

COVID-19 ve Güncel Endokrinolojik Yaklaşımlar

Editör

Emin Murat AKBAŞ



© Copyright 2021

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-8430-53-0	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
COVID-19 ve Güncel Endokrinolojik Yaklaşımlar	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Emin Murat AKBAŞ ORCID iD: 0000-0002-3033-0073	Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin DİLMEN	MED115000
	DOI
	10.37609/akya.975

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanarak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1.	COVID-19’da Güncel Tedavi Yöntemleri.....	1
	Ayşegül DEMİRBAŞ	
Bölüm 2.	COVID-19 ve Endokrinolojiye Bakış.....	13
	Mustafa AYDEMİR	
Bölüm 3.	Yoğun Bakım Ünitesinde Endokrin Problemler	35
	Bayram Furkan CANDAN	
Bölüm 4.	COVID-19 ve Metabolik Sendrom.....	49
	Coşkun ATEŞ	
Bölüm 5.	COVID-19 ve Malnutrisyon	57
	Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU	
Bölüm 6.	COVID-19 ve Prediyabet	71
	Levent DEMİRTAŞ	
Bölüm 7.	COVID-19 ve Diabetes Mellitus.....	81
	Seher ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ	
Bölüm 8.	Aktif COVID-19 Hastası ve Diyabet Yönetimi.....	87
	Selin GENÇ	
Bölüm 9.	COVID-19, Yoğun Bakım Hastası ve Diyabet Yönetimi.....	97
	Gökhan TAZEGÜL	
Bölüm 10.	Glukokortikoid Kullanan Hastada Diyabet Yönetimi.....	111
	Adil Furkan KILIÇ	

İçindekiler

Bölüm 11.	COVID-19 ve Hiperglisemik Aciller.....	121
	Filiz MERCANTEPE	
Bölüm 12.	COVID-19 ve Diyabetik Ayak.....	127
	Arzu OR KOCA	
Bölüm 13.	COVID-19 ve Hipertansiyon.....	135
	Mustafa Rauf KARAYUMAK	
	Hikmet HAMUR	
Bölüm 14.	COVID-19 ve Dislipidemiler	143
	Arzu UZUN	
Bölüm 15.	COVID-19 ve Tiroiditler.....	153
	M. Masum CANAT	
Bölüm 16.	COVID-19 ve Adrenal Yetmezlik	163
	Emin Murat AKBAŞ	
	Nergis AKBAŞ	
Bölüm 17.	COVID-19 ve Glukokortikoid Kullanımı.....	173
	Çetin ERGÜL	
Bölüm 18.	COVID-19 ve Diabetes İnsipitus	181
	Adalet ÖZÇİÇEK	
Bölüm 19.	COVID-19 ve Osteoporoz	205
	Ayça URAN ŞAN	
Bölüm 20.	COVID-19 ve D Vitamini Eksikliği	217
	Emine Esra ERGÜL	
Bölüm 21.	COVID-19 ve Kalsiyum Anormallikleri	227
	Aycan ACET	

İçindekiler

Bölüm 22. COVID-19 ve Obezite	235
Ersin KULOĞLU	
Bölüm 23. COVID-19 ve Tirotoksikoz	241
Esma Gülsun ARSLAN CELLAT	
Bölüm 24. COVID-19 ve Hipotiroidizm	251
Bünyamin AYDIN	
Bölüm 25. COVID-19 ve Nontiroidal Hasta Sendromu.....	257
Seda Erem BASMAZ	
Bölüm 26. COVID-19 ve Tiroid Kanserleri Tanı, Takip ve Tedavide Neler Değişti?.....	263
Tolga KALAYCI	
Bölüm 27. COVID-19 ve Hipofiz Hastalıkları	271
Müge KESKİN	
Bölüm 28. COVID-19 ve Uygunsuz ADH Sendromu-Hiponatremi.....	279
Hamza GÜLTEKİN	
Bölüm 29. COVID-19 ve Cushing Sendromu	285
Esma Gülsun ARSLAN CELLAT	
Bölüm 30. COVID-19 ve Endokrinolojik Acillere Genel Bakış.....	301
Şeyma AKKUŞ Gizem GİZLİ	
Bölüm 31. COVID-19 ve Endokrinolojide Kullanılan Ajanlar Nelere Dikkat Etmek Lazım?.....	313
Özlem ÇELİK AYDIN	

YAZARLAR

Uzm. Dr. Ayca ACET

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü

 0000-0002-9395-3366

Öğr. Gör. Dr. Mustafa AYDEMİR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Bölümü Endokrin ve
Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0002-5145-0920

Dr. Öğr. Üyesi Nergis AKBAŞ

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp
Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.

 0000-0002-7236-1767

Dr. Öğr. Üyesi Bünyamin AYDIN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları AD.
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

 0000 0003 2059 1074

Prof. Dr. Emin Murat AKBAŞ

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

 0000-0002-3033-0073

Uzm. Dr. Seda Erem BASMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

 0000-0002-1734-872X

Uzm. Dr. Şeyma AKKUŞ

Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Acil Tıp

 0000 0001 7568 4492

Uzm. Dr. M. Masum CANAT

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim
ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları
Bölümü Endokrinoloji ve Metabolizma
BD.

 0000-0002-3178-056X

**Uzm. Dr. Esma Gülsun ARSLAN
CELLAT**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları Bölümü Endokrinoloji ve
Metabolizma BD.

 0000-0002-3151-2549

Uzm. Dr. Bayram Furkan CANDAN

Eskişehir Şehir Hastanesi Yoğun Bakım
Bölümü

 0000-0003-4290-1002

Uzm. Dr. Coşkun ATEŞ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

 0000-0003-4565-9848

Uzm. Dr. Özlem ÇELİK AYDIN

Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Tıbbi Farmakoloji
Bölümü

 0000-0002-8287-7126

**Uzm. Dr. Seher ÇETİNKAYA
ALTUNTAŞ**

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim
ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları
Bölümü Endokrinoloji ve Metabolizma
BD.

 0000-0002-9733-9443

Uzm. Dr. Ayşegül DEMİRBAŞ

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Bölümü

 0000-0002-9659-2578

Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim
ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları
Bölümü

 0000-0002-3951-5648

Uzm. Dr. Çetin ERGÜL

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları AD.

 0000-0002-9199-0016

Uzm. Dr. Emine Esra ERGÜL

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
AD.

 0000-0002-4326-575X

Uzm. Dr. Selin GENÇ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları Bölümü Endokrinoloji ve
Metabolizma BD.

 0000-0001-5525-3476

Dr. Öğr. Üyesi Gizem GİZLİ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp
Fakültesi Acil Tıp AD.

 0000-0001-9141-6121

Uzm. Dr. Hamza GÜLTEKİN

Şırnak Devlet Hastanesi Yoğun Bakım
Bölümü

 0000-0001-9394-4999

Doç. Dr. Hikmet HAMUR

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kardiyoloji AD.

 0000-0002-5806-5849

**Uzm. Dr. Mustafa Gürkan
HAYTAOĞLU**

Denizli Devlet Hastanesi İç Hastalıkları
Bölümü Gastroenteroloji BD.

 0000-0003-2616-0806

Op. Dr. Tolga KALAYCI

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü

 0000-0002-6977-1757

Arş. Gör. Dr. Mustafa Rauf KARAYUMAK

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kardiyoloji AD.

 0000-0002-6444-3500

Uzm. Dr. Müge KESKİN

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları
Bölümü Endokrinoloji ve Metabolizma
Bölümü BD.

 0000-0003-2334-137X

Uzm. Dr. Adil Furkan KILIÇ

Malazgirt Devlet Hastanesi İç Hastalıkları
Bölümü

 0000-0003-2209-5437

Uzm. Dr. Ersin KULOĞLU

Dereli İlçe Devlet Hastanesi İç
Hastalıkları Bölümü

 0000-0002-8499-1926

Uzm. Dr. Filiz MERCANTEPE

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve
Metabolizma BD.

