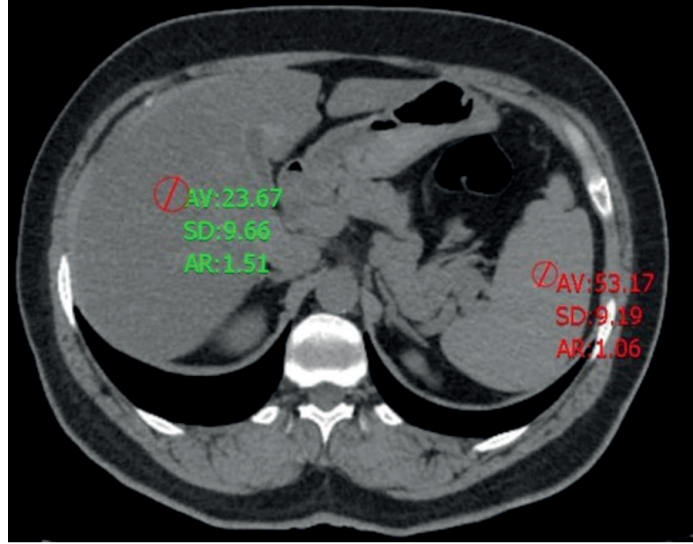
dolu kolon ve kolestaz bulguları yaygın olarak izlenmektedir[32,35-37].

Hepatobiliyer Sistem Tutulumu

COVID-19'da karaciğer, safra kesesi, pankreas ve dalakta da tutulum görülmektedir. SARS-CoV-2 ile ilişkili karaciğer hasarında, hepatik steatoza bağlı USG tetkikinde artmış parankimal ekojenite ve BT tetkikinde azalmış parankimal dansite görülebilir (Şekil 3)[35].

Dalakta enfarktler oluşabilir ve bunlar BT'de kama şekilli düşük dansiteli alanlar olarak izlenebilir[38].

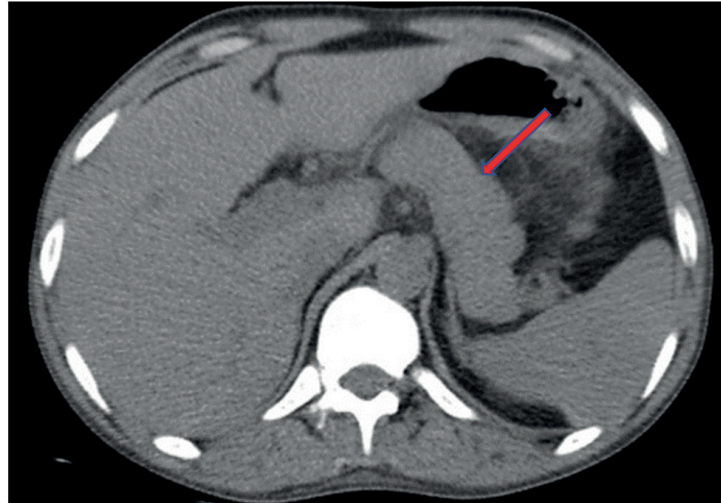
COVID-19 hastalarının safra kesesi ve yollarında oluşturduğu patolojiler; safra kesesinde distansiyon, kese duvarında kalınlaşma, intraluminal taş olmaksızın çamur oluşumu şeklinde sıralanabilir[39].



Şekil 3. COVID-19 tanılı 50 yaşında kadın hastanın kontrastsız batın BT görüntüsünde karaciğer parankim dansitesinin steatoz ile uyumlu olarak belirgin azaldığı izlenmektedir. Hastanın COVID-19 dönemi öncesindeki USG tetkiklerinde karaciğer parankim ekojenitesi normal olarak raporlanmıştır.

Pankreas ile ilgili olarak safra yollarında taş olmaksızın pankreatiti gösterir şekilde pankreasta

hacim artışı görülebilir (Şekil 4)[40]. Bu bulguların varlığı USG veya BT ile kolayca saptanabilir.



Şekil 4. COVID-19 tanılı karın ağrısı şikayeti bulunan 30 yaşında erkek hastanın kontrastsız batın BT görüntüsünde pankreatit ile uyumlu olarak pankreasta hacim artışı ve çevre yağlı dokularda kirlenme izlenmektedir.

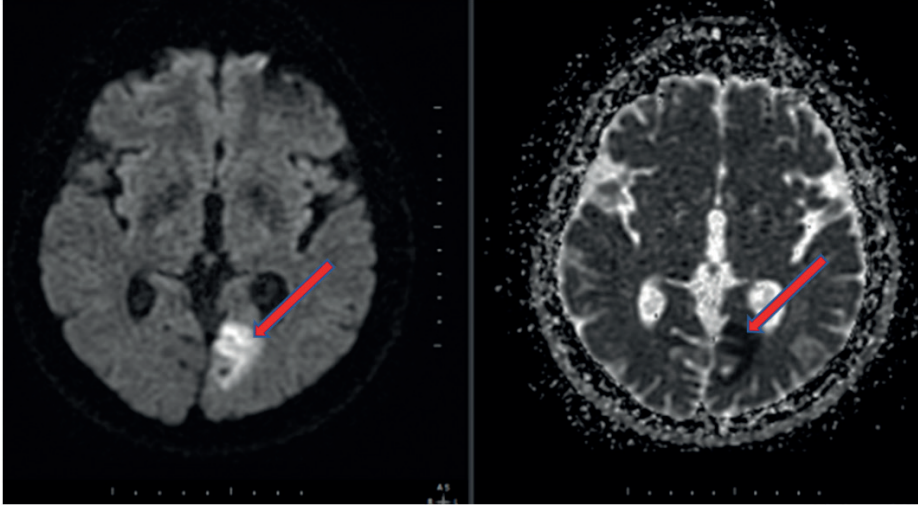
Sinir Sistemi Tutulumu

COVID-19'da hastaların yaklaşık dörtte birinde, bir çeşit nörolojik patoloji izlenmektedir[41]. Hastanede tedavi edilen hastalarda ise nörolojik komplikasyon oranı %6-36 arasında olup en sık ve ciddi olanı akut serebrovasküler hastalıklardır[42]. En yaygın görülen semptomlar; değişen zihinsel durum, iskemik inmeye bağlı fokal defisitler ve nöbetlerdir[43,44]. Diğer spesifik olmayan klinik belirtiler arasında; baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ve baş dönmesi yer almaktadır. COVID-19 hastalığının erken döneminde koku ve tat kaybı hastaların yaklaşık %15'inde görülmek-

tedir[45]. Nörolojik tutulumu olanların çoğunun, önceden var olan kardiyovasküler hastalık veya diyabet gibi en az 1 komorbid hastalığı bulunmaktadır[43].

COVID-19 hastalığına bağlı sinir sistemi görüntüleme bulguları şu şekilde kategorize edilebilir: serebrovasküler hastalık, ensefalit, diğer ensefalopatiler ve periferik sinir sistemi anormallikleri.

Serebrovasküler hastalık; büyük veya küçük damar iskemik enfarkt, venöz sinüs trombozuna bağlı hemorajik enfarkt olabileceği gibi özellikle jukstakortikal ve kallozal beyaz cevheri tutan mikrohemorajiler veya gross kanama şeklinde de olabilir (Şekil 5)[46].



Şekil 5. COVID-19 tanılı 63 yaşında erkek hastanın kranial MR tetkikinde (DAG ve ADC görüntüleri) sol oksipital lobda akut enfarkt alanı ile uyumlu difüzyon kısıtlanması izlenmektedir.

Ensefalit, difüzyon görüntüleme özelliğinden bağımsız olarak kortikal FLAIR sinyal anormalliği şeklinde tanı alır. Bazı yayınlar medial temporal lob tutulumunun daha sık olduğunu belirtse de bu konuda görüş birliği bulunmamaktadır[47,48]. Ensefalitte anormal leptomeningeal kontrastlanma olabilir ve bazen bu durum sadece postkontrast FLAIR sekansında görülebilir[49,50]. Ensefalite bağlı olarak substantia nigra, globus pallidus ve striatonigral yolak başta olmak üzere bazal ganglionlarda sinyal ve kontrastlanma farklılıkları

ile difüzyon anormallikleri de görülebilmektedir[44].

Supratentoryal beyaz cevherde simetrik ve multifokal hiperintens lezyonlar ve jukstakortikal beyaz cevherin kısmen korunduğu difüzyon kısıtlanması ile karakterize diffüz lökoensefalopati, COVID-19'da görülen bir diğer nörolojik tutulum şeklidir. Bazen lezyonlar hemorajik karakterde olabilir[46,48-50]. Muhtemelen hipoksiye bağlı gelişen bu bulgular, uzun süreli ventilatör desteği

alan kritik hastalarda görülür ve artmış mortalite ile ilişkilidir[51]. Bazı vaka raporlarında yer alan ve sitokin fırtınasından kaynaklandığı düşünülen akut nekrotizan ensefalopati de, nörolojik komplikasyonlar arasında bulunmaktadır. Bu tutulum şekli; talamus, medial temporal lob ve subinsular bölgede rim şeklinde kontrastlanabilen simetrik hemorajik lezyonlar ile karakterizedir[52]. Yaygın beyin sapı tutulumu da görülebilir[53]. COVID-19 hastalarında hipoksik-iskemik ensefalopati veya posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) ile benzer bulgularda bildirilmiştir[43,44].

Anosmi bulunan hastalarda, olfaktor bulbus ve gyrus rektusta anormal hiperintensite ve kontrastlanma görülebileceği gibi hastalığın erken döneminde görüntüleme tamamen normal de olabilir[54-57].

SARS-Cov-2 ilişkili Guillain-Barre sendromunda kaudal sinir köklerinde kontrastlanma görülebilir[58].

SONUÇ

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığı yeni bir hastalıktır ve patofizyolojisi ve klinik yansımaları hakkında bilgiler, gelişmeye ve güncellenmeye devam etmektedir. Solunum yolu etkilenen birincil sistemdir, ancak akciğer dışında kardiyovasküler, GIS, hepatobiliyer, GÜS ve sinir sistemi de COVID-19 ile ilişkili belirti ve bulgular gösterebilir. Hem klinisyenlerin hem de radyologların, bu hastalığın olası komplikasyonlarının erken tanınmasına ve uygun şekilde yönetilmesine yardımcı olabilmesi için akciğer dışı bulguların varlığını ve görüntüleme özelliklerini bilmesi oldukça önemlidir.

Akılda Kalması Gerekenler:

- SARS-CoV-2 yalnızca solunum sistemini değil, aynı zamanda GÜS, kardiyovasküler, GIS, hepatobiliyer ve nörolojik sistemler başta olmak üzere farklı birçok sistemi de olumsuz etkileyebilir.

- ACE2 reseptörlerinin yüksek ekspresyonuna sahip tüm organlar ve sistemler, SARS-CoV - 2 enfeksiyonu için hedef olarak kabul edilebilir.
- Bazı hastalarda prognozu, ekstrapulmoner tutulumun şekli ve derecesi belirler.
- Böbreklerde en sık akut tübüler hasar görülür. Tanıda renkli Doppler USG incelemesi kullanılmalıdır.
- Kardiyovasküler tutulumda myokardit ve hiperkoagülatif patolojiler ön plandadır.
- Sinir sistemi tutulumunda ensefalit olasılığı nedeniyle, MRG görüntüleme mutlaka FLAIR sekansı kullanılmalıdır.

KAYNAKÇA

1. AlSamman M, Caggiula A, Ganguli S, Misak M, & Pourmand A. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *The American journal of emergency medicine.* (2020).
2. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne, CD, & Zheng MH. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease?. *Journal of Medical Virology.* 2021;93(1), 323-335.
3. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne, CD, & Zheng MH. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease?. *Journal of Medical Virology.* 2021;93(1), 323-335.
4. 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), 270-273.
5. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiological reviews.* 2018;98(1), 505-553.
6. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200(3):282-289.
7. Wong HYF, La, HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology.* 2020; 296:E72-E78.
8. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191: 148-150.