 0000-0002-4325-1534

Uzm. Dr. Arzu OR KOCA

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Bölümü Endokrinoloji ve
Metabolizma BD.

 0000-0001-8433-4769

Doç. Dr. Adalet ÖZÇİÇEK

Erzincan Binalı Yıldırım Üniversitesi Tıp
Fakültesi İç Hastalıkları AD.

 0000-0003-3029-4524

Uzm. Dr. Gökhan TAZEGÜL

Ankara Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi
İç Hastalıkları Bölümü

 0000-0002-0737-9450

Uzm. Dr. Ayça URAN ŞAN

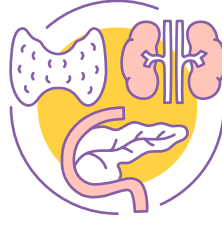
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel
Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü

 0000-0002-9395-3366

Uzm. Dr. Arzu UZUN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve
Metabolizma BD.

 0000-0002-1505-2060



Bölüm 1

COVID-19’da Güncel Tedavi Yöntemleri

Ayşegül DEMİRBAŞ¹

GİRİŞ

Aralık 2019’da Çin’in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde yeni bir koronavirüsün neden olduğu atipik pnömoni salgını bildirilmiştir (1). Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu virüsü, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırmakta ve bunun yol açtığı hastalığı ise Coronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırmaktadır. Enfekte olan hastalar genellikle halsizlik, kuru öksürük, balgam, ateş, nefes darlığı ve ishal ile başvurmuşlardır. Nadiren baş ağrısı ve hemoptizi ile başvuran olgular da bildirilmiştir (2). Koku kaybı (anosmi) ve tat kaybı (ageusia) da bildirilmiştir (3). DSÖ istatistiklerine göre 26 Kasım 2021 itibariyle 259.502.031 doğrulanmış vaka ve 5.183.003 doğrulanmış ölüm mevcuttur (4). Hedefe yönelik tedavi stratejilerine acilen ihtiyaç duyulmasına rağmen, COVID-19 için spesifik bir antiviral tedavi henüz yoktur ve COVID-19 için tedavi kılavuzları ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir.

Hastalığın yönetiminde temelde antiviral ilaçlar ve immünomodülatör ilaçlar yer almaktadır. Hafif vakalar hastalığı ayakta atlatabilirken orta ve şiddetli vakalar hastaneye yatırılarak antipiretikler, antiviraller, antibiyotikler ve steroidlerle birlikte invaziv ve invaziv olmayan ventilasyonu içeren yoğun tedaviyi gerektirebilirler. Komplike vakalar için immünomodülatör ilaçlar ve plazma değişim tedavisi tercih edilirken son yapılan çalışmalarda plazma değişim tedavisinin mortalite üzerine etkisi olmadığından çok tercih edilmemektedir (5).

¹ Uzm. Dr. Ayşegül DEMİRBAŞ, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü
aysegul_2588@hotmail.com

Klinik bir kontrendikasyon varsa mekanik tromboembolizm profilaksisi düşünülebilir.

SONUÇ

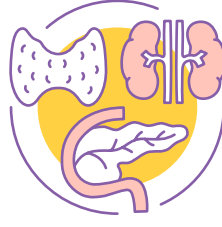
Sonuç olarak, SARS-CoV-2 oldukça bulaşıcı bir virüstür ve mutasyonları gün geçtikçe artmaktadır. Şimdiye kadar COVID-19 hastalığı için spesifik bir tedavi yoktur. Etkili bir önlem alınmazsa ve ilaçlar, aşılar ve hasta takip önlemleri yaygın olarak uygulanmazsa hastalığın ne kadar süreceği öngörülememektedir. Yukarıda belirtilen bazı ilaçlar veya takviyeler ile kombinasyon tedavileri, ayrıca uygun bir immünomodülatör diyet, uygun zihinsel destek ve standartlara bağlılık, sonunda COVID-19'a karşı mücadele devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8.
2. Jin YF, Yang HY, Ji WQ, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12:372
3. Spinato G, Fabbris C, Poiesel J, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020;323:2089–2091.
4. World Health Organization. Overview of coronavirus (COVID-19). [cited 2020 Jul 10].
5. Keith P, Wells AH, Hodges J, Fast SH, Adams A, Scott LK. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single center retrospective review. *Crit Care*. 2020;24(1):518.
6. Hin Fung Tsang Lawrence Wing Chi Chan William Chi Shing Cho Allen Chi Shing Yu Aldrin Kay Yuen Yim Amanda Kit Ching Chan Lawrence Po Wah Ng Yin Kwan Evelyn Wong Xiao Meng Pei Marco Jing Woei Li Sze-Chuen Cesar Wong An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies
7. Ben -Zvi, S. Kivity, P. Langevitz, Y. Shenfeld [Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity](#)
8. J. Gao , Z. Tian , X. Yang Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.
9. E. Keyaerts , L. Vijgen , P. Maes , J. Neyts , M. Van Ranst In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine *Biyokimya. Biyofiz. Araş. Komün.* 323 (2004) , s. 264 – 268
10. A. Savarino , JR Boelaert , A. Cassone , G. Majori , R. Cauda Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases
11. NJ Mercuro, CF Yen, DJ Shim, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 May 1]. *JAMA Cardiol* 2020;e201834 (Torjesen, 2020).
12. TP Seahan , AC Sims , SR Leist , A. Schafer , J. Won , AJ Brown , SA Montgomery , A. Hogg , D. Babusis , MO Clarke , JE Spahn, L. Bauer , S. Sellers , D. Porter , JY Feng , T. Cihlar , R. Jordan , MR Denison , RS Barış Comparative therapeutic efficacy of the combination of remdesivir and lopinavir, ritonavir and interferon beta against MERS-CoV *Nat. Komün.* , 11 (1) (2020) , s. 222 , 10.1038/s41467-019-13940-6
13. John H. Beigel, M.D., Kay M. Tomashek, M.D., M.P.H., Lori E. Dodd, Ph.D., Aneesh K. Mehta, M.D., Barry S. Zingman, M.D., Andre C. Kalil, M.D., M.P.H., Elizabeth Hohmann, M.D., He-