9. Cavagna E, Muratore F, Ferrari F, et al. Pulmonary thromboembolism in COVID-19: venous thromboembolism or arterial thrombosis? *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2:e200289.
10. Laya BF, Cledera THC, Lim TRU, Baluyut JMP, Medina JMP, Pasia NV. Cross-sectional Imaging Manifestations of Extrapulmonary Involvement in COVID-19 Disease. *Journal of Computer Assisted Tomography*. (2020).
11. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH, et al. Extrapulmonary complications of COVID-19: a multisystem disease? *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.26294 [Epub ahead of print].
12. Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am*. 2019; 33(4):869-889.
13. Joob B, Wiwanitkit V. Novel Middle East respiratory syndrome and renal failure. *Ren Fail*. 2014;36(1):147.
14. Wang T, Hu M, Chen X, Fu Y, Lei C, Dong H, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *MedRxiv*. 2020.
15. Post A, den Deurwaarder ES, Bakker SJ, de Haas RJ, van Meurs M, Gansevoort RT, et al. Kidney infarction in patients with COVID-19. *Am J Kidney Dis*. 2020;76:431-435.
16. Taylor KJ, Marks WH. Use of Doppler imaging for evaluation of dysfunction in renal allografts. *AJR. American journal of roentgenology*. 1990;155(3), 536-537.
17. Tiggeler RG, Berden JH, Hoitsma AJ, Koene RA. Prevention of acute tubular necrosis in cadaveric kidney transplantation by the combined use of mannitol and moderate hydration. *Annals of surgery*. 1985;201(2), 246.
18. Kelcz F, Pozniak MA, Pirsch JD, Oberly TD. Pyramidal appearance and resistive index: insensitive and nonspecific sonographic indicators of renal transplant rejection. *AJR. American journal of roentgenology*. 1990;155(3), 531-535.
19. Fan C, Li K, Ding Y, Lu WL, Wang J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *MedRxiv*. 2020.
20. Agricola E, Beneduce A, Esposito A, Ingallina G, Palumbo D, Palmisano A, et al. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1792-1808.
21. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1666-1687.
22. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, & Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846-848.
23. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:949-958.
24. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;e203557.
25. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in recovered COVID-19 patients identified by magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020. Doi:10.1016/j.jcmg.2020.05.004. [Epub ahead of print].
26. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020 [Online ahead of print].
27. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han SI. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. 2020; 41: 1859.
28. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18: 1561-66.
29. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1514-16.
30. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost*. 2020;1 8(7): 1752-55.
31. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: A random association? *Eur Heart J*. 2020; 41: 1858.
32. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020; 95: 834-47
33. Aguila EJT, Cua IHY, Dumagpi JEL, Francisco CPD, Raymundo NTV, Sy-Janairo MLL, et al. COVID-19 and its effects on the digestive system and endoscopy practice. *JGH Open*. 2020;4:324-331.
34. Olson MC, Lubner MG, Menias CO, Mellnick VM, Mankowski Gettle L, Kim DH, et al. Venous thrombosis and hypercoagulability in the abdomen and pelvis: causes and imaging findings. *Radiographics*. 2020;40:875-894.
35. Song Y, Liu P, Shi X, Chu Y, Zhang J, Xia J, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. 2020.

36. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, & Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. *Clin Imaging*. 2020;66:35–41.
37. Hosoda T, Sakamoto M, Shimizu H, & Okabe N. SARS-CoV-2 enterocolitis with persisting to excrete the virus for approximately two weeks after recovering from diarrhea: a case report. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41: 753–754.
38. Bhayana R, Som A, Li MD, Carey DE, Anderson MA, Blake MA et al. Abdominal imaging findings in COVID-19: preliminary observations. *Radiology*. 2020;297:E207–E215.
39. Santos Leite Pessoa M, Franco Costa Lima C, Farias Pimentel AC. Multisystemic infarctions in COVID-19: focus on the spleen. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7:001747.
40. Ying M, Lu B, Pan J, Lu G, Zhou S, Wang D, et al. COVID-19 with acute cholecystitis: a case report. *BMC Infect Dis*. 2020;20:437.
41. Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, Pedersen UG, Karstensen JG, Novovic S, et al. Coronavirus disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: case report on three family members. *Pancreatol*. 2020;20:665–667.
42. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832.
43. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38:1549.e3–1549.e7.
44. Mahammedi A, Saba L, Vagal A, Leali M, Rossi A, Gaskill M, et al. Imaging in neurological disease of hospitalized COVID-19 patients: an Italian multi-center retrospective observational study. *Radiology*. 2020;201933.
45. Chougar L, Shor N, Weiss N, Galanaud D, Leclercq D, Mathon B, et al. Retrospective observational study of brain magnetic resonance imaging findings in patients with acute SARS-CoV-2 infection and neurological manifestations. *Radiology*. 2020;202422.
46. Lee Y, Min P, Lee S, & Kim S W. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci*. 2020;35:e174.
47. Radmanesh A, Raz E, Zan E, Derman A, & Kamnietzky M. Brain imaging use and findings in COVID-19: a single academic center experience in the epicenter of disease in the United States. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41: 1179–1183.
48. 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;94:55–58.
49. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, Ferré JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI findings in severe COVID-19: a retrospective observational study. *Radiology*. 2020;202222.
50. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382:2268–2270.
51. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, Kara S, Akinci C, Kaya D, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology*. 2020;297: E232–E235.
52. Agarwal S, Jain R, Dogra S, Krieger P, Lewis A, Nguyen V, et al. Cerebral microbleeds and leukoencephalopathy in critically ill patients with COVID-19. *Stroke*. 2020; 51:2649–265
53. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, & Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology*. 2020;296:E119–E120.
54. Dixon L, Varley J, Gontsarova A, Mallon D, Tona F, Muir D, et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020;7:e789.
55. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurol*. 2020;77:1028–1029.
56. Aragão MDFV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, Fonseca TM, & Valença MM. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41:1703–1706.
57. Galougahi MK, Ghorbani J, Bakhsayeshkaram M, Naeini AS, & Haseli S. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia: the first report. *Acad Radiol*. 2020;27:892–893.
58. 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;382:2574–2576.



COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Aysel TOÇOĞLU¹

GİRİŞ

Çin’de Aralık 2019 itibarıyla şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2’nin (SARS-CoV2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ortaya çıkmış ve kısa sürede tüm dünyaya yayılarak Mart 2020’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel bir salgın olarak nitelendirilmiştir. SARS-CoV2 enfeksiyonu hafif grip benzeri semptomlardan akut solunum sıkıntısı veya çoklu organ yetmezliğine kadar varan klinik tablolar şeklinde seyredebilir.

COVID-19 gibi yeni ortaya çıkan salgınlarda kısa sürede yeni tedavi rejimlerinin keşfi zor ve yüksek maliyetlidir. Bu nedenle farklı endikasyonlar için kullanılan, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bilinen mevcut ilaçların direkt Faz 3 ve Faz 4 çalışmalarına dâhil edilip kullanımı tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir[1]. COVID-19 pandemisinin başlamasından bu yana, yapılan yoğun araştırma ve klinik çalışmalar ile çok sayıda potansiyel ilacın kullanılması önerilmiş olsa da halen daha güvenirliliği ve

etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi yöntemi tespit edilememiştir. COVID-19 tedavi rehberleri, yapılan çalışmalar doğrultusunda zaman zaman güncellenmektedir. Özellikle hastalığı şiddetli seyreden grupta ilaç seçimi ve hasta yönetimi zorlu bir süreçtir. Bu tür hastalarda tedavi hedefinin belirlenebilmesi için virüsün etki mekanizmasının, yaşam döngüsünün ve konakçı yanıtının iyi bilinmesi gerekir.

COVID-19 hastalarında, güncellenen tedavi rehberlerinde terapötik tedaviyi belirlemek için aşamalı sınıflandırma sistemi benimsenmiştir. Viral patojenitenin rol oynadığı birinci faz ve konakçı enflamatuvar yanıtının rol oynadığı ikinci faz için farklı tedavi stratejileri geliştirilmiştir[2,3]. Bu yaklaşımın hem tedavi seçiminde hem de klinik sonuçları açısından daha faydalı olduğu düşünülmektedir.

COVID-19 tedavisinde başarı oranını arttırmak için dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan biri tedavide kullanılacak ilaçların yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleridir. İlaç-ilaç etkile-

¹ İç hastalıkları uzmanı, Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, agurkan@sakarya.edu.tr

şimi esnasında kullanılan bir ilacın etkinliği başka bir ilacın varlığıyla büyük ölçüde değişebilir[4]. Elliden fazla izoenzimi olan sitokrom P450 (CYP) ailesi karaciğerdeki ilaç metabolizmasının çoğundan sorumludur. Herhangi bir ilaç kendi CYP izoenzimini veya diğer izoenzimleri uyarıp veya inhibe ederek eş zamanlı kullanılan ilaçların metabolizmasını etkileyebilir[5]. Yapılan araştırmalarda çoklu ilaç kullanımının (polifarmasi) ilaç yan etkilerini ve ilaç-ilaç etkileşimi önemli ölçüde artırdığını gösterilmiştir[6]. Yaşlı ve kronik hastalığı olan, polifarmasinin yüksek olduğu hastalarda, hastalığa yakalanma ve hastalığı şiddetli geçirme ihtimalinin daha yüksek olduğu düşünüldüğünde, ilaç seçimi yapılırken artan hasta morbiditesi, maliyet ve malpraktis nedeniyle yan etkileri veya ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda tedbirli olunmalıdır[6,7].

COVID-19 için kesin bir tedavi yöntemi bulunana kadar erken teşhis, zamanında izolasyon ve mevcut tedavilerin akılcı kullanımı hasta yönetiminin temelini oluşturur. Bu bölümde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı COVID-19 tedavi rehberlerinde önerilen ilaçların özellikleri, yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleriyle ilgili temel noktalara değinilecektir[8,9].

a) COVID-19 tedavisinde kullanılan potansiyel antiviral ilaçlar

Hidroksiklorokin: Hidroksiklorokin (HCQ) antimalaryal ilaç olarak kullanılan 4-aminokinolin türevi bir ajandır[10]. Ayrıca immünomodülatör etkisinden dolayı romatolojik ve bağ dokusu hastalıklarında, şimdi de antiviral etkinliğinden dolayı COVID-19 tedavisinde kullanılır[11]. Klorokinden farklı olarak sahip olduğu fazladan bir hidroksil grubu, benzer etkinlikte daha az toksik olmasını sağlar[12]. HCQ zayıf dikrotik bir bazdır ve bu alkali özelliği sayesinde endozom içindeki sıvının pH'ını artırarak, virüs proteazlarının optimal aktivitesi için gerekli olan asidik ortamı bozar. Asidik pH'ın bozulması virüsün replikasyonunu engeller[13]. Konakçı ACE 2 reseptörünün glikosilasyonunu etkileyerek virüsün konakçı

hücre ile füzyonuna engel olur, bu nedenle hastalığın erken evresinde etkili olduğu düşünülmektedir[12,13].

HCQ ile yapılan kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda COVID-19 hastalarında klinik etkinliği kanıtlanamamış ve Haziran 2020'de FDA tarafından COVID-19 için kullanımdan kaldırılmıştır [14]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından ayaktan izlenecek asemptomatik, hafif-orta pnömonisi olan ve yatış endikasyonu olan olgularda 2x200 mg dozunda 5-10 gün arasında HCQ tedavisi önerilir [8].

HCQ oral tablet olarak alınır, gastrointestinal sistemden emilimi iyidir ve %70-80 oranında oral biyoyararlanım gösterir[13]. Karaciğerde CYP aracılı 2C8, 3A4 ve 2D6 tarafından metabolize edilir ve desetilhidroksiklorokin deneni aktif metabolitine dönüşür[15,16]. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1-2 ay/50 gündür. %40-60'ı değişmeden veya metabolize olmuş bir şekilde böbreklerden, %8-25'i dışkıyla, %5 deri yoluyla atılır[13]. Çok geniş bir dağılım hacmine sahiptir, %25-45 kadarı uzun süre vücut dokularında depolanır[13].

HCQ kısa süreli kullanımda nadiren majör yan etkiler bildirilmiştir. Başlıca yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlıklar, kaşıntı, baş ağrısı, saçlarda renk değişikliği, kardiyotoksisite, hipoglisemi ve uzun süre kullanımda retinopati, miyopati ve myelosupresyon yer alır[13,17]. HCQ tedavisi QT aralığını uzatıp ventriküler taşikadi ve Torsades de Pointes (TdP) gelişimine zemin hazırlayabilir[18]. Özellikle kardiyak komorbiditesi olan, eş zamanlı QT aralığını uzatan ilaç veya diüretik kullanımı olan, karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluğu veya elektrolit bozukluğu olan yaşlı hastalarda risk fazladır [18]. Sağlık Bakanlığı'nın rehberine göre riski olan hastalarda ilaca başlamadan önce bazal EKG çekilerek düzeltilmiş QT (QTc) hesaplanmalı ve bazal QTc>500 msn ise HCQ tedavisinden kaçınılmalıdır[8]. Konjenital uzun QT sendromu olan ve TdP öyküsü olanlarda ilaç kontrendikedir. Azitromisin ile birlikte kullanıldığında QT uzama riski artar. COVID-19 tedavisinde kısa süreli kullanımda retinopati gelişimi

beklenmez. HCQ pankreastan insülin salınımını ve insülin duyarlılığını arttırarak hipoglisemiye neden olabilir[18]. Antidiyabetik ajanlarla birlikte kullanıldığında sıkı kan şekeri takibi yapılmalıdır. HCQ uykusuzluktan psikoza kadar geniş bir yelpazede nöropsikiyatrik belirtilere neden olabilir. Ayrıca glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olanlarda hemoliz yönünden dikkatli olunmalıdır[18].