- len Y. Chu, M.D., M.P.H., Annie Luetkemeyer, M.D., Susan Kline, M.D., M.P.H., Diego Lopez de Castilla, M.D., M.P.H., Robert W. Finberg, M.D., Remdesivir for the treatment of COVID 19 –Final report
14. Chan, JF-W, Yao, Y, Yeung, ML, et al . Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset J Infect Dis 2015 ; 212: 1904 – 1913 .
15. Chan, KS, Lai, ST, Chu, CM, ve diğerleri . Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. Hong Kong Med J 2003 ; 9: 399 – 406 .
16. Lim, J, Jeon, S, Shin, HY, et al . Index patient case of tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: administration of lpv/rv for the treatment of covid 19 pneumonia followed by quantitative RT-PCR . J Korean Med Sci 2020 ; 35:e79.
17. Cao, B, Wang, Y, Wen, D, Trial of Lopinavir-Ritonavir in Hospitalized Adults with Severe COVID-19. . N Engl J Med 2020 ;NEJMoa2001282.
18. Chan KS, Lai ST, CHU Chan KS, Lai ST , Chu CM , et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. Hong Kong Med J 2003;9:399–40
19. Cao B Wang, Y, Wen D et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. N Engl J Med 2020;382:1787–99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
20. Lim J , Jeon S , Shin HY , et al. Kore’de COVID-19 enfeksiyonunun üçüncül bulaşmasına neden olan indeks hasta vakası: kantitatif RT-PCR ile izlenen COVID-19 ile enfekte pnömoninin tedavisi için lopinavir/ritonavir uygulaması. J Kore Tıp Bilimi. 2020; 35: e79 .
21. Cao B , Wang Y , Wen D , et al. Severe COVID-19 ile hastaneye kaldırılan yetişkinlerde lopinavir-ritonavir denemesi . N Engl J Med. 2020 ;382(19): 1787–1799 .
22. RECOVERY İşbirlikçi Grubu. COVID-19 (RECOVERY) ile hastaneye kabul edilen hastalarda Lopinavir-ritonavir: randomize, kontrollü, açık etiketli bir platform denemesi . Lancet. 2020 . 10.1016/S0140-6736(20)32013-4
23. Delang, L, Abdelnabi, R, Neyts, J. Favipiravir, ihmal edilmiş ve ortaya çıkan RNA virüslerine karşı potansiyel bir önlem olarak . Antiviral Res 2018 ; 153; 85-94.
24. Cai Q et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 2020
25. Doi ve diğerleri., 2020b ; <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/chemrar-rdif-favipiravir-data/2020>
26. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological manifestations of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020; 8 :420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
27. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. COVID-19’lu hastanede yatan hastalarda deksametazonun etkisi: ön rapor [17 Temmuz 2020’de yayınlandı] N Engl J Med. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
28. Li H, Chen C, Hu F, et al. Kortikosteroid tedavisinin SARS-CoV-2, SARS-CoV veya MERS-CoV enfeksiyonu olan kişilerin sonuçları üzerindeki etkisi: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. Lösemi. 2020; 34 (6):1503–1511. doi: 10.1038/s41375-020-0848-3.
29. Electronic Medicines Compendium (EMC). RoActemra 20mg/ml concentrate for solution for infusion. Updated 23 Jul 2020. [cited 2020 Oct 22].
30. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression . Ulhaq ZS, Soraya GV. Med Mal Enfeksiyonu . 2020; 50 :382–383
31. Tocilizumab among COVID-19 patients in the intensive care unit: a multicenter observational study. Biran N, Ip A, Ahn J, et al. Lancet Rheumatol. 2020; 2 :603–612.
32. Tocilizumab treatment in COVID-19: single center experience. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. J Med Virol. 2020; 92
33. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalized patients with severe COVID-19-related pneumonia. [Ağustos;2020];
34. Otsuka R, Seino KI. Makrofaj aktivasyon sendromu ve COVID-19. Inflamm Regen. 2020; 40:19 .

35. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020; 34 :327–331.
36. Elsevier. Change the way you use drug information. Drug Monograph – Anakinra. [Accessed 31 March 2021].
37. Schett G, Dayer JM, Manger B. Function and role of Interleukin-1 in rheumatic disease. *Nat Rev. Romanatol*. 2016; 12 :14–24.
38. Effectiveness of anakinra for tocilizumab-refractory severe COVID-19: A single-centre retrospective comparative study
39. King A, Vail A, O'Leary C, Hannan C, Brough D, Patel H, Galea J, Ogungbenro K, Wright M, Pathmanaban O, Hulme S, Allan S. Anakinra in COVID-19: clinical considerations essays *Lancet Romatol*.
40. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. Doi
41. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
42. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017046. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017046.



Bölüm 2

COVID-19 ve Endokrinolojiye Bakış

Mustafa AYDEMİR¹

GİRİŞ

Ciddi Akut Solunum Sendromu Coronavirüs-2 (SARS-CoV-2), konakçı hücrelere esas olarak anjiyotensin converting enzim-2 (ACE-2) ve viral reseptörlerden transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) yoluyla girer. Solunum yolunda SARS-CoV-2, bronş epitelindeki siliyer, mukus salgılayan ve Clara hücrelerini ve akciğerde tip 1 pnömositleri enfekte eder. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 geniş bir organotropizm sergilediği için diğer dokuları etkileyerek önceden var olan koşulları hızlandırabilir (1). Son gelişmeler, COVID-19 hastalarında olası bir endokrin sistem enfeksiyonu olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu hasarın patofizyolojik karakterizasyonu ve klinik önemi ve ilgili endokrin disfonksiyonun prognozu üzerindeki etkisi hala tam olarak net anlaşılamamıştır. ACE2 ve TMPRSS2, hipotalamus, hipofiz, tiroid, adrenal, gonadlar ve pankreas adacıkları gibi çeşitli endokrin dokularda eksprese edilir. Endokrin sistem, COVID-19 pandemisi sırasında bir sorun olduğundan, birkaç klinik soru akla gelmektedir (1). COVID-19 hastalarının akut veya geç başlangıçlı endokrin hastalıkları veya işlev bozukluğu geliştirme riskinin daha yüksek olup olmayacağı; alta yatan endokrin hastalıkları veya işlev bozuklukları, enfeksiyon meydana geldiğinde kötü prognoz için risk faktörleri olabilir; pandemi ile ilgili toplum ve sağlık hizmeti kısıtlamaları ve yeniden düzenlenmesi, endokrin hastalıklarının veya işlev bozukluklarının epidemiyolojisinin değişmesine katkıda bulunabilir veya bunların yönetimini etkileyebilir. COVID-19 ve endokrin organ üzerindeki etkilerini sırasıyla gözden geçirelim (2).

¹ Öğr. Gör. Dr. Mustafa AYDEMİR, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü
Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları BD. aydemirmustafa@akdeniz.edu.tr

olanlar göz önüne alındığında, risk altındaki belirli hasta gruplarında aşı güvenliği ve etkinliği ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Bununla birlikte, endokrin hastalıkları olan hastalarda aşılarda daha düşük etkinlik veya güvenlik belirsizliklerine sahip olabileceğine dair makul endişeler veya gerçek endişeler yoktur. Bu nedenle Avrupa Endokrinoloji Derneği tavsiyesine göre genel popülasyonla aynı kuralları takip edebilirler (57). Adrenal yetmezliği olan hastalar, olası yan etkilerin (örneğin, ateş, miyalji veya artralji) ortaya çıkması nedeniyle aşı uygulaması ile ek glukokortikoid dozu gerektirebilir. Buna göre, özellikle PAY, CH, CS, akromegali, hipopituitarizm, hipogonadal erkekler ve polikistik over sendromu olan hastalar göz önüne alındığında, endokrin hastalıkları olan hastalar, muhtemelen öncelikli olarak aşı programına dahil edilmelidir. Bu hastalar arasında yeterli aşı kapsamının elde edilmesi, ilgili klinik riskleri azaltabilir ve teşhis ve tedavi için sağlık tesislerine daha güvenli erişim sağlayabilir (58).

KAYNAKLAR

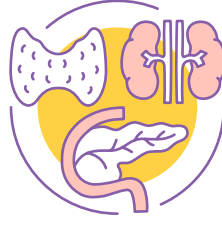
1. Zhou, P.; Yang, X.L.; Wang, X.G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.L.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020, 579, 270–273.
2. Gorbalenya, A.E.; Baker, S.C.; Baric, R.S.; de Groot, R.J.; Drosten, C.; Gulyaeva, A.A.; Haagmans, B.L.; Lauber, C.; Leontovich, A.M.; Neuman, B.W.; et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020, 5, 536–544.
3. Wei, L.; Sun, S.; Zhang, J.; Zhu, H.; Xu, Y.; Ma, Q.; McNutt, M.A.; Korteweg, C.; Gu, J. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem. Cell Biol.* 2010, 88, 723–730.
4. Wheatland, R. Molecular mimicry of ACTH in SARS—Implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med. Hypotheses* 2004, 63, 855–862.
5. RECOVERY Collaborative Group; Horby, P.; Lim, W.S.; Emberson, J.R.; Mafham, M.; Bell, J.L.; Linsell, L.; Staplin, N.; Brightling, C.; Ustianowski, A.; et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19—Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2020, 384, 693–704.
6. Broersen, L.H.A.; Pereira, A.M.; Jørgensen, J.O.L.; Dekkers, O.M. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015, 100, 2171–2180.
7. L'Heudé, M.; Poignant, S.; Elaroussi, D.; Espitalier, F.; Ferrandière, M.; Laffon, M. Nephrogenic diabetes insipidus associated with prolonged sedation with sevoflurane in the intensive care unit. *Br. J. Anaesth.* 2019, 122, e73–e75.
8. Christ-Crain, M.; Hoorn, E.J.; Sherlock, M.; Thompson, C.J.; Wass, J.A.H. Endocrinology in the Time of COVID-19: Management of diabetes insipidus and hyponatraemia. *Eur. J. Endocrinol.* 2020, 183, G9–G15.
9. Diep, P.T.; Talash, K.; Kasabri, V. Hypothesis: Oxytocin is a direct COVID-19 antiviral. *Med. Hypotheses* 2020, 145, 110329.
10. Serban, A.L.; Ferrante, E.; Carosi, G.; Indirli, R.; Arosio, M.; Mantovani, G. COVID-19 in Cushing disease: Experience of a single tertiary centre in Lombardy. *J. Endocrinol. Investig.* 2021, 44, 1335–1336.
11. Yuen, K.C.J. Growth hormone deficiency, acromegaly and COVID-19: Transitioning from media reports to knowledge and a growth hormone hypothesis. *Growth Horm. IGF Res.* 2021, 56,

101363.

12. Arlt, W.; Baldeweg, S.E.; Pearce, S.H.S.; Simpson, H.L. ENDOCRINOLOGY in the TIME of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2020, 183, G25–G32.
13. Bellastella, G.; Maiorino, M.I.; Esposito, K. Endocrine complications of COVID-19: What happens to the thyroid and adrenal glands? *J. Endocrinol. Investig.* 2020, 43, 1169–1170.
14. Contreras-Jurado, C.; Alonso-Merino, E.; Saiz-Ladera, C.; Valinõ, A.J.; Regadera, J.; Alemany, S.; Aranda, A. The Thyroid Hormone Receptors Inhibit Hepatic Interleukin-6 Signaling during Endotoxemia. *Sci. Rep.* 2016, 6, 30990.
15. Lui, D.T.W.; Lee, C.H.; Chow, W.S.; Lee, A.C.H.; Tam, A.R.; Fong, C.H.Y.; Law, C.Y.; Leung, E.K.H.; To, K.K.W.; Tan, K.C.B.; et al. Role of Non-Thyroidal Illness Syndrome in Predicting Adverse Outcomes in COVID-19 Patients Predominantly of Mild to Moderate Severity. *Clin. Endocrinol.* 2021, cen.14476.
16. Winn, B.J. Is there a role for insulin-like growth factor inhibition in the treatment of COVID-19-related adult respiratory distress syndrome? *Med. Hypotheses* 2020, 144, 110167.
17. Boelaert, K.; Edward Visser, W.; Taylor, P.N.; Moran, C.; Léger, J.; Persani, L. ENDOCRINOLOGY in the TIME of COVID-19: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2020, 183, G33–G39.
18. Vicente, N.; Cardoso, L.; Barros, L.; Carrilho, F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D* 2017, 17, 91–96.
19. Jozaghi, Y.; Zafereo, M.E.; Perrier, N.D.; Wang, J.R.; Grubbs, E.; Gross, N.D.; Fisher, S.; Sturgis, E.M.; Goepfert, R.P.; Lai, S.Y.; et al. Endocrine surgery in the Coronavirus disease 2019 pandemic: Surgical Triage Guidelines. In *Head and Neck*; John Wiley and Sons Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2020; Volume 42, pp. 1325–1328.
20. Boonstra, A.; Barrat, F.J.; Crain, C.; Heath, V.L.; Savelkoul, H.F.J.; O'Garra, A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Has a Direct Effect on Naive CD4 + T Cells to Enhance the Development of Th2 Cells. *J. Immunol.* 2001, 167, 4974–4980.
21. Mitchell, F. Vitamin-D and COVID-19: Do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020, 8, 570.
22. Sun, J.K.; Zhang, W.H.; Zou, L.; Liu, Y.; Li, J.J.; Kan, X.H.; Dai, L.; Shi, Q.K.; Yuan, S.T.; Yu, W.K.; et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Aging* 2020, 12, 11287–11295.
23. Di Filippo, L.; Formenti, A.M.; Rovere-Querini, P.; Carlucci, M.; Conte, C.; Ciceri, F.; Zangrillo, A.; Giustina, A. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine* 2020, 68, 475–478.
24. Bennouar, S.; Cherif, A.B.; Kessira, A.; Bennouar, D.E.; Abdi, S. Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. *J. Am. Coll. Nutr.* 2020, 40, 104–110.
25. Tramontana, F.; Napoli, N.; El-Hajj Fuleihan, G.; Strollo, R. The D-side of COVID-19: Musculoskeletal benefits of vitamin D and beyond. *Endocrine* 2020, 69, 237–240.
26. Bassatne, A.; Chakhtoura, M.; Saad, R.; Fuleihan, G.E.H. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. *Metabolism* 2019, 92, 193–205.
27. Gittoes, N.J.; Criseno, S.; Appelman-Dijkstra, N.M.; Bollerslev, J.; Canalis, E.; Rejnmark, L.; Hassan-Smith, Z. Management of calcium metabolic disorders and osteoporosis. *Eur. J. Endocrinol.* 2020, 183, G57–G65.
28. Ott, S.M. Long-Term Safety of Bisphosphonates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 1897–1899.
29. Eastell, R.; Rosen, C.J.; Black, D.M.; Cheung, A.M.; Murad, M.H.; Shoback, D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019, 104, 1595–1622.
30. Tu, K.N.; Lie, J.D.; Wan, C.K.V.; Cameron, M.; Austel, A.G.; Nguyen, J.K.; Van, K.; Hyun, D. Osteoporosis: A review of treatment options. *Pharm. Ther.* 2018, 43, 92–104.