HCQ kullanan hastalarda ilaç-ilaç etkileşimi konusunda tetikte olmak gerekir. HCQ orta derecede CYP2D6 inhibitörüdür. Bu nedenle metoprolol, aripiprazol, trisiklik antidepresanlar gibi ilaçların serum konsantrasyonlarını arttırabilir[19]. Aksine aktivasyonları için CYP2D6'ya bağımlı olan tramadol ve kodein gibi ön ilaçların serum seviyeleri azaltılabilir[19]. Ayrıca hücre zarında taşımada görev alan P-glikoproteinin inhibitörüdür. Bu nedenle siklosporin ve digoksin gibi hücresel düzeyde bu taşıma sistemini kullanan ilaçların serum seviyelerini arttırabilir[19]. Anti-asitler ile eşzamanlı kullanımı HCQ'nin biyoyararlanamını azaltabileceğinden iki ilaç en az 4 saat arayla kullanılmalıdır[20].

Bozulmuş böbrek fonksiyonu olan veya renal replasman tedavisi (RRT) gören hastalarda HCQ için doz değişikliği önerilmez[16]. Bazı kaynaklarda eGFR <10 mL/dk/1.73m² olan hastalarda dozun %50 azaltılmasını önerir[21]. Karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer yetmezliği olan veya hepatotoksik ilaçlarla eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır[16].

Lopinavir/ritonavir: Lopinavir ve ritonavir anti-HIV (Human Immunodeficiency Virus) proteaz inhibitörleridir. Lopinavir karaciğerdeki CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilir ve yüksek ilk geçiş etkisi nedeniyle düşük biyoyararlanıma sahiptir. Ritonavir ise CYP3A4 izoenzimini inhibe ederek lopinavirin plazma yarı ömrünü ve biyoyararlanımını arttırır, bu nedenle kombine kullanılırlar[22]. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) SARS-CoV2'nin replikasyonu için gerekli olan 3-kimotripsin benzeri proteazı (3 CL^{pro}, ana proteaz olarak bilinir) inaktive ederek non-en-

feksiyöz, immatür virionların oluşumunu engeller[22,23]. Bu nedenle COVID-19 tedavisinin erken aşamasında kullanılmalıdır.

Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19'un tedavisine yönelik yayımladığı ilk rehberde, lopinavir 200 mg/ritonavir 2x50mg dozunda 14 gün süreyle önerilmekteydi[3]. Ancak kullanımı destekleyen kesin kanıt olmadığından ve yüksek ilaç-ilaç etkileşimi nedeniyle şu anda kullanımı önerilmemektedir[24]. Son yayımlanan rehberde, gebelerde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi olmamakla birlikte, gebe hastalarda kullanılabileceği vurgulanmıştır[8].

LPV/r oral tablet şeklinde alınır, yarılanma ömrü 2-7/3-4 saattir[4]. Yaklaşık %85-95'i plazma proteinlerine bağlanır ve neredeyse tamamı karaciğerde CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilir[4]. Lopinavirin %19.8'i değişmeden olmak üzere %82.6'sı dışkıyla, %10.4'ü böbreklerle atılır[16].

LPV/r'nin sık görülen yan etkileri arasında mide bulantısı, ishal (%30 kadar) ve hepatotoksisite (%2-10) yer alır; COVID-19 hastalarının %20-30'unda transaminaz yüksekliği olduğundan bu yan etkiler daha şiddetli seyredebilir[22]. Daha az görülen yan etkiler arasında dislipidemi, asteni, baş ağrısı ve deri döküntüleri yer alır[13].

LPV/r güçlü bir CYP3A4, CYP2D6, P-glikoprotein, BCRP ve OATP1B1 inhibitörüdür[15,25]. Prasugrel ve klopidoğrel gibi karaciğerde enzimatik dönüşüm ile aktif metabolitlerine dönüşen ön ilaçların farmakolojik etkinliğini azaltır[19]. Aksine CYP2D6 ve CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların serum seviyeleri dramatik olarak artırır[19]. Rivaroksaban ve tikagrelor metabolizmasını inhibe ettiği için kanama riskini arttırır. QT veya PR aralığını uzatarak kardiyak aritmi riskini arttırır[15]. Digoksin dar terapötik aralığa sahiptir, eş zamanlı kullanıldığında toksik etkilere sebep olabilir[26]. HMG-CoA redüktaz inhibitörleriyle birlikte kullanımını tercih edilmez, kullanılması gerekli ise rabdomiyoliz açısından takip edilmelidir[26]. Diğer COVID-19 tedavilerine göre daha fazla ilaç-ilaç

etkileşimine neden olduğundan yaşlı, çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan, renal replasman tedavisi uygulanan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmez, sık transaminaz takibi önerilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir[16].

Favipiravir: Favipiravir geleneksel antiviral tedavilere yanıt vermeyen influenza tedavisinde 2014 yılında kullanılmak üzere üretilen, pirazin-karboksamid yapısında olan bir pürin analogudur[18]. Ön ilaç olarak enfekte hücreye endositoz yoluyla girer ve fosforilasyon ile aktif metaboliti olan favipiravir bofuranosil fosfata dönüşür[12]. Aktif metaboliti RBRP'ı inhibe ederek RNA virüslerinin replikasyonuna engel olur[22].

Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 güncel tedavi rehberinde ayaktan asemptomatik veya komplike olmayan vakalarda, yatış endikasyonu gereken ya da HCQ tedavisi alırken kliniği ağırlaşan hastalarda toplam beş gün olacak şekilde 2x1600 mg yükleme dozu sonrası 2x600 mg idame dozu önerilir[8]. Favipiravirin SARS-CoV2 ve Ebola için olan EC50 (potens) değeri influenza için olan EC50 değerinden daha yüksektir, bu nedenle COVID-19 tedavisinde yüksek dozlarda kullanılır[22]. Hastanede yatırılarak takip edilen hastalarda tedavi 10 güne uzatılabilir[8].

Favipiravir oral tablet şeklinde kullanılır, yaklaşık %97,6 oranında biyoyararlanım gösterir. Plazmada %54 oranında proteinlere bağlanır. Karaciğerde aldehit oksidaz ve ksantin oksidaz enzimleriyle metabolize olur ve %82-92 oranında idrarla atılır[4]. CYP izoenzimleri favipiravirin metabolizmasına katkıda bulunmaz. Eliminasyon yarı ömrü 2-5,5 saattir[22].

Favipiravirin başlıca yan etkileri ishal, transaminaz yüksekliği, testiküler toksisite, hiperürisemi ve nötropenidir. Yan etki gelişen hastalar genellikle asemptomatik seyreder[4].

Favipiravirin metabolizması ve klirensi sayesinde ilaç etkileşimi minimumdur. CYP 1A2, 2C9,

2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 izoenzimlerinin zayıf bir inhibitörüdür[15]. CYP2C8 izoenzimini inhibe ederek repaglinidin etkinliğini artırabilir[30]. Asya toplumlarında aldehit oksidazın genetik polimorfizmi nedeniyle ilaç maruziyeti artabilir[25]. Bazı çalışmalarda favipiravirin karaciğer izoenzimlerini etkileyerek parasetamol seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Favipiravir ile eş zamanlı kullanıldığında parasetamolün maksimum dozu 3gr'ı geçmemelidir[18].

Böbrek yetmezliği olan veya renal replasman tedavisi gören hastalarda favipiravirin dozlanmasına dair yeterli veri bulunmamaktadır[16]. Hafif ve orta dereceli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde doz değişikliği yapılması önerilmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır[27].

Remdesivir: Remdesivir COVID-19 tedavisinde umut vadeden, geniş spektrumlu antiviral ajanlardan biridir. 2017 yılında Ebola virüsünün tedavisi için geliştirilmiş, adenozin nükleotid analogudur[12,28]. Ön ilaç olarak uygulanan remdesivir hidrolaz enzimi tarafından monofosfat formuna (GS-441524), hedef hücrede de aktif formu olan trifosfat (GS-443902) formuna metabolize edilir[22,25]. Viral RBRP'ı hedef alarak RNA transkripsiyonunun erken ve hatalı sonlanmasına neden olur[29].

Remdesivirin hastanede yatan yetişkin ve pediatrik (12 yaşından büyük ve en az 40 kg ağırlığında) COVID-19 hastalarında kullanımı 22 Ekim 2020 tarihinde FDA tarafından onaylanmıştır[30]. Önerilen yetişkin dozu ilk gün intravenöz (iv) infüzyon şeklinde 1x200 mg ve sonra toplamda 5 gün olacak şekilde günlük 1x100 mg'dır. Klinik iyileşmenin sağlanamadığı durumlarda, mekanik ventilasyon veya ECMO (ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu) kullanan hastalarda tedavi 10 güne uzatılmalıdır[30].

Remdesivirin oral biyoyararlanımı düşük olduğu için iv olarak uygulanır[4]. Uygulandıktan sonra hızlıca GS-704277, GS-441524 ve farmakolojik olarak aktif metaboliti olan GS-443902'ye

metabolize edilir. Esas olarak böbrek yoluyla elimine edilir; %74 idrar, %18'i dışkıyla atılır[16]. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saat, aktif metabolitinin ise 35 saattir[25].

Remdesivir kullanımında en sık bildirilen yan etkiler arasında gastrointestinal semptomlar, transaminaz yüksekliği ve infüzyon bölgesindeki reaksiyonlar yer alır[28]. İlaça başlamadan önce ve sonrasında karaciğer fonksiyon testleri takip edilmeli, alanin amino transferaz (ALT) düzeyi normalin üst sınırının ≥ 5 kat fazla olursa remdesivir tedavisi kesilmelidir[16].

Remdesivirin ilaç-ilaç etkileşimi ile ilgili klinik çalışmaları yetersizdir. Hızlı dağılımı, metabolizması ve klirensine bağlı olarak anlamlı etkileşim olasılığı düşüktür. CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4 izoenzimleri ile OATP1B1 ve P-glikoprotein taşıyıcılarının substratı olduğundan bu enzim veya taşıyıcıları inhibe eden ilaçlarla eş zamanlı kullanımını remdesivirin etkisini artırabilir[15]. Ayrıca invitro gözlenen antagonizma nedeniyle HCQ ile birlikte kullanımı önerilmemektedir[19]. QT intervalini uzatmaz.

Remdesivir, klirensi azaltabilen sülfobutiller- β -siklodekstrin sodyum tuzu (SBECD) ile formüle edilmiştir[16]. SBECD böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda birikir, ancak bu birikimin klinik önemi kesin değildir. Böbrek yetmezliği olup eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) ≥ 30 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda doz ayarı gerekmezken, eGFR < 30 mL/dk/1.73m² olan hastalarda ilacın kullanılması önerilmez. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz değişikliği önerilmez, ancak tedavi kararı hasta odaklı olup gereğinde hepatologlara danışılmalıdır.

b) COVID-19 tedavisinde kullanılan antisitokin ve antienflamatuar ilaçlar

İnterlökin-6 inhibitörleri: İnterlökin-6 (IL-6) inhibitörleri arasında en sık kullanılan ajan Tosilizumab'dır (TCZ). TCZ, IL-6 reseptörünü bloke eden rekombinant IgG izotipinde humanize monoklonal antikordur. Romatoid artrit (RA), sistemik juvenil idiyopatik artrit ve CAR-T hücre

(chimeric antigebe receptor T-cell) tedavisi alan kanser hastalarında meydana gelen sitokin salınım sendromu tedavisinde, yetişkinlerde ve 2 yaş üzeri çocuklarda endikedir[22,31]. TCZ virüse etki etmez, konakçı yanıtının aktif olduğu aşamada IL-6 reseptörlerini bloke ederek inflamatuvar kaskadı engeller, bu sayede hastalığın ilerlemesini önleyebilir.