31. Bancos, I.; Hazeldine, J.; Chortis, V.; Hampson, P.; Taylor, A.E.; Lord, J.M.; Arlt, W. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: A potential link to increased mortality. *Eur. J. Endocrinol.* 2017, 176, 471–480.
32. Edvardsen, K.; Bjånesøy, T.; Hellesen, A.; Breivik, L.; Bakke, M.; Husebye, E.S.; Bratland, E. Peripheral Blood Cells from Patients with Autoimmune Addison's Disease Poorly Respond to Interferons in Vitro, Despite Elevated Serum Levels of Interferon-Inducible Chemokines. *J. Interf. Cytokine Res.* 2015, 35, 759–770.
33. Kumar Jain, V.; Lal, H.; Kumar Patralekh, M.; Vaishya, R. Fracture management during COVID-19 pandemic: A systematic review. *J. Clin. Orthop. Trauma* 2020, 11, S431–S441.
34. Bergthorsdottir, R.; Leonsson-Zachrisson, M.; Odén, A.; Johannsson, G. Premature mortality in patients with Addison's disease: A population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 4849–4853.
35. Hashim, M.; Athar, S.; Gaba, W.H. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021, 14, 237690.
36. Terpos, E.; Ntanasis-Stathopoulos, I.; Elalamy, I.; Kastiris, E.; Sergentanis, T.N.; Politou, M.; Psaltopoulou, T.; Gerotziakas, G.; Dimopoulos, M.A. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020.
37. Frankel, M.; Feldman, I.; Levine, M.; Frank, Y.; Bogot, N.R.; Benjaminov, O.; Kurd, R.; Breuer, G.S.; Munter, G. Bilateral adrenal hemorrhage in coronavirus disease 2019 patient: A case report. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020, 105, 1–5.
38. Pal, R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine* 2020, 68, 251–252.
39. Arlt, W.; Baldeweg, S.E.; Pearce, S.H.S.; Simpson, H.L. ENDOCRINOLOGY in the TIME of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2020, 183, G25–G32.
40. Newell-Price, J.; Nieman, L.K.; Reincke, M.; Tabarin, A. ENDOCRINOLOGY in the TIME of COVID-19: Management of Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2020, 183, G1–G7.
41. Young, J.; Bertherat, J.; Vantyghem, M.C.; Chabre, O.; Senoussi, S.; Chadarevian, R.; Castinetti, F. Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: Results of a Compassionate Use Programme in France. *Eur. J. Endocrinol.* 2018, 178, 447–458.
42. Li, D.; Jin, M.; Bao, P.; Zhao, W.; Zhang, S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw. Open* 2020, 3, e208292.
43. Pan, F.; Xiao, X.; Guo, J.; Song, Y.; Li, H.; Patel, D.P.; Spivak, A.M.; Alukal, J.P.; Zhang, X.; Xiong, C.; et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil. Steril.* 2020, 113, 1135–1139.
44. Pivonello, R.; Ferrigno, R.; Isidori, A.M.; Biller, B.M.K.; Grossman, A.B.; Colao, A. COVID-19 and Cushing's syndrome: Recommendations for a special population with endogenous glucocorticoid excess. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020, 8, 654–656.
45. Giagulli, V.A.; Guastamacchia, E.; Magrone, T.; Jirillo, E.; Lisco, G.; De Pergola, G.; Triggiani, V. Worse progression of COVID-19 in men: Is Testosterone a key factor? *Andrology* 2020.
46. Gacci, M.; Coppi, M.; Baldi, E.; Sebastianelli, A.; Zaccaro, C.; Morselli, S.; Pecoraro, A.; Manera, A.; Nicoletti, R.; Liaci, A.; et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum. Reprod.* 2021, 36, 1520–1529.
47. Bhasin, S.; Brito, J.P.; Cunningham, G.R.; Hayes, F.J.; Hodis, H.N.; Matsumoto, A.M.; Snyder, P.J.; Swerdloff, R.S.; Wu, F.C.; Yialamas, M.A. Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018, 103, 1715–1744.
48. Roved, J.; Westerdahl, H.; Hasselquist, D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Horm. Behav.* 2017, 88, 95–105.
49. Doria, A.; Iaccarino, L.; Arienti, S.; Ghirardello, A.; Zampieri, S.; Rampudda, M.E.; Cutolo, M.; Tincani, A.; Todesco, S. Th2 immune deviation induced by pregnancy: The two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod. Toxicol.* 2006, 22, 234–241.
50. Li, F.; Lu, H.; Zhang, Q.; Li, X.; Wang, T.; Liu, Q.; Yang, Q.; Qiang, L. Impact of COVID-19 on female fertility: A systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2021, 11, e045524.

51. Bestle, D.; Heindl, M.R.; Limburg, H.; van Lam van, T.; Pilgram, O.; Moulton, H.; Stein, D.A.; Harde, K.; Eickmann, M.; Dolnik, O.; et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci. Alliance* 2020, 3.
52. Suba, Z. Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients; An opinion paper. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2020, 23, 75–85
53. Subramanian, A.; Anand, A.; Adderley, N.J.; Okoth, K.; Toulis, K.A.; Gokhale, K.; Sainsbury, C.; O'Reilly, M.W.; Arlt, W.; Nirantharakumar, K. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: A population-based study. *Eur. J. Endocrinol.* 2021, 184, 637–645.
54. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;e3319.
55. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism.* 2020;107: 154217.
56. Torjesen, I. COVID-19 will become endemic but with decreased potency over time, scientists believe. *BMJ* 2021, 372, n494.
57. European Society of Endocrinology (ESE)'s Statement Concerning COVID-19 Vaccination: 'Follow the Same Recommendations for Patients with Stable Endocrine Disorders as for the General Population.
58. Katznelson, L.; Gadelha, M. Glucocorticoid use in patients with adrenal insufficiency following administration of the COVID-19 vaccine: A pituitary society statement. *Pituitary* 2021, 24, 143–145.



Bölüm 3

Yoğun Bakım Ünitesinde Endokrin Problemler

Bayram Furkan CANDAN¹

GİRİŞ

Aralık 2019'da Wuhan'da ortaya çıkan SARS-CoV-2 (COVID-19) salgını hızla tüm dünyayı sararak pandemi haline gelmiştir. Bu yeni virüs ciddi viral pnömoniye yol açarak, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği, sistemik işlev bozukluklarına ve ölüme neden olabilmektedir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki ilk aşama, virüsün konakçı hücrelere girişidir. Bu süreç, virüsün spike proteini (S proteini) ile anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri arasındaki etkileşim yoluyla gerçekleşir. Teorik olarak, ACE2 eksprese eden hücrelere sahip herhangi bir organ, potansiyel olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı hassastır ve reseptör düzeyi ne kadar fazla ise tutulum ve buna bağlı bulgular da o kadar fazla olur. ACE2 reseptörü; tiroid, testisler, pankreas ve yağ dokusu gibi endokrin organlarda yüksek düzeylerde bulunurken, hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezde daha düşük seviyelerdedir. Ayrıca, S proteinini hazırlayarak viral girişte bir yardımcı reseptör görevi gören transmembran serin proteaz-2 (TMPRSS2) enzimi de endokrin organlarda bulunmaktadır. Bu enzimin endokrin organlar içinde en yüksek seviyeleri tiroid bezinde görülürken, pankreas, hipofiz ve testislerde de fazlaca görülmektedir (1).

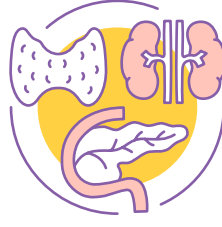
Yoğun bakımlarda (YB) yatan kritik hastalarda COVID-19 ilişkili pulmoner, kardiyovasküler, hematolojik ve renal komplikasyonlar sık görülmektedir ve iyi tanımlanmışlardır. COVID-19 ilişkili endokrin komplikasyonlar ise, çoğunlukla vaka sunumları ve küçük hasta serileriyle yapılan çalışmalar üzerinden tanımlandığı için klinik kanıtları sınırlıdır (2). Güncel bilgiler doğrultusunda, yoğun