TCZ'nin COVID-19 ilişkili makrofaj aktivasyon sendromunda (MAS) olumlu etkileri bildirilmiş ancak yapılan bazı randomize çalışmalar halen devam etmektedir. Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından COVID-19'a yönelik yayınlanan rehberde TCZ'nin IL-6 seviyesi artmış, yaygın akciğer tutulum olan ve ağır vakalarda kullanılabileceği belirtilmiştir[32]. Sağlık Bakanlığı'nın güncel COVID-19 tedavi rehberinde MAS bulguları gelişmiş ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınmayan ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda TCZ tedavisi önerilmektedir[8]. TCZ'nin 8 mg/kg dozunda, bir seferde 400 mg veya en fazla 800 mg iv olarak uygulanması önerilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, hastanın klinik durumu değerlendirilerek 24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir. Mümkünse IL-6 seviyeleri takip edilmelidir. IL-6 reseptörleri bloke edildiğinden IL-6 biyolojik etkinlik gösteremez ve klinik yanıtta bağımsız olarak serum CRP seviyeleri düşer, bu nedenle CRP ile takip önerilmez[3].

TCZ, iv veya subkütan (sc) yolla uygulanabilir. Metabolizması ile ilgili mevcut veriler yeterli değildir, muhtemelen peptidlerine ve aminoasitlerine ayrıştırılır[16]. Yarılanma ömrü 11-13 gündür[4]. Uzun yarı ömrü nedeniyle kararlı durum konsantrasyonuna 1-2 uygulamada ulaşır. Konsantrasyon bağımlı olarak, muhtemelen hedef antijenine bağlanarak eliminasyona uğrar.

TCZ'ye bağlı başlıca yan etkiler arasında grip benzeri semptomlar, trombositopeni, nötrope-ni, baş ağrısı, hipertansiyon ve lipid profili değişiklikleri yer alır; gastrointestinal perforasyon ve hepatotoksisite riski artar[4,18]. İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar görülebilir. QT aralığı üzerine

anlamli bir etkisi yoktur. İmmünespresif bir ajan olduğundan latent enfeksiyonların reaktifte olma ihtimali vardır, aktif tüberküloz, hepatit B veya C gibi enfeksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Uzun yarılanma ömrü nedeniyle etkileri 1-2 ay takip edilmelidir.

TCZ indirekt olarak CYP izoenzimleri etkiler. İnflamasyon esnasında artan IL-6 düzeylerinin CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 ve CYP1A2 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. TCZ sitokromların IL-6 kaynaklı inhibisyonunu geri çevirir [4,15]. Bu nedenle simvastatin gibi CYP450 tarafından metabolize edilen ilaçların etkisini azaltabilir. HCQ ile eş zamanlı kullanımında periferik nöropati riski artar[19]. Potansiyel additif hematolojik toksitesi nedeniyle myelotoksik ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Diğer monoklonal antikorlarla eş zamanlı kullanımdan immünespresif etkileri nedeniyle kaçınılmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya RRT uygulanan hastalarda TCZ tdavisinde doz değişikliği yapılması önerilmez. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarı ile ilgili bir öneri mevcut değildir. Karaciğer enzimlerin normal değerinin 5 katı üzerinde olan hastalarda kullanılmamalıdır.

İnterlökin-1 inhibitörleri: İnterlökin-1 (IL-1) inhibitörleri arasında en sık kullanılan ajan Anakinra'dır. Anakinra rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir ve RA gibi hastalıkların tedavisinde kullanılır[25]. Özellikle IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki önemli proinflamatuvar sitokini inhibe ederek COVID-19 hastalarında hiperenflamatuvar yanıtı karşı koymada kullanılır[22].

COVID-19 tedavisinde etkinliği ve güvenirliliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın güncel rehberinde MAS bulguları gelişmiş ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınmayan ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda TCZ ya da anakinra tedavisi önerilir[8]. Hatalığın şiddetine göre günde bir veya iki kez 100 mg sc uygulamadan, günde 3 kez 200 mg iv uygulamaya kadar değişik dozlarda kullanılabilir, bazı dirençli hastalarda 6 saatte bir 200 mg dozu-

na çıkılabilir[8]. Anakinra kullanım süresi ihtiyaca göre uzatılabilir. TCZ gibi doğrudan CRP sentezini engellemediğinden, ilacın etkinliği CRP değeri ile takip edilebilir.

Anakinra iv veya sc yolla uygulanır. Yarılanma ömrü yaklaşık 4-6 saattir[16]. Esas olarak böbrekler tarafından elimine edilir.

Anakinra kullanımının en sık görülen yan etkisi enjeksiyon yerinde gelişen reaksiyonlardır[18]. QT aralığından önemli bir değişikliğe neden olmaz. Aktif enfeksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

TCZ'ye benzer şekilde sitokromların IL-1 kaynaklı inhibisyonunu geri çevirir. Bu nedenle CYP450 ile metabolize edilen ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Artmış immünespresif etki nedeniyle diğer monoklonal antikorlarla birlikte kullanılması önerilmez.

Anakinranın esas eliminasyon yeri böbreklerdir; eGFR ≥ 30 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda doz değişikliği gerekmezken, eGFR < 30 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda önerilen doz gün aşırı kullanılır[16]. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışmalar sınırlıdır, doz ayarı önerilmez; şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Deksametazon ve diğer kortikosteroidler: Deksametazon çeşitli enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan, güçlü antiinflamatuvar ve antifibrotik özellikleri olan bir kortikosteroiddir. Kortikosteroidler, oluşan artmış kapiller geçirgenliği tersine çevirip, nötrofil göçünü ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi engelleyerek enflamasyonun baskılanmasında görev alırlar. Ayrıca COVID-19 kaynaklı sepsisin neden olduğu düzensiz immün yanıtı iyileştirip, hipotansif hastalarda kan basıncını regüle ederler[12].

COVID-19 tedavisinde kortikosteroidlerin etkinliğini belirlemek için yapılan çalışmalara genellikle yoğun bakım ve/veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalar dahil edilmiş, seçilen kortikosteroid türü, dozu ve başlama zamanı ile ilgili değişik öneriler sunulmuştur. Kortikoste-

roidlerle ilgili ilk yapılan çalışmalardan biri olan RECOVERY çalışmasında COVID-19 hastalarında mortalitede üçte bir oranında azalma tespit edilmiştir [33]. DSÖ tarafından gecikmiş viral klirens, avasküler nekroz ve psikoz gibi yan etkiler nedeniyle şiddetli seyretmeyen COVID-19 hastalarının tedavisinde kortikosteroid kullanımı önerilmez[34]. Sağlık Bakanlığı tarafından oksijen tedavisi desteği ihtiyacı olan hastalarda 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon 10 gün kadar kullanılması önerilir[8]. Bu tedaviye yanıt alınamayan hastalar daha yüksek dozda kortikosteroid kullanımı açısından değerlendirilmelidir. En az 3 gün süreyle yüksek doz kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda antisitokin ilaçların kullanılması önerilir[8].

Deksametazon 0.5-80 mg/gün arasında geniş doz aralığında oral veya iv olarak kullanılır. Yarılanma ömrü oral kullanımda 4 ± 0.9 saat, iv kullanımda yaklaşık 1-5 saat kadardır[35]. Karaciğerde CYP3A4 izoenzimi ile metabolize olur ve %65'i 24 saat içerisinde değişmeden idrarla atılır[16].

Deksametazon gastrointestinal hemoraji veya perforasyona neden olabilir[19]. İnsülin salgılanması baskılar ve aktivitesini antagonize eder. Böylece kan şekerini artırır, özellikle diyabetik hastalarda sıkı kan şekeri takibi yapılmalıdır. İmmünespesif bir ajan olduğundan aktif enfeksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda sol ventrikül serbest duvar rüptürüne sebep olabilir, bu hastalarda son derece dikkatli kullanılmalıdır[36]. COVID-19 tedavisinde kısa süreli, düşük doz kullanıldığından uzun süre kullanım sonrası gelişebilen avasküler nekroz, psikoz gibi yan etkilerin görülmesi beklenmez[35].

Deksametazon CYP3A4 izoenzimi ile karaciğerde metabolize olduğu için CYP3A4 inhibitörleri ve indikatörleri deksametazonun etkisini değiştirebilir[19]. Serum potasyum seviyesini düşürerek digoksin, warfarin gibi ilaçların etkisini artırabilir[35]. Furosemid ile eş zamanlı tedavisinde serum potasyum seviyeleri yakından ta-

kip edilmelidir. NSAİ ilaçlarla birlikte kullanımda gastrointestinal hemoraji açısından dikkatli olunmalıdır[19].

Deksametazon tedavisi alan, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarı gerekmez. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarı için özel bir öneride mevcut değildir, ancak şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü uzar[16].

Konvelesan Plasma: Konvelesan plasma (KP), enfeksiyonu geçirmiş ve enfekte eden patojene karşı immün yanıt oluşturmuş bireylerden elde edilip, enfeksiyöz patojene yönelik nötralize edici antikorlar ve/veya diğer immün mediatörler aracılığıyla pasif immünizasyon sağlar. İdeal olarak, alıcıya pasif bağışıklık sağlamak için yeterli titre ve biyolojik aktivitede antikorlar içermelidir[37]. KP ile aktarılan antikorlar potansiyel olarak hücrelere viral girişi azaltabilir, antikor bağımlı fagositoz veya hücresel toksisiteyle virüsleri inaktive edebilir[8].

KP özellikle özellikli bir tedavisi veya aşısı olmayan hastalıklarda tercih edilir[38]. Şiddetli COVID-19 hastalarında KP kullanımı ile ilgili gözlemsel çalışmalar yapılmış, hastalığın erken döneminde yüksek antikor titrelerini içeren plazmaların uygulanmasıyla önemli klinik iyileşmeler elde edilmiştir[39]. Sağlık Bakanlığı tarafından KP tedavisinin yaşamsal risk taşıyan hastalarda, belirtilerin başlanmasından sonra en geç 7 gün içerisinde, entübasyondan hemen önce kullanılması önerilir[40]. Ig A eksikliği olan hastalarda bu tedavinin uygulanması önerilmez[40]. Erişkin bir hasta için 200 mililitrelik COVID-19 immün plazma ünitesinden günde 1 ünite olmak üzere 24-48 saat ara ile 1-2 doz (maksimum 3 doz) kullanılabilir.

KP genellikle iyi tolere edilir[41]. Bağışıklanan tüm kanlar, kan grubu uyumluluğunun yanı sıra Hepatit B, C, HIV gibi enfeksiyonlar ve diğer daha az yaygın enfeksiyonlar için taranır. İnsan kanı ürünüdür ve alerjik, anafaktik reaksiyonlar, hemoliz, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) gibi değişik transfüzyon reaksiyonlarına

sebepl olabilir[41].

KP'nın bilinen etkileşimi yoktur[19]. Bununla birlikte canlı aşılı etkisiz hale getirebilir veya etkilerini azaltabilir[42]. Plasmanın iv infüzyon hattına ilaç eklenmemelidir.

c) COVID-19 tedavisinde koagülopati yönetiminde kullanılan ilaçlar

COVID-19 hastalarında, özellikle şiddetli seyreden grupta, çeşitli mekanizmalara bağlı olarak mikro veya makrovasküler tromboza neden olan hiperkoagülopati gözlenir. Yapılan çalışmalarda antikoagülan kullanan COVID-19 hastalarında mortalitede azalma olduğu tespit edilmiştir[12]. Bu nedenle hastalığın yönetiminde antivirallerin yanı sıra antikoagülan tedaviye de yer verilmelidir. Sağlık Bakanlığının rehberinde tüm COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni ($<25-30 \times 10^3/\mu\text{l}$) olmadığı sürece, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparin (UFH) ile tromboz profilaksisi uygulanması önerilir[9]. DMAH daha nadir trombositopeni yaptığı için ve kullanım kolaylığından dolayı UFH'e göre tercih edilir.

DMAH'in dozu ve uygulama süresi hastaların D-Dimer düzeyi, vücut kitle indeksleri ve böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak değişkenlik gösterir[9]. Hızlı ilerleyen solunum yetmezliği gelişen veya klinik olarak tromboz düşünülen hastalarda tedavi dozlarında antikoagülan uygulanmalıdır.

DMAH diğer antikoagülan, antitrombosit veya nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla birlikte kullanıldığında kanama riskini artırır. Ayrıca hemofili, şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olan

hastalarda da kanama riskini arttırabileceğinden dikkatli olunmalıdır[19].

Ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların etkileşimleri

Ülkemizde COVID-19'un güncel tedavisinde kullanılan ilaçların diğer sık kullanılan ilaçlarla olan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri Tablo1-6'da özetlenmiştir. Bu tablolar yapılırken Liverpool Üniversitesi İlaç Etkileşimleri Grubu tarafından oluşturulan dokümanlardan yararlanılmıştır[15,43,44].