¹ Uzm. Dr. Bayram Furkan CANDAN, Eskişehir Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Bölümü
b.furkancandan@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Das L, Dutta P, Walia R, et al. Spectrum of endocrine dysfunction and association with disease severity in patients with COVID-19: insights from a cross-sectional, observational study. *Front Endocrinol* 2021;12:645787. doi:10.3389/fendo. 2021.645787 PMID:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3427656
2. L.A. Hajjar, I.B.S.D.S. Costa, S.I. Rizk, B. Biselli, B.R. Gomes, C.S. Bittar. et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach *Ann. Intensive Care*, 11 (1) (2021), p. 36, 10.1186/s13613-021-00820-w PMID: 33604873; PMCID: PMC7891474
3. Mirzaei F, Khodadadi I, Vafaei S.A., Abbasi-Oshaghi E., Tayebinia H., Farahani F. Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: mechanism and treatment strategy. *Prim Care Diabetes*. 2021 S1751-9918(21)00002-00004. doi: 10.1016/j.pcd.2021.01.002.
4. Sulu, C., & Kadioğlu, P. COVID-19 ile Başa Çıkmak: Endokrinologların Gözünden. *Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Dergisi*, 2020. 24 (4).
5. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005; 26: 328-331
6. Kutlutürk F. COVID-19 pandemisi ve diabetes mellitus, *Türk J Diab Obes*. 2020;2:130-137.
7. Yılmaz, M., Kaya, A., Balcı, M., Şahin, İ., Dağdelen, S. E. L. Ç. U. K., Sargın, M., & Bakiner, O. COVID-19 Pandemi Diyabet İzlem ve Tedavi Kriterleri Uzlaş Raporu. (2020).
8. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020. N.E. Palermo, A.R. Sadhu,
9. M.E. McDonnell Diabetic ketoacidosis in COVID-19: unique concerns and considerations *J Clin Endocrinol Metab*, 105 (8) (2020) dgaa360M.
10. Korytkowski, K. Antinori-Lent, A. Drincic, et al. Pragmatic approach to inpatient diabetes management during the COVID-19 pandemic *J Clin Endocrinol Metab* (Jun 4 2020), Article dgaa342,
11. ICNARC. ICNARC report on COVID-19 in critical care 2020. 2020.
12. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1763–70.
13. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with Coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. 2020.
14. Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues: adipose tissue macrophage modulation. *Cell Microbiol*. 2014;16:1484–1492.
15. Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Commentary: obesity: the “Achilles heel” for COVID-19? *Metabolism*. 2020;108:154251
16. Mariati, N. M. A. S., Sugiarto, A., Endriani, E., Lestari, R., & Anindita, K. (2021). High flow nasal cannula to prevent intubation in obese patient with COVID-19 induced ARDS: a case report. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*, 25(2), 212-216.
17. Kumar E, McCurdy MT, Koch CA, et al. Impairment of Thyroid Function in Critically Ill Patients in the Intensive Care Units. *American Journal Med Sci*. 2018; 255(3): 281-285.
18. Lisco, G.; De Tullio, A.; Jirillo, E.; Giagulli, V.A.; De Pergola, G.; Guastamacchia, E.; Trigiani, V. Thyroid and COVID-19: A review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J. Endocrinol. Investig*. 2021
19. Speer G, Somogyi P (2021) Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J* 68:129–136.
20. Zou R, Wu C, Zhang S, Wang G, Zhang Q, Yu B, et al. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 7;11:566439. PMID:33117282
21. L. Lee, A.P. Farwell, Euthyroid sick syndrome. *Compr. Physiol*. 15, 1071–1080 (2016)
22. DeGroot LJ (2015) The non-thyroidal illness syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, et al. (ed) *Endotext*. South Dartmouth [MA]: MDText.com Inc.
23. Baykan EK, Kartal E. ve Çarlioğlu A. (2021). SARS-COV-2 Enfeksiyonuna Sekonder Su-

- bakut Tiroidit; Türkiye'den Örnek Olaylar. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Dergisi , 25 (2), 232.
24. 24. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.*[Published online ahead of print July 30, 2020.] Doi:10.1016/S2213-8587(20)30266-7
25. 25. Brancatella, A. et al. Subacute thyroiditis after SARS-COV-2 infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105, dgaa276 (2020).
26. 26. Lim JH, Jung HY, Choi JY, Park SH, Kim CD, Kim YL, et al. Hypertension and Electrolyte Disorders in Patients with COVID-19. *Electrolyte Blood Press* (2020) 18(2):23–30. doi: 10.5049/EBP.2020.18.2.23
27. 27. Pourfridoni, M., Abbasnia, S. M., Shafaei, F., Razaviyan, J., and Heidari-Soureshjani, R. (2021) Fluid and electrolyte disturbances in COVID-19 and their complications. *Bio Med Res Inter.*, (6667047): 1- 5.
28. 28. Sheikh MM, Ahmad E, Jeelani HM, et al. COVID-19 Pneumonia: An emerging cause of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. *Cureus.* 2020 26;12(6):e8841.
29. 29. Carlos de la Flor Merino, J.; Amado, F.V.; Rodil, B.B.; Marschall, A.; Rodeles del Pozo, M. Hyponatremia in COVID-19 infection: Possible causal factors and management. *J. Allergy Infect Dis.* 2020, 1, 53–56.
30. 30. Gheorghe G, Ilie M, Bungau S, Stoian AMP, Bacalbasa N, Diaconu CC: Is there a relationship between COVID-19 and hyponatremia?. *Medicina.* 2021, 57:55. 10.3390/medicina57010055
31. 31. Moreno-P O, Leon-Ramirez JM, Fuertes-Kenneally L, Perdiguero M, Andres M, Garcia-Navarro M, et al; COVID19-ALC Research Group. Hypokalemia as a sensitive biomarker of disease severity and the requirement for invasive mechanical ventilation requirement in COVID-19 pneumonia: A case series of 306 Mediterranean patients. *Int J Infect Dis.* 2020 Sep 17; 100:449-454.
32. 32. Mikhail, N., and Wali, S. Prognostic value of hypocalcaemia in COVID-19. *Open Access Text.* 2000; DOI: 10.15761/IFNM.1000289
33. 33. Liu J, Han P, Wu J, Gong J, Tian D. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(9):1224-1228.
34. 34. Ho KS, Narasimhan B, Difabrizio L, Rogers L, Bose S, Li L, et al. Impact of corticosteroids in hospitalised COVID-19 patients. *BMJ Open Respir Res.* 2021 Apr;8(1):e000766. pmid:33811098
35. 35. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb;384(8):693–704. pmid:32678530
36. 36. Çakır, M., & Çakır, M. COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisi: ne zaman ve nasıl?. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* , (1), 197-208.
37. 37. Cano EJ, Fuentes XF, Campioli CC, O'Horo JC, Saleh OA, Odeyemi Y, et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2021;159(3):1019-1040. (Epub 2020 Oct 28.)
38. 38. Van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID 19 patients: A systematic review and metaanalysis on clinical outcomes. *Critical Care* 2020 Dec 14; 24(1): 696.



Bölüm 4

COVID-19 ve Metabolik Sendrom

Coşkun ATEŞ¹

GİRİŞ

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) dünya çapında hızla yayılıp küresel bir salgın haline dönüşmüştür. Ekim 2021 itibariyle dünyada 235 milyon kişi enfekte olmuş ve 5 milyona yakın kişi ölmüştür. Şiddetli COVID-19 hastada, akut respiratuar distress sendromuna (ARDS), septik şok ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. COVID-19'un bazı kritik hastalarda sitokin fırtınasına neden olup mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir. Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasından kaynaklanır. Obezite, hipertansiyon, hiperglisemi ve dislipidemiden oluşan metabolik sendrom (MS), yüksek C-reaktif protein ve interlökin-6 (IL-6) salınımına neden olan protrombotik ve proinflamatuvar bir durumdur. Bu sistemik inflamatuvar belirteçler, morbidite ve mortalitede önemli artışa yol açan makrovasküler komplikasyonların gelişimi için ana risk faktörleridir (1).

Yapılan bir çalışmada MS'lu hastalarda COVID-19 görülme olasılığı sağlıklı bireylere göre 7 kat fazla bulunmuştur. MS bileşenlerine bakıldığında bu kişilerde COVID-19 görülme olasılığı hipertansiyonda yaklaşık 2.5 kat, obezitede 2.2 kat, diyabette 1.4 kat, hiperlipidemide 1.7 kat daha fazladır. Bu çalışma, MS'lu hastaların ve/veya her bir bileşenine sahip kişilerin COVID-19 enfeksiyonuna karşı oldukça duyarlı olduğunu göstermiştir (2).

COVID-19 vakaları arasında en yaygın görülen iki hastalığın kardiyovasküler hastalık (%32) ve diyabet (%30) olduğu tespit edilmiştir. Altta yatan bir rahatsızlığı olan hastalarda yatırılarak tedavi görme ihtiyacı 6 kat daha yüksektir. Birleşik

¹ Uzm. Dr. Coşkun ATEŞ, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma BD.
drcknates@gmail.com

durum, ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin kullanımının COVID-19 ile daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilebileceği yönünde düşüncelere yol açmıştır. İtalyada yapılan bir çalışmada virüsle enfekte hastalarda ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin daha yüksek oranda kullanıldığını doğruladı. Ancak ancak altta yatan kardiyovasküler hastalığın daha yüksek prevalansı için düzeltme yapıldıktan sonra, ACE inhibitörlerinin veya ARB'lerin farklı risklerle ilişkili olduğuna dair hiçbir bulnamadı (19).

Yapılan başka bir çalışmada anti-hipertansif ilaçlar ile (ACE inhibitörleri, ARB, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, ya da tiazid diüretik) COVID-19 arasında herhangi bir ilişki saptanamıştır (20). Tüm hipertansif hastalar, mevcut ilaçlarını almayı sürdürmelidirler.

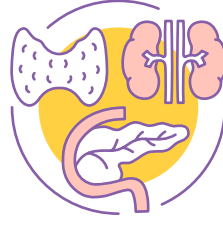
SONUÇ

MS'ü oluşturan her parametre teker teker COVID-19 morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Ayrıca MS'lu kişiler bu parametrelerin en az 3'ünü barındırdığı düşünüldüğünde bu risk kat be kat artmaktadır. COVID-19 mortalitesini azaltmak istiyorsak toplumda MS prevalansını düşürmeliyiz. Ayrıca hasta eşlik eden (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi) komorbiditeler yönünden optimum tedavisini almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lohia P, Kapur S, Benjaram S, Pandey A, Mir T, Seyoum B. Metabolic syndrome and clinical outcomes in patients infected with COVID-19: Does age, sex, and race of the patient with metabolic syndrome matter? *Journal of Diabetes*. 2021; 13:420–429
2. Ghoneim S, Butt MU, Hamid O, Shah A, Asaad I. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: A population-based study. *Metabol Open*. 2020 Dec; 8:100057
3. Demasi M. COVID-19 and metabolic syndrome: could diet be the key? *BMJ Evidence-Based Medicine* 2021; 26:1–2.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA*, 285 (2001), pp. 2486-2497
5. Farmanfarma K, Kaykhaei MA, Adineh HA, Mohammadi M, Dabiri S, Ansari-Moghaddam A. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 13 (2019) 792-9
6. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care*. 1999 Apr; 22 Suppl 3():C25-30.
7. Guo Z, Jiang S, Li Z, Chen S. Metabolic Syndrome “Interacts” With COVID-19 *BIOI* 2020, Vol 1, No. 4, 168–177 doi: 10.15212/bioi-2020-0035
8. Zuin M, Rigatelli ,Bilato C, Cervellati C, Zuliani G, Roncon L. Prognostic Role of Metabolic Syndrome in COVID-19 Patients: A Systematic Review Meta-Analysis *Viruses* 2021, 13, 1938. <https://doi.org/10.3390/v13101938>
9. 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; <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
11. Alamdari NM, Rahimi FS, Afaghi S, et al. The impact of metabolic syndrome on morbidity and mortality among intensive care unit admitted COVID-19 patients *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (2020) 1979e1986
12. Mader JK, Brix J, Aberer FB, et al. Hospital diabetes management (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):200–11.
13. James MT, Grams ME, Woodward M, et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, Albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):602–12.
14. Dafallah Albashir AA. The potential impacts of obesity on COVID-19 *Clinical Medicine* 2020 Vol 20, No 4: e109–13
15. Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020 Jun 24;48(6):450–455. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
16. Liu Y, Pan Y, Yin Y, Chen W, Li X. Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis Liu et al. *Viro J* (2021) 18:157 <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01604-1>
17. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity *Scientific Reports* | (2021)11:7217 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86747-5>
18. Zhou F, Yu T, Ronghui D, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
19. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2431–40.
20. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382:2441–8



Bölüm 5

COVID-19 ve Malnutrisyon

Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU¹

GENEL BİLGİ

2019'un sonlarına doğru Wuhan'da Çinli yetkililer tarafından şiddetli akut solunum yetmezliği geçiren bir hastanın boğaz sürüntüsünden şiddetli akut solunum yolu sendromu korona virüsü 2 elde edilmiştir (1). Hastalık Çin'de ortaya çıkmış olmasına rağmen dünya çapında öngörülemez bir şekilde yayılarak 11 Mart 2020 tarihinde küresel bir pandemi olduğu duyuruldu (2).

6 Kasım 2020 tarihinde dünya sağlık örgütü, dünya genelinde 50 milyon yeni korona virüs (COVID-19) olgusu ile 1 milyondan fazla COVID-19 kaynaklı ölüm olduğunu durum raporunda belirtti (2).

COVID-19'un başlıca solunum sistemini etkileyerek ateş, kuru öksürük ve nefes almada zorluğa neden olarak ölümcül pnömونيye dönüşerek hastanın ölümüne sebep olduğu düşünüldü (1). Bununla birlikte son kanıtlar gastrointestinal sistem, bağışıklık sistemine, kardiyovasküler, dermatolojik ve merkezi sinir sistemleri üzerinde de klinik belirtiler verecek tutulum yaptığını gösterilmiştir (3, 4, 5).

Hastalar, sağlık sistemleri ve sağlık çalışanları tüm dünyada daha önce karşılaşmadıkları sıkıntılar ve zorluklarla pandemi boyunca karşılaştılar. Hastalık solunum yoluyla bulaşarak öncelikli olarak akciğerlerde ciddi sıkıntılar yaratıp diğer organların da yetmezliğine neden olup ölümcül seyredebilmektedir (6-10). En önemli mortalite ve morbidite nedeni hastalığa bağlı gelişen solunum yetmezliği ve hastaların entübasyona gitmesidir. En yüksek mortalite ve morbidite oranı yaşlı ve yandaş hastalıkları olanlar arasındadır (6-10). YBÜ'de yatarken veya ta-

¹ Uzm. Dr. Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU, Denizli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü
Gastroenteroloji BD. drmg85@hotmail.com

SONUÇ

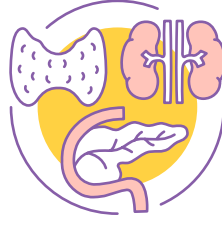
COVID-19 hastalarında malnutrisyonun değerlendirilmesi, tespit edilmesi ve gerekli desteklerin verilmesi hem akut hem de uzun vadede hastalığa bağlı oluşabilecek istenmeyen durumlara engel olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 [COVID-19]. *Cureus* 2020; 12.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed: Atenei Parmensis* 2020; 91:157e60.
3. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecaleoral transmission. *Gastroenterology* 2020; 158:1518e9.
4. Hajifathalian K, Krisko T, Mehta A, Kumar S, Schwartz R, Fortune B, et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications. *Gastroenterology* 2020.
5. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Corona Virus Disease-19 and their relationship to severe clinical course: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol* 2020;1e17.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727e33.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507e13.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497e500.
9. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020 Feb 26.
10. 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 11.
11. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38:48e79.
12. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr* 2018; 37:336e53.
13. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019;38:10e47
14. Mckibbin WJ, Fernando R. The global macroeconomic impacts of COVID-19: seven scenarios. 2020.
15. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socioeconomic implications of the coronavirus pandemic [COVID-19]: a review. *Int J Surg* 2020; 78: 185.
16. Paintsil E. COVID-19 threatens health systems in sub-Saharan Africa: the eye of the crocodile. *J Clin Invest* 2020; 130.
17. Walker PG, Whittaker C, Watson OJ, Baguelin M, Winskill P, Hamlet A, et al. The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in lowand middle-income countries. *Science* 2020;369
18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with