Sonuç

Henüz SARS-CoV2'ye karşı doğrudan etkili, aktivitesi kanıtlanmış bir antiviral ilaç olmamasına rağmen; potansiyel olarak kullanılacak ilaçlarla ilgili yapılan çalışmalar devam etmektedir. COVID-19 için kesin ve etkili bir tedavi yöntemi bulunana kadar erken teşhis, zamanında izolasyon ve mevcut tedavilerin akılcı kullanımı hasta yönetiminin temelini oluşturur. Komorbiditesi ve çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda COVID-19 daha şiddetli seyredebileceğinden birden çok ajan ile tedavi gereksinimi doğar. Bu tür hastalarda klinisyenler artan yan etki ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi açısından uyanık olmalı, hasta güvenliğini tehlikeye atan eş zamanlı farmakolojik tedavilerin kullanımından kaçınılmalı, gerekirse seçilecek tedaviye hasta bazlı karar verilmelidir. Bu nedenle kullanılacak ajanların metabolizması, yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda yeterli bilgiye sahip olunmalı, COVID-19 tedavisiyle ilgili gelişmeler literatür ve güncellenen rehberler eşliğinde sıkı takip edilmelidir.

Tablo 1: Ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların sık kullanılan anestezi, analjezik, antiaritmik ve antibakteriyel ilaçlarla olan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri [15,43,44]

	HQC	LPV/r	FAVI	RDV	TCZ	ANR	DXM	KP
Anestezi ve Kas Gevşeticiler								
Bupivakain	—	↑	—	—	↓	↓	—	—
Desfluran	—	—	—	—	—	—	—	—
Efedrin	—	—	—	—	—	—	—	—
Ketamin	—	↑	—	—	↓	↓	—	—
Propofol	—♥	↓♥	—	—	—	—	—	—
Sevofluran	—♥	—♥	—	—	—	—	—	—
Tiyopental	—	—	—	—	—	—	—	—
Analjezikler								
Kodein	↑	↑	—	—	—	—	—	—
Diklofenak	—	—	—	—	—	—	—	—
Fentanil	—	↑	—	—	↓	↓	—	—
İbuprofen	—	—	—	—	—	—	—	—
Metamizol	▼	↑▼	—	—	—	—	—	—
Morfin	—	↓	—	—	—	—	—	—
Naproksen	—	—	—	—	—	—	—	—
Parasetamol	—	—	↑	—	—	—	—	—
Tramadol	—♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Antiaritmikler								
Amiodaron	↑♥	↑♥	—	—	↓	↓	—	—
Lidokain	—	↑	—	—	—	—	—	—
Propafenon	↑♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Antibakteriyeller								
Azitromisin	—♥	—♥	—	—	—	—	—	—
Ampisilin	↓	—	—	—	—	—	—	—
Klaritromisin	▲♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Klindamisin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Eritromisin	—♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Levofloksasin	—♥	—♥	—	—	—	—	—	—
Linezolid	—	—	—	—	—	—	—	—
Metranidazol	—	—	—	—	—	—	—	—
Moksifloksasin	—♥	↓♥	—	—	—	—	—	—
Penisilinler	—	—	↑	—	—	—	—	—
Piperasilin	—	—	↑	—	—	—	—	—
Pirazinamid	—	—	—	—	—	—	—	—
Rifampisin	▼	▼	—	▼	—	—	▼	—
Siprofloksasin	—♥	—♥	—	—	—	—	—	—
Tazobaktam	—	—	↑	—	—	—	—	—

HQC: Hikroksiklorokin, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, FAVI: Favipiravir, RDV: Remdesivir, TCZ: Tosilizumab, ANR: Anakinra, DXM: Deksametazon, KP: Konvelesan plasma

↑: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette artış Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı

↓: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette azalma Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

—: Önemli bir etki yok Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

▲: COVID-19 ilacına olan maruziyette artış Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

▼: COVID-19 ilacına olan maruziyette azalma

♥: QT/PR aralığında uzamaya neden olabilir

Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı

Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

Tablo 2: Ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların sık kullanılan antikoagülan, antiplatelet, fibrinolitik, antikonvülsan ve antidepresan ilaçlarla olan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri [15,43,44]

	HCQ	LPV/r	FAVI	RDV	TCZ	ANR	DXM	KP
Antikoagülan, Antiplatelet ve Fibrinolitik								
Apiksaban	↑	↑	—	—	↓	↓	↓	—
Aspirin	—	—	—	—	—	—	—	—
Klopidogrel	▲	↓	—	—	↓	↓	—	—
Dabigatran	↑	—/↓	—	—	—	—	↓	—
Dipirimadol	—	↓	—	—	—	—	—	—
Edoksaban	↑	↑	—	—	—	—	↓	—
Enoksaparin	—	—	—	—	—	—	—	—
Fondaparinux	—	—	—	—	—	—	—	—
Heparin	—	—	—	—	—	—	—	—
Prasugrel	—	—	—	—	↓	↓	—	—
Rivaroksaban	↑	↑	—	—	↓	↓	↓	—
Streptokinaz	—	—	—	—	—	—	—	—
Tikagrelor	—	↑	—	—	↓	↓	—	—
Varfarin	—	↓	—	—	↓	↓	—	—
Antikonvülsanlar								
Karbamazepin	▼	↑▼	—	▼	↓	↓	▼	—
Klonazepam	—	↑	—	—	—	—	—	—
Gabapentin	—	—	—	—	—	—	—	—
Lamotrijin	—	↓	—	—	—	—	—	—
Levetirasetam	—	—	—	—	—	—	—	—
Okskarbazepin	▼	▼	—	—	—	—	▼	—
Fenobarbital	▼	▼	—	▼	↓	↓	▼	—
Fenitoin	▼	▼	—	▼	↓	↓	▼	—
Pregabalin	—	—	—	—	—	—	—	—
Valproat	—	▲	—	—	—	—	—	—
Antidepresanlar								
Amitriptilin/Nortriptilin	↑♥	↑♥	?▲	—	—	—	—	—
Duloksetin	↑	↑↓	—	—	—	—	—	—
Essitalopram	—♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Fluoksetin	↑♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Lityum	—♥	—♥	—	—	—	—	—	—
Mianserin	↑♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Mirtazapin	↑♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Nortriptilin	↑♥	↑♥	?▲	—	—	—	—	—
Paroksetin	↑♥	?↑♥	—	—	—	—	—	—
Sertralin	—	↓	—	—	—	—	—	—
Venlafaksin	↑♥	↑♥	—	—	—	—	—	—

HCQ: Hikroksiklorokin, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, FAVI: Favipiravir, RDV: Remdesivir, TCZ: Tosilizumab, ANR: Anakinra, DXM: Deksametazon, KP: Konvelesan plasma

↑: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette artış Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmalıdır

↓: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette azalma Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

—: Önemli bir etki yok Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

▲: COVID-19 ilacına olan maruziyette artış Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

▼: COVID-19 ilacına olan maruziyette azalma

♥: QT/PR aralığında uzamaya neden olabilir

Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmalıdır

Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

Tablo 3: Ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların sık kullanılan antidiyabetik, antifungal, ACE inhibitörleri, anjiyotensin antagonistleri ve diüretiklerle olan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri [15,43,44]

	HCQ	LPV/r	FAVI	RDV	TCZ	ANR	DXM	KP
Antidiyabetikler								
Akarboz	—	—	—	—	—	—	—	—
Empagliflozin	—	—	—	—	—	—	—	—
Gliklazid	—	↓	—	—	—	—	—	—
Glimepirid	—	↓	—	—	—	—	—	—
İnsülin	—	—	—	—	—	—	—	—
Linagliptin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Metformin	—	—	—	—	—	—	—	—
Nateglinid	—	↑↓	—	—	—	—	—	—
Pioglitazon	—	↑	↑	—	—	—	—	—
Repaglinid	—	↑	↑	—	—	—	—	—
Saksagliptin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Sitagliptin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Vildagliptin	—	—	—	—	—	—	—	—
Antifungaller								
Amfoterisin B	—	—	—	—	—	—	—	—
Kaspofungin	—	—	—	—	—	—	—	—
Flukonazol	▲♥	—♥	—	—	—	—	—	—
Itrakonazol	▲♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Ketokonazol	▲♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Vorikonazol	▲♥	↓▲♥	—	—	—	—	—	—
Antihipertansifler - ACE inhibitörleri								
Kaptopril	—	—	—	—	—	—	—	—
Enalapril	—	—	—	—	—	—	—	—
Perindopril	—	—	—	—	—	—	—	—
Ramipril	—	—	—	—	—	—	—	—
Trandolapril	—	—	—	—	—	—	—	—
Antihipertansifler - Anjiyotensin antagonistleri								
Kandesartan	—	—	—	—	—	—	—	—
İrbesartan	—	↓	—	—	—	—	—	—
Losartan	—	↓	—	—	—	—	—	—
Olmesartan	—	—	—	—	—	—	—	—
Telmisartan	—	—	—	—	—	—	—	—
Valsartan	—	↑	—	—	—	—	—	—
Antihipertansifler - Diüretikler								
Furosemid	—♥	—♥	—	—	—	—	—	—
Hidroklorotiyazid	—♥	—♥	—	—	—	—	—	—
İndapamid	—♥	↑♥	—	—	—	—	—	—

HCQ: Hikroksiklorokin, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, FAVI: Favipiravir, RDV: Remdesivir, TCZ: Tosilizumab, ANR: Anakinra, DXM: Deksametazon, KP: Konvelesan plasma

↑: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette artış Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı

↓: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette azalma Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

—: Önemli bir etki yok Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

▲: COVID-19 ilacına olan maruziyette artış Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

▼: COVID-19 ilacına olan maruziyette azalma

♥: QT/PR aralığında uzamaya neden olabilir

Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı

Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

Tablo 4: Ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların sık kullanılan bazı antihipertansif, antipsikotik, antiviral, anksiyolitik ve beta bloker ilaçlarla olan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri [15,43,44]

	HQC	LPV/r	FAVI	RDV	TCZ	ANR	DXM	KP
Antihipertansifler - Diğer ajanlar								
Digoksin	↑	↑	—	—	—	—	—	—
Dopamin	—	—	—	—	—	—	—	—
Doksazosin	—	↑	—	—	—	—	—	—
İzosorbit dinitrat	—	↑	—	—	—	—	—	—
Labetalol	—	↓	—	—	—	—	—	—
Metildopa	—	—	—	—	—	—	—	—
Prazosin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Sodyum nitroprusside	—	↑	—	—	—	—	—	—
Spirolakton	—	—	—	—	—	—	—	—
Antipsikotikler/Nöroleptikler								
Aripiprazol	—♥	—♥	—	—	—	—	—	—
Klorpromazin	↑♥	↑♥	?▲	—	—	—	—	—
Klozapin	—♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Haloperidol	—♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Olanzapin	—	↓	?▲	—	—	—	—	—
Ketiapin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Risperidon	↑♥	↑♥	—	—	—	—	—	—
Antiviraller								
Lopinavir/ritonavir	▲♥	—	—	—	—	—	—	—
Remdesivir	▼	—	—	—	—	—	—	—
Favipiravir	—	—	—	—	—	—	—	—
Hidroksiklorokin	—	↑♥	—	▼	—	—	—	—
Ribavirin	—	—	—	—	—	—	—	—
Oseltamivir	—	—	↑	—	—	—	—	—
Anksiyolitikler/Hipnotikler/Sedatifler								
Alprazolam	—	↑	—	—	—	—	—	—
Diazepam	—	↑	—	—	—	—	—	—
Lorezapam	—	—	—	—	—	—	—	—
Midazolam	—	—	—	—	—	—	—	—
Beta Blokerler								
Atenolol	—	—	—	—	—	—	—	—
Bisoprolol	—	↑	—	—	—	—	—	—
Karvedilol	—	↑↓	—	—	—	—	—	—
Metoprolol	↑	↑	—	—	—	—	—	—
Nebivolol	↑	↑	—	—	—	—	—	—
Propranolol	—	↑	—	—	—	—	—	—

HQC: Hidroksiklorokin, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, FAVI: Favipiravir, RDV: Remdesivir, TCZ: Tosilizumab, ANR: Anakinra, DXM: Deksametazon, KP: Konvelesan plasma

↑: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette artış Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı

↓: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette azalma Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

—: Önemli bir etki yok Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

▲: COVID-19 ilacına olan maruziyette artış Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

▼: COVID-19 ilacına olan maruziyette azalma

♥: QT/PR aralığında uzamaya neden olabilir

Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı

Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

Tablo 5: Ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların sık kullanılan bronkodilatör, COVID-19 tedavisinde kullanılan immunterapötikler, kalsiyum kanal blokerleri, gastrointestinal ajanlar ve immunosüpresanlarla olan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri [15,43,44]

	HCQ	LPV/r	FAVI	RDV	TCZ	ANR	DXM	KP
Brokodilatörler								
Formoterol	—♥	—♥	—	—	—	—	—	—
İpratropium bromür	—	—	—	—	—	—	—	—
Montelukast	—	↑	—	—	—	—	—	—
Salbutamol	—	—	—	—	—	—	—	—
Salmeterol	—	↑	—	—	—	—	—	—
Teofilin	—	↓	▲	—	↓	↓	—	—
Tiotropiyum bromür	—	—	—	—	—	—	—	—
COVID-19 İmmunterapi Ajanları								
Anakinra	—	—	—	—	—	—	—	—
Kolşisin	▲	▲	—	—	—	—	▼	—
Ruksolitinib	—	↑	—	—	—	—	—	—
Tosilizumab	—	—	—	—	—	—	—	—
Kalsiyum Kanal Blokerleri								
Amlodipin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Diltiazem	—	↑	—	—	—	—	—	—
Nifedipin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Verapamil	▲	↑	—	—	—	—	—	—
Gastrointestinal Ajanlar								
Antasitler	▼	—	—	—	—	—	▼	—
Esomeprazol	—	—	—	—	—	—	—	—
Famotidin	—	—	—	—	—	—	—	—
Lansoprazol	—	—	—	—	—	—	—	—
Loperamid	—	↑	—	—	—	—	—	—
Pantoprazol	—	—	—	—	—	—	—	—
Ranitidin	—	—	—	—	—	—	—	—
Granisetron	—	—	—	—	—	—	—	—
Metoklopramid	—	—	—	—	—	—	—	—
Ondansetron	—	—	—	—	—	—	—	—
İmmünosüpresanlar								
Adalimumab	—	—	—	—	—	—	—	—
Anti-timosit globulin	—	—	—	—	—	—	—	—
Azatioprin	—	—	—	—	—	—	—	—
Basiliksimab	—	—	—	—	—	—	—	—
Siklosporin	↑	↑	—	—	↓	↓	↓	—
Mikofenolat	—	↑↓	—	—	—	—	—	—
Sirolimus	↑	↑	—	—	↓	↓	↓	—
Takrolimus	↑♥	↑♥	—	—	↓	↓	↓	—

HCQ: Hikroksiklorokin, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, FAVI: Favipiravir, RDV: Remdesivir, TCZ: Tosilizumab, ANR: Anakinra, DXM: Deksametazon, KP: Konvelesan plasma

↑: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette artış Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı

↓: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette azalma Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

—: Önemli bir etki yok Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

▲: COVID-19 ilacına olan maruziyette artış Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

▼: COVID-19 ilacına olan maruziyette azalma

♥: QT/PR aralığında uzamaya neden olabilir

Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı

Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

Tablo 6: Ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların sık kullanılan antihiperlipidemik ve steroid ilaçlarla olan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri [15,43,44]

	HCQ	LPV/r	FAVI	RDV	TCZ	ANR	DXM	KP
Antihiperlipidemikler								
Atorvastatin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Ezetinib	—	—	—	—	—	—	—	—
Fenofibrat	—	—	—	—	—	—	—	—
Gemfibrozil	▲	↓	—	—	—	—	—	—
Pitavastatin	—	↓	—	—	—	—	—	—
Pravastatin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Rosuvastatin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Simvastatin	—	↑	—	—	↓	—	—	—
Steroidler								
Budesonid	—	↑	—	—	—	—	—	—
Deksametazon	—	—	—	—	—	—	—	—
Fludrokortizon	—	↑	—	—	—	—	—	—
Metilprednizolon	—	↑	—	—	—	—	—	—
Prednizolon	—	↑	—	—	—	—	—	—
Prednizon	—	↑	—	—	—	—	—	—

HCQ: Hikroksiklorokin, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, FAVI: Favipiravir, RDV: Remdesivir, TCZ: Tosilizumab, ANR: Anakinra, DXM: Deksametazon, KP: Konvelesan plasma

↑: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette artış Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı

↓: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette azalma Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

—: Önemli bir etki yok Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

▲: COVID-19 ilacına olan maruziyette artış Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

—: COVID-19 ilacına olan maruziyette azalma

—: QT/PR aralığında uzamaya neden olabilir

Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı

Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir

Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez

Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

Akılda kalması gerekenler

Henüz SARS-CoV2'ye karşı doğrudan etkili, aktivitesi kanıtlanmış bir antiviral ilaç mevcut değildir.

COVID-19 tedavi seçiminde mevcut ilaçların akılcı kullanımı için virüsün etki mekanizmasının, yaşam döngüsünün ve konakçı yanıtının iyi bilinmesi gerekir.

İlaç seçimi yapılırken artan hasta morbiditesi, maliyet ve malpraktis nedeniyle yan etkileri ve ilaç etkileşimleri konusunda bilgili ve tedbirli olunmalıdır.

COVID-19 tedavisiyle ilgili gelişmeler literatür ve güncellenen rehberler eşliğinde sıkı takip edilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(1):41–58.
2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2020; 39(5):405-407.
3. Nursel S, Kutay D. COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Akılcı İlaç Kullanımı. Arch Med Rev J. 2020;29:44–53.

4. Jafari A, Dadkhahfar S, Perseh S. Considerations for interactions of drugs used for the treatment of COVID-19 with anti-cancer treatments. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;151:102982.
5. Zhang L, Zhang Y, Zhao P, Huang SM. Predicting drug-drug interactions: An FDA perspective. *AAPS J.* 2009;11(2):300-306.
6. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015;13(1):74.
7. Jagadeesan M, Manikandan R, Sudha NSS. The Drug-Drug Interactions: Affecting the Rationality of Prescriptions. *Res J Pharm Technol.* 2018;11(7):3077.
8. T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası (2020). COVID-19 Rehberi, Erişkin Hasta Tedavisi. (20/01/2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html> adresinden ulaşılmıştır).
9. T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası (2020). COVID-19 Rehberi, Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. (20/01/2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html> adresinden ulaşılmıştır).
10. Verbaanderd C, Maes H, Schaaf MB, Sukhatme VP, Pantziarka P, Sukhatme V, et al. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—chloroquine and hydroxychloroquine as anti-cancer agents. *Ecancermedicallscience.* 2017;11.
11. Solomon VR, Lee H. Chloroquine and its analogs: A new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. *European Journal of Pharmacology.* 2009;625:220-233.
12. Wu R, Wang L, Kuo H-CD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Reports.* 2020;6(3):56–70
13. Singh TU, Parida S, Lingaraju MC, Kesavan M, Kumar D, Singh RK. Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol Reports.* 2020;72(6):1479–508.
14. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2020 ;NEJMoa2023184.
15. University of Liverpool COVID-19 drug interactions (2021). Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 antiviral therapies. (5/02/2021 tarihinde <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources> adresinden ulaşılmıştır)
16. Marra F, Smolders EJ, El-Sherif O, Boyle A, Davidson K, Sommerville AJ, et al. Recommendations for Dosing of Repurposed COVID-19 Medications in Patients with Renal and Hepatic Impairment. *Drugs R D.* 2020;1–19.
17. Li X, Wang Y, Agostinis P, Rabson A, Melino G, Carafoli E, et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death Dis.* 2020;11(7):512.
18. METBULUT P, DİBEK MISIRLIOĞLU E. Adverse Drug Reactions During COVID-19 Treatment. *Turkish J Pediatr Dis.* 2020;65–71.
19. Al-Zidan RN. Potential Drug-Drug and Drug-Disease interactions of selected experimental therapies used in treating COVID-19 patients. *J Drug Deliv Ther.* 2020;10(6):219–30.
20. T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası (2020). COVID-19 (Sars-Cov2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme (Hidroksiklorokin Sülfat 200 mg Film Tablet). (20/01/2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66535/covid-19-sars-cov2-enfeksiyonu-tedavisinde-kullanilacak-ilaclara-iliskin-bilgilendirme-hidroksiklorokin-sulfat-200-mg-film-tablet.html> adresinden ulaşılmıştır).
21. Gilbert, D. N., Chambers, H. F., & Eliopoulos GM. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2020. 50th ed. 2020. 304 p.
22. Potì F, Pozzoli C, Adami M, Poli E, Costa LG. Treatments for COVID-19: emerging drugs against the coronavirus. *Acta Biomed.* 2020;91(2):118–36.
23. Alhaji S, Gencer S. Investigating Side Effects of Existing Drugs Used in Covid-19 Treatment. In 2020.
24. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854–87.
25. Lemaitre F, Solas C, Grégoire M, Lagarce L, Elens L, Polard E, et al. Potential drug–drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 2020;34(5):530-547.
26. Faizah AK, Nurrahman NWD, Putra ON. A Mini Review : Clinically Significant Potential Drug-Drug Interactions In COVID-19 and Comorbid Therapy. *Pharm Sci Res.* 2020;7(4):23–8.
27. UpToDate (2020). Favipiravir (United States: Not commercially available; refer to Prescribing and Access Restrictions): Drug information. (20/01/2021 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/favipiravir-united-states-not-commercially-available-refer-to-prescribing-and-access-restrictions-druginformation?search=favipiravir&topicRef=127429&source=see_link adresinden ulaşılmıştır).

28. Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Alkindi N, Pourmand A. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(7):1488-1493.
29. Bolarin JA, Oluwatoyosi MA, Orege JI, Ayeni EA, Ibrahim YA, Adeyemi SB, et al. Therapeutic drugs for SARS-CoV-2 treatment: Current state and perspective. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107228.
30. U.S. Food & Drug Administration (FDA) (2020). Highlights of Prescribing Information-Veklury. (20/01/2021 tarihinde <https://search.usa.gov/search?affiliate=fda1&page=2&query=veklury> adresinden ulaşılmıştır).
31. U.S. Food & Drug Administration (FDA) (2020). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs (Actemra). (20/01/2021 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125276s129,125472s042lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır).
32. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(20):10970-10975.
33. Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (2020). Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. (20/01/2021 tarihinde <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19> adresinden ulaşılmıştır).
34. World Health Organization (WHO) (2020). WHO updates clinical care guidance with corticosteroid recommendations. (20/01/2021 tarihinde <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations> adresinden ulaşılmıştır).
35. UpToDate (2020). Dexamethasone (systemic): Drug information. (20/01/2021 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/dexamethasone-systemic-drug-information?search=co%2019&topicRef=9334&source=see_link adresinden ulaşılmıştır).
36. Shokr M, Rashed A, Lata K, Kondur A. Dexamethasone Associated ST Elevation Myocardial Infarction Four Days after an Unremarkable Coronary Angiogram—Another Reason for Cautious Use of Steroids: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports Cardiol*. 2016;2016:1–6.
37. UpToDate (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Convalescent plasma and hyperimmune globulin. (20/01/2021 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-convalescent-plasma-and-hyperimmune-globulin?search=adresinden> ulaşılmıştır).
38. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liumbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus*. 2016 Mar;14(2):152–7.
39. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol*. 2020;190(11):2290-2303.
40. T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (2020). COVID-19 İmmün (Kovalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi. (20/01/2021 tarihinde <https://shgm.saglik.gov.tr/TR-45986/rehberler.html> adresinden ulaşılmıştır).
41. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1888–97.
42. Wang Y, Zhang Y, Yu Q, Zhu K. Convalescent Plasma Coupled With Medications for the Treatment of a Severe COVID-19 Patient: Drugs Analysis and Pharmaceutical Care Based on the Newly Established Guidelines for COVID-19 Remedy. *Front Pharmacol*. 2020;11.
43. University of Liverpool COVID-19 drug interactions (2021). Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 immune therapies. (5/02/2021 tarihinde <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources> adresinden ulaşılmıştır).
44. T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası (2020). COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar – İlaç Etkileşimler. (08/02/2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66541/covid-19-tedavisinde-kullanilan-ilaclar---ilac-etkileşimleri.html> adresinden ulaşılmıştır).