- COVID-19 in the New York City area. *Jama* 2020;323(20):2052e9.
19. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020.
 20. Lara-Pulido A, Guevara-Cruz M. Malnutrition and associated factors in elderly hospitalized. *Nutr Hosp* 2012; 27:652e5.
 21. Iechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*; 2020a. p. 1e11.
 22. Iechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med* 2020b; 288(3): 335e44.
 23. Semagn Mekonnen Abate a, Yigrem Ali Chekole b, Mahlet Birhane Estifanos c, Kalkidan Hasen Abate d, Robel Hussen Kabthymmer. Prevalence and outcomes of malnutrition among hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*.
 24. Editorial. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition*.
 25. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 36:49e64.
 26. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019; 38:1e9.
 27. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the future: lessons learned from the 1918 influenza pandemic. *Front Cell Infect Microbiol* 2018 Oct 8;8: 343.
 28. Maruyama T, Fujisawa T, Suga S, Nakamura H, Nagao M, Taniguchi K, et al. Outcomes and prognostic features of patients with influenza requiring hospitalization and receiving early antiviral therapy: a prospective multicenter cohort study. *Chest* 2016;149:526e34.
 29. World Health Organization. Regional Office for Europe, data and statistics on obesity. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicablediseases/obesity/data-and-statistics>; 2
 30. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol* 2020
 31. Papadimitriou-Olivgeris M, Gkikopoulos N, Ballif A, Simonin V, Maulini M, et al. Predictors of mortality of influenza virus infections in a Swiss Hospital during four influenza seasons: role of quick sequential organ failure assessment. *Eur J Intern Med* 2019 Dec 31; (19):30460e1.
 32. Preidis GA, McCollum ED, Mwansambo C, Kazembe PN, Schutze GE, Kline MW. Pneumonia and malnutrition are highly predictive of mortality among African children hospitalized with human immunodeficiency virus infection or exposure in the era of antiretroviral therapy. *J Pediatr* 2011; 159:484e9.
 33. Villar LM, Del Campo JA, Ranchal I, Lampe E, Romero -Gomez M. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19:5917e24.
 34. Nonnecke BJ, McGill JL, Ridpath JF, Sacco RE, Lippolis JD, Reinhardt TA. Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhoea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete preruminant calves. *J Dairy Sci* 2014; 97: 5566-5579.
 35. Somarriba G, Neri D, Schaefer N, Miller TL. The effect of aging, nutrition, and exercise during HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)* 2010; 2:191e201.
 36. Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Br J Nutr* 1999;81:181e
 37. Bendavid I, Singer P, Theilla M, Themessi-Huber M, Sulz I, Mouhieddine M, et al. Nutrition Day ICU: a 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr* 2017; 36:1122e9.

38. Reeves A, White H, Sosnowski K, Tran K, Jones M, Palmer M. Energy and protein intakes of hospitalized patients with acute respiratory failure receiving non-invasive ventilation. *Clin Nutr* 2014; 33:1068e73.
39. Kogo M, Nagata K, Morimoto T, Ito J, Sato Y, Teraoka S, et al. Enteral nutrition is a risk factor for airway complications in subjects undergoing noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care* 2017;62: 459e67.
40. Leder SB, Siner JM, Bizzaro MJ, McGinley BM, Lefton-Greif MA. Oral alimentation in neonatal and adult populations requiring high-flow oxygen via nasal cannula. *Dysphagia* 2016; 31:154e9.
41. Terzi N, Darmon M, Reignier J, Ruckly S, Garrouste-Orgeas M, Lautrette A, et al. OUTCOME-REA study group. Initial nutritional management during noninvasive ventilation and outcomes: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2017; 21: 293.
42. Singer P, Rattanachaiwong S. To eat or to breathe? The answer is both! Nutritional management during noninvasive ventilation. *Crit Care* 2018; 6: 22.
43. Peterson SJ, Tsai AA, Scala CM, Sowa DC, Sheean PM, Braunschweig CL. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation. *J Am Diet Assoc* 2010; 110:427e33.
44. Skoretz SA, Flowers HL, Martino R. The incidence of dysphagia following endotracheal intubation: a systematic review. *Chest* 2010; 137:665e73.
45. Macht M, Wimbish T, Clark B, Benson AB, Burnham EL, William A, et al. Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. *Crit Care* 2011;15
46. Macht M, White D, Moss M. Swallowing dysfunction after critical illness. *Chest* 2014; 146:1681e9.
47. Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, Schefold JC. Dysphagia in the intensive care unit: epidemiology, mechanisms, and clinical management. *Crit Care* 2019; 23: 103.
48. Kruser JM, Prescott HC. Dysphagia after acute respiratory distress syndrome: another lasting legacy of critical illness. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:307e8.
49. Pryor L, Ward E, Cornwell A, O Connor S, Chapman M. Patterns of return to oral intake and decannulation post tracheotomy across clinical populations in an acute inpatient setting. *Int J Lang Commun Disord* 2016; 51: 556e67.
50. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T. Postintensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg* 2019; 6:233e46.
51. Landi F, Camprubi-Robles M, Bear DE, Cederholm T, Malafarina V, Welch AA, et al. Muscle loss: the new malnutrition challenge in clinical practice. *Clin Nutr* 2019; 38:2113e20.
52. Jones C, Eddleston J, McCairn A, Dowling S, McWilliams D, Coughlan E, et al. Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement: a randomized controlled trial. *J Crit Care* 2015; 30:901e7.
53. Bear DE, Langan A, Dimidi E, Wandrag L, Harridge SDR, Hart N, et al. b-Hydroxy-b-methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2019; 109:1119e32.



Bölüm 6

COVID-19 ve Prediyabet

Levent DEMİRTAŞ¹

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), 2019 yılında ortaya çıkan koronavirüs hastalığının (COVID-19) etiyolojik ajanıdır. İlk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan virüs kısa zaman içerisinde tüm dünyaya yayılarak Mart 2020 tarihinde pandemi statüsü kazanmıştır. Bu virüse karşı halen daha etkili bir tedavi bulunamamış olması, geliştirilen aşılarda da tüm dünyaya insanlarına uygulanamaması ve virüse tam etkili olmamasından kaynaklı olarak pandemi süreci halen daha devam etmektedir. Tüm dünya çapında ekonomik ve sosyal hayata yıkıcı etkilere sebep olan virüse karşı daha etkili yeni aşılarda ve ilaç tedavileri için çalışmalar halen daha devam etmektedir.

Diyabet, COVID-19 hastalarında prevalansı %7 ile %30 arasında değişen oranlarla, sık görülen komorbiditelerden biridir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan diyabetiklerde, diyabetik olmayan kişilere kıyasla daha yüksek hastaneye başvuru, şiddetli pnömoni ve daha yüksek ölüm oranları görülmektedir. Kronik hiperglisemi hücresel ve humoral bağışıklığı zayıflatabilir. Ayrıca diyabet, abartılı bir inflamatuvar yanıt gelişimi ve dolayısıyla akut solunum sıkıntısı sendromunun ortaya çıkmasını destekleyen düşük dereceli kronik inflamatuvar bir durumla ilişkilidir. SARS-CoV-2'nin pankreasta hiperglisemiye kötüleştirebileceği ve hatta daha önce diyabetik olmayan kişilerde diyabetin başlamasına yol açabilecek doğrudan hasara neden olabildiği gösterilmiştir. Bilinen veya bilinmeyen prediyabetik hastalarda COVID-19 enfeksiyonu maruziyeti sonrasında kullanılan kortikosteroid ilaçlar da Tip-2 diyabet gelişim sürecini hızlandırabilmektedir.

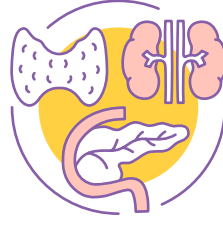
¹ Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü drlevantdemirtas@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54)
2. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1993;328(23):1676-85)
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas — 7th Edition. *DiabetesAtlas* <http://www.diabetesatlas.org/> (2015)
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1047-53.)
5. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Populationbased study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: *Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP)*. *Diabetes Care*. 2002; 25:s1551-1556.
6. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkishadults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-180
7. Candeğer Y, Temel Y, Şazi İ. Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. 1.basım. *Gri Tasarım Ankara*; 2010. 37–46
8. Kumbasar A. Bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu, her yönüyle diabetes mellitus. 2.baskı