COVID-19 TEDAVİ STRATEJİLERİ

Ertuğrul GÜÇLÜ¹

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyo-lojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını 31 Aralık 2019 yılında bildirdikten yaklaşık bir hafta sonra enfeksiyona neden olan patojenin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyona neden olan virüs, 2003 yılında salgına neden olan Ağır Akut Solunum Sendromu- coronavirusa (SARS-CoV) benzediği için SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiş ve neden olduğu hastalığa koronavirüs hastalığı 19 (COVID-19) ismi verilmiştir[1]. Bu bölümde COVID-19 tedavisi tartışılacaktır. Öncelikle belirtmek isterim ki burada paylaşılan bilgiler bu bölümün yazıldığı tarihe ait olan güncel literatür ve rehberler ışığında derlenmiş olup, tedavide kullanılan ilaçlar ve tedavi stratejileri ile ilgili rehberler sürekli güncellendiği için güncel literatür ve rehberler yakından takip edilmelidir.

Dünya'da yayılımı henüz kontrol altına alınmayan SARS-CoV-2 ile 05 Ocak 2021 tarihi itibarıyla 86,453,154 kişi enfekte olmuş ve 1,867,986 hasta hayatını kaybetmiştir. Enfeksiyona bağlı ölüm hızı rapor edilen yayınlarda değişmekle beraber % 0 – 1.54 arasındadır[2,3]. solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi şiddetli enfeksiyon ile hastaneye başvuran hastalar, toplam hasta sayının yaklaşık %5'i olup, bu grupta olgu ölüm oranı %50'lere çıkmaktadır[3]. Pandeminin ilk günlerinden itibaren COVID-19'a etkili olabilecek antiviraller araştırılmaya başlanılmış ve SARC-CoV ve Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüs (MERSCoV) tedavisinde etkili olduğu yapılan invitro ve invivo çalışmalarda gösterilen antiviraller kullanılmaya başlanılmıştır. Ancak ne yazık ki bu tedavilerle tam bir başarı elde edilemediği için COVID-19'a etkili yeni antivirallere acil ihtiyaç vardır[4].

¹ Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik mikrobiyoloji AD e-mail: eguculu@sakarya.edu.tr

Hastalığın klinik seyri

SARS-CoV-2'yi hedefleyen antiviraller, hastalığın erken evrelerinde uygulandığında etkili olabilir ancak ileri aşamalarda faydası şüphelidir. Benzer şekilde, çok erken dönemde anti-enflamatuar tedavinin kullanılması gerekli olmayabilir ve hatta kortikosteroid tedavisi viral replikasyonu tetikleyebilir. Bu nedenle enfeksiyonun evreleri iyi bilinmelidir. Görünüşe göre üç farklı, ancak iç içe geçmiş patolojik evre vardır. COVID-19'un inkübasyon periyodu ortalama 6,4 (2,1-11,1) gündür. Bu dönemin sonunda ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji, yorgunluk gibi sıklıkla görülen semptomlar yanı sıra, daha az sıklıkta baş ağrısı, hemoptizi ve ishal gibi semptomlarla seyreden, virüsün kendisinin tetiklediği birinci evre (erken enfeksiyon) başlamaktadır. İkinci evre de (pulmoner faz) virüs akciğer parankimini istila ederek akciğerlerde şiddetli interstisyel inflamasyona neden olur. Bu dönemde hipoksinin (bazen görülmeyebilir) eşlik ettiği nefes darlığı görülür. Bu klinik durum bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde akciğerlerde buzlu cam opasitesi olarak kendini gösterir. Bu lezyon başlangıçta tek bir lobu içerir, ancak daha sonra birden fazla akciğer lobuna genişler. Üçüncü evre (hiperenflamasyon fazı) konak yanıtına bağlı meydana gelen inflamasyon fazıdır. Bu fazda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sistemik enflamatuar yanıt sendromu (SIRS), şok ve kalp yetmezliği görülebilir. Hastalık, yaşlılar (> 60 yaş), immün yetmezliği olanlar ve altta yatan kronik tıbbi rahatsızlıkları (örneğin, diyabet mellitus, kalp hastalığı) olanlar da daha şiddetli seyretmektedir[1,5-7].

Antiviral etkili tedaviler

Hastalığın birinci fazı, virüsün inokulasyon ve sonrasındaki 5-6 günü kapsar. Bu dönemde, SARS-CoV-2 çoğalır ve esas olarak solunum sistemine odaklanarak konakta yaşamaya ve çoğalmaya devam eder. Bu aşamadaki tedavi öncelikle semptomatiktir. Hastalığın bu erken evresinde immunité baskılayıcı tedavi alan has-

aların immunsupresyon tedavi dozu azaltılmalı ve steroid gibi kontraendikasyon yoksa (solid organ transplantasyonu gibi) immunité baskılama etkisi olan tedavilerden kaçınılmalıdır. Bu fazda etkinliği kanıtlanmış bir antiviral semptomların süresini azaltabilir, bulaşıcılığı en aza indirebilir ve hastalığın şiddetli enflamasyon ile seyretmesini önleyebilir. Virüsün zararlı etkisi bu evrede sınırlandırılabilen hastalarda prognoz ve iyileşme mükemmel olabilir[7].

SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkinliği invitro çalışmalarda gösterilen veya SARS, MERS-CoV gibi diğer coronaviruslarda etkinliği olduğu gösterilen antiviraller salgının ilk günlerinden itibaren COVID-19 hasalarında kullanılmaya başlanılmıştır. Bundan sonraki bölümde COVID-19 tedavisinde sıklıkla kullanılan bu ilaçlar literatür eşliğinde tartışılacaktır.

Klorokin, Hidroksiklorokin

İki aminokinolin - klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ)- çoğunlukla sıtma ve romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Salgının ilk günlerinden itibaren COVID-19 hastalarında birincil tedavi seçeneği olarak önerilmiştir. CQ ve HCQ zayıf diprotik özelliklere sahiptir. Virüs konakçı hücreye kaynaşırken endozom içindeki pH'yı yükselterek antiviral etki gösterir. Her ikisinin de Vero E6 hücrelerinde COVID-19'a karşı aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Ortamda CQ veya HCQ varlığında, viral S proteininin hücreye bağlanamadığı gösterilmiştir[4,8]. CQ ve HCQ'nun gebelikte kullanımı oküler toksisite dahil doğumsal anomali riskinde artışa neden olmaktadır[9].

Salgının ilk aylarında Çin'de yapılan çok merkezli çalışmalarında HCQ ve CQ'nin COVID-19 ilişkili pnömoni tedavisinde belirgin etkisinin olduğu ve güvenliğinin tolere edilebilir olduğu rapor edilmiştir[10]. Fransa'da yapılan randomize olmayan çalışmada, hastalığın 6. gününde nazofarengeal viral klerens HCQ/azitromisin, HCQ monoterapisi verilenler ve kontrol grubun-

da sırasıyla %100, %57,1 ve %12,5 bulunmuştur[11]. Bu çalışmayı kaynak gösteren Amerika Gıda ve İlaç dairesi (FDA) 28 Mart 2020 tarihinde HCQ için COVID-19 tedavisinde acil kullanım onayı vermiştir[12]. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda bu ilaçların COVID-19'da tedaviye katkı sağlamadıkları, hatta mortalite ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Geleris J ve ark.[13]. HCQ verilen hastalar ile verilmeyen hastalarda ölüm ve entübasyon oranlarının benzer olduğunu rapor etmiştir. Rosenberg ve ark.'da[14] hastanede ölüm oranını HCQ/azitromisin kombinasyonu, HCQ monoterapisi ve standart tedavi verilenlerde sırasıyla %25,7, %19,9 ve %12,7 olduğunu bildirmiştir. Recovery çalışma grubu da yaptıkları randomize, kontrollü ve açık etiketli çalışmada HCQ verilenler ile standart tedavi verilenlerde 28 günlük mortalite oranlarının benzer olduğunu rapor etmiştir. FDA; HCQ ve CQ'nin COVID-19 tedavisinde mortalite ve hastanede yatış süresini azaltmadığı bilakis yan etkilerinin fazla olması hatta bazı çalışmalarda ölüm oranını artırması nedeniyle 24 Nisan 2020'de ayaktan takip edilen hastalarda, 15 Haziran 2020'de hastanede yatan COVID-19 hastalarında bu ilaçların acil kullanım onayını kaldırmıştır[15].

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/ritonavir (Lpr/R) kombinasyonu, Human immun yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu tedavisinde kullanılan güçlü bir proteaz inhibitörüdür. SARS tedavisinde klinik sonuçları iyileştirdiği, ölüm oranını azalttığı ve viral yükü azalttığı için COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür[16]. Proteaz inhibitörlerinin maternal ve kordon kanındaki konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda termde plasentayı geçmediği ve konjenital anomali riskinde artışa neden olmadığı düşünülmektedir. HIV tedavisi için Lpr/R alan gebelerde konjenital malformasyon oranının normal popülasyon ile benzer olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle COVID-19 tanısı alan gebelerde kullanılmıştır[17].

Salgının ilk günlerinde Lpr/R tedavisi verildikten hemen sonra viral yükün azaldığı hatta saptanamaz düzeye indiğini bildiren olgu sunumları yayınlanmıştır[18]. Ancak randomize kontrollü çalışmalar bu bulguları desteklememektedir. Çin'de yapılan çalışmada Lpr/R, umifenovir, umifenovir-Lpr/r kombinasyonu ile standart tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada PCR negatifleşmesi ve tedavinin 7. gününde kliniğin ağırlaşması Lpr/R verilen tedavi kolu ile standart tedavi verilen kolda benzer bulunmuştur[19]. Diğer bir randomize açık etiketli çalışmada Lpr/R kombinasyonu standart tedavi ile karşılaştırılmıştır. Klinik iyileşme süresi, 28. günde mortalite oranı ve PCR negatifleşmesi LPR/R kombinasyonu verilenler ile standart tedavi verilenlerde benzer bulunmuştur. Üstelik LPR/R verilen hastaların %14'ü gastrointestinal sistem şikâyetleri ve döküntü gibi yan etkiler nedeniyle planlanan 14 günlük tedaviyi tamamlayamamıştır[20]. RECOVERY çalışma grubunun İngiltere'de yaptığı çok merkezli randomize kontrollü açık etiketli çalışmada 1626 Lpr/R verilen hasta ile 3424 standart tedavi verilen hasta karşılaştırılmıştır. Lpr/R verilen 374 (% 23) hasta ile standart tedavi verilen 767 (% 22) hastanın 28 gün içinde öldüğü rapor edilmiştir ($p=0.60$). Her iki grupta da hastaneden taburculuk süresi ortancası 11 gün olarak bulunmuştur[21].

Ribavirin

Ribavirin birçok viral hastalığın tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir guanozin analogudur. Genellikle interferon ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Interferon ile kombine olarak kronik hepatit C tedavisinde bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır[22]. SARS tedavisinde Lpr/R ile kombine edildiğinde ARDS riskini ve ölüm oranını azalttığı bildirilmiştir[15]. İn vitro çalışmalarda yüksek konsantrasyonlarda SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği gösterilmiştir[23]. Hematolojik ve hepatotoksik yan etki potansiyeli yüksek bir antiviraldir. COVID-19 da hem yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç duyulması hem de özel-

likle hemoglobin düzeyini düşürmesi nedeniyle, SARS-CoV-2'nin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonunun tedavisi için uygun bir ajan olarak görünmemektedir[24].

Favipiravir

Favipiravir, RNA virüslerinde RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin seçici ve potent inhibitörüdür. Virüs RNA'sına entegre olarak zincir sonlanmasına ve mutagenesine neden olur. Mutasyon artışı yanında, virüs tarafından indüklenen bir sitopatik etki ile viral RNA ve enfeksiyöz partiküllerde azalmaya neden olur. İnfluenza tedavisi için ilk olarak Japonya'da onay alan favipiravir, daha sonra Çin'de onay almıştır. Arenavirus, filebovirüs, hantavirüs gibi RNA virüslerinin replikasyonunu durdurabilir[25]. Yapılan bir invitro çalışmada SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. Favipiravir kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler, gastrointestinal sistem şikayetleri, ürik asit düzeyinde yükselme, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği, nötrofil sayısında düşme ve trigliserit yükselmesidir. Gebe ve emziren annelerde kullanımı kontrendikedir[23].

Çin'de yapılan randomize açık etiketli çalışmada favipiravir ile Lpr/R etkinliği hafif-orta şiddetli COVID-19 olgularında karşılaştırılmıştır. Viral temizlenme favipiravir kolunda 4 günde meydana gelirken, Lpr/R kolunda 11. günde meydana gelmiştir. Ayrıca tedaviden sonraki 14. günde BT'de akciğer bulgularında düzelleme favipiravir kolunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (91.43% vs. 62.22%; $p=0.004$)[26]. Çin'de yapılan bir diğer prospektif randomize kontrollü açık etiketli çalışmada favipiravir ile umifenovir karşılaştırılmıştır. Hastalığın 7. gününde klinik iyileşme iki grupta benzer bulunurken (71/116 vs 62/120, $p=0.14$), ateş ve öksürük favipiravir kolunda daha hızlı düzelmiştir ($p<0.05$). Oksijen desteği ihtiyacı ve noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı da iki grupta benzer bulunurken, favipiravir verilen hastaların %13,8'inde ürik asit yüksekliği görülmüştür[27].

Favipiravirin hafif-orta şiddetli COVID-19 hastalarında etkinliğini araştıran randomize kontrollü faz 3 çalışmada viral saçılım favipiravir kolunda 5 günde sonlanırken, standart tedavi kolunda 7 günde sonlanmıştır ($p=0.12$). Klinik iyileşme ise favipiravir kolunda daha hızlı meydana gelmiştir (3 gün vs 5 gün, $P=0.03$). Favipiravire bağlı yan etki hastaların %36'sında görülmüş olup, en sık görülen iki yan etki ürik asit yüksekliği (%16) ve karaciğer enzim yüksekliğidir (%7)[28]. Bu çalışmanın verilerini temel alan Hindistan ve Rusya sağlık otoritesi COVID-19'da favipiravir kullanımı için onay vermiştir.

Japonya'da yapılan randomize plasebo kontrollü faz 3 çalışmada favipiravir ile standart tedavi ciddi olmayan pnömoni bulguları olan 156 COVID-19 hastasında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada klinik iyileşme favipiravir kolunda daha hızlı meydana gelmiştir (11.9 gün vs 14.7 gün, $p=0.01$). Bu çalışma sonucunda ise favipiravir Japonya sağlık otoritesi tarafından COVID-19 tedavisinde kullanım onayı almıştır[29].

Remdesivir

Remdesivir (GS-5734), Gilead Sciences (Foster City, CA, ABD) tarafından geliştirilen bir adenozin trifosfat analogudur. Koronavirüs ve Ebola virüs enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Esansiyel replikasyon enzimleri olan RNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek viral replikasyonu durdurur. Ekzozonükleazın yeniden okuma aktivitesini atlatarak viral transkripsiyonun erken sonlandırılmasını destekler. Bu nedenle SARS-CoV ve MERS-CoV dâhil geniş antiviral etkinliği vardır[4, 30].

Remdesivirin ağır COVID-19'da etkinliğini araştıran randomize plasebo kontrollü çift kör çok merkezli ilk çalışma Çin'de yapılmıştır. Bu çalışmada 158 hastaya remdesivir verilirken, 79 hastaya plasebo verilmiştir. Bu çalışmada remdesivirin klinik iyileşmeyi hızlandırmadığı (21 gün vs 23 gün, hazard ratio 1.23 [95% CI 0.87–1.75]), 28. günde ki mortalitenin benzer olduğu (%14 vs

%13) ve alt ve üst solunum yolu örneklerinde viral temizlenme hızının benzer olduğu rapor edilmiştir[30]. Remdesivirin plasebo ile karşılaştırıldığı bir diğer randomize kontrollü çift kör çalışmada, 1062 hasta (541 remdesivir, 521 plasebo) değerlendirilmiştir. Remdesivir verilen hastalarda ilk gün 200 mg verildikten sonra 9 gün daha 100 mg verilmiştir. İyileşme zamanı remdesivir grubunda 10 gün, plasebo grubunda 15 gün ($p < 0.001$) bulunmuştur. Tedavinin 29. gününde ki mortalite oranı remdesivir grubunda %11,4 iken, plasebo kolunda %15,2 (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.52 to 1.03) bulunmuştur[31].

Gilead sponsorluğunda yapılan randomize kontrollü açık etiketli faz 3 çalışmada, remdesivirin 5 günlük tedavisi ile 10 günlük tedavisi hastanede yatan, oda havasında oksijen saturasyonunu %94 altında olup, akciğer BT'sinde pnömoni bulgusu olan hastalarda karşılaştırılmıştır. Tedavi başlangıcında 10 günlük tedavi koluna randomize edilen hastaların kliniğinin daha ağır olduğu ($p=0.02$), ancak her iki kolda klinik iyileşme, mortalite ve hastaneden taburculuk gibi çalışma sonlanım noktalarının benzer olduğu bulunmuştur[32]. Spinner ve ark.[33] düzenledikleri randomize kontrollü çalışmada 596 orta şiddette COVID-19 hastasını 5 günlük remdesivir, 10 günlük remdesivir ve standart tedavi olmak üzere 3 kolda incelemiştir. Bu çalışmada 5 gün remdesivir verilen hastalarda, standart tedavi verilenlere göre klinik iyilik hali daha olumlu bulunurken ($p=0.02$), 10 gün remdesivir verilenler ile standart tedavi verilenler arasında fark bulunmamıştır ($p=0.18$). Tedavinin 28. gününde ki mortalite 5 gün remdesivir verilenlerde %1 bulunurken, 10 gün remdesivir verilen kol ile standart tedavi verilen kolda % 2 bulunmuştur.

Bu çalışmalar sonucunda remdesivir COVID-19 tedavisi için 22 Ekim 2020 tarihinde FDA tarafından hastanede yatan erişkin ve 12 yaşından büyük (en az 40 kg) çocuklar için kullanım onayı almıştır. Remdesivir COVID-19 tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk antivirdir[34].

DSÖ, COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğinin araştırılmasını desteklemektedir. WHO Solidarity çalışma grubunun 30 ülke ve 405 hastanede yürüttüğü randomize kontrollü çalışmada 11.330 yetişkin hasta 2750'si Remdesivir, 954'ü HCQ, 1411'i Lpr/R, 651'i Interferon ve Lpr/R, 1412'si sadece Interferon almak üzere randomize edildi. Etkinliği araştırılan antiviralleri almayan 4088 hasta ise kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmaya alınan hastalarda 1253 ölüm meydana geldi (medyan 8. günde, IQR 4-14). Çalışmada incelenen ilaçların hiçbirisi mortalite, ventilasyona başlama veya hastanede kalma süresinin azalmadığı rapor edildi[35].

Konvelesan plazma

konvelesan plazma tedavisi eskiden beri çeşitli hastalıklarda kullanılan pasif antikör tedavisidir. İyileşmiş hastaların enfekte olduğu patojene karşı geliştirmiş olduğu antikörleri içeren plazması, tedavi amaçlı olarak aktif hastalığı olan kişilerde kullanılmaktadır. Kızamık, Arjantin hemorajik ateşi, suçiçeği, sitomegalovirüs enfeksiyonları, parvovirüs B19, MERS-CoV, H1N1 ve H5N1 influenza virüslerinin tedavisinde etkili olduğu rapor edilmiştir[36]. 2015 yılında yapılan bir çalışmada viral etiyojolojiye bağlı şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonları (SARI) tedavisinde ölüm oranlarını %75 oranında azalttığı rapor edilmiştir[37].

COVID-19'da plazma tedavisinin etkinliği ve güvenliği ile ilgili farklı sonuçlar rapor edilmektedir. Hastalığın hangi döneminde verildiği plazma tedavisinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerdendir. Çin'de yapılan açık etiketli randomize çok merkezli bir çalışmaya ağır solunum yetmezliği, şok, mekanik ventilatörde takip edilen hastalar gibi toplam 200 ağır COVID-19 hastasının alınması planlanmış ancak Çin'de hasta sayısının azalması nedeniyle çalışma 103 hasta ile sonlandırılmak zorunda kalmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre klinik iyileşme ve mortalite konvelesan plazma verilenler ile standart tedavi verilenlerde benzer bulunmuştur[38]. MayoClinic önderliğinde yapılan çok merkezli çalışmada

plazma tedavisi verilen 35,322 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu çalışmada tanı konulduktan sonra ki 3 gün içerisinde plazma verilenlerde, 4. günden sonra plazma verilenlere göre 7. günde ki (% 8,7 vs % 11,9) ve 30 günde ki (% 21,6 vs % 26,7) mortalite anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu verilen plazmada ki antikor düzeyi ile mortalite ilişkisidir. Plazmada ki antikor miktarı arttıkça mortalitenin azaldığı bildirilmiştir[39]. FDA bu çalışmanın sonuçlarını kaynak göstererek, 23 ağustos 2020 tarihinde COVID-19 tedavisinde konvelesan plazma için "acil kullanım onayı" verdi[40].

COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastalarda konvelesan plazma transfüzyonunun güvenli olduğu rapor edilmiştir. Plazma tedavisi verilen hastanede yatan 20,000 COVID-19 hastasının incelendiği araştırmada ciddi yan etkilerin insidansı düşük bulundu. Bu yan etkiler şunlardı; 78 (< %1) olguda transfüzyon reaksiyonu, 113 (< %1) olguda tromboemboli veya trombotik olay, 677 (≈ %3) olguda kardiyak olaylar. Üstelik trombotik olayların 75'inde ve kardiyak olayların 597'sinde olayın plazma transfüzyonuyla ilişkili olmadığı kararına varılmıştır[41]. Konvelesan plazma verilmesi planlanan hastalarda IgA düzeyinin normal olduğu transfüzyon öncesi teyit edilmelidir.

Antienfektif tedavi

Hastalığın birinci evresinde kullanıldığında maksimum etkinliği olması beklenen antivirallerin yukarıda değinilen klinik çalışmalarda da görüldüğü gibi, ne yazık ki faydaları ya hiç yok ya da çok azdır. Hastalığın ikinci evresinde konak yanıt fazı başlamakta ve bazı hastaların hastanede gözlem altında tutulması gerekebilmektedir. Bu fazda tedavinin ana iskeleti destekleyici tedavi olup, etkili olduğu düşünülen ve rehberlerin önerdiği antiviraller yine kullanılabilir. Bu evrede virüs akciğerlerde enflamasyona neden olduğu için akciğer görüntüleme yöntemlerinde infiltrasyonlar görülmekte ve bakteriyel pnömoni ile karıştırılabilmektedir. C-reaktif protein (CRP) COVID-19'da

yüksek titrelerle çıktığı için bakteriyel viral pnömoni ayırıcı tanısında kullanılamamaktadır. Ancak prokalsitonin (PCT) COVID-19 hastalarının neredeyse tamamında normal olduğu için ayırıcı tanıda kullanılabilir. PCT titresi normal sınırlarda bulunan ve takibinde yükselme tespit edilmeyen hastalarda bakteriyel enfeksiyon dışlanmalı ve antibiyotik tedavisinden kaçınılmalıdır[5,42].

Hastalığın ikinci evresinin ilk günlerinde immun sistemi baskılama riski olan antienfektif tedaviden (steroidler) kaçınılmalıdır. Ancak hastada hipoksi varsa, solunum yetmezliği gelişmesi ve mekanik ventilatör ile takip edilme riski artacağı için steroid başlanması yararlı olabilir[5].

COVID-19 hastalarının çok az bir kısmı, akciğer dışı sistemik hiperenflamasyon sendromu ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu olarak ortaya çıkan, hastalığın üçüncü ve en şiddetli aşamasına geçebilir. Kritik derecede hasta olan bu hastalarda, viral enfeksiyona yanıt olarak bir sitokin fırtına sendromunun (SFS) ortaya çıktığını düşündüren hem klinik belirti ve semptomlar hem de laboratuvar anormallikleri vardır. Spesifik olarak, SFS'li COVID-19 hastalarında yüksek ateş, konfüzyon ve koagülopati olabilir. Bu aşamada şok, solunum yetmezliği ve hatta kardiyopulmoner kollaps görülebilir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarında SFS ile ilişkili olarak laboratuvar parametrelerinden karaciğer enzimleri, C-reaktif protein, ferritin, interlökin (IL) -2, IL-6, IL-7, granülosit koloni stimüle edici faktör, tümör nekroz faktör alfa, D-dimer, pıhtılaşma süreleri ve laktat dehidrojenaz yüksek bulunurken, lenfosit ve platelet düzeyleri düşük tespit edilir. Özellikle > 700 ng/ml tespit edilen ferritin, > 150 mg/L CRP ve CRP'nin 24 saat içerisinde iki kat yükselmesi (50 mg/L üzerinde olması koşuluyla) klinisyeni SFS için uyarmalıdır[7,43].

Evre III'te sistemik enflamasyon görülebilir. Bu dönemde verilecek tedavinin amacı sistemik enflamasyon henüz çoklu organ disfonksiyonuna neden olmadan enflamasyonu baskılamaktır. Bu aşamada kortikosteroid, tocilizumab (IL-6 inhibitörü) veya anakinra (IL-1 reseptör antagonisti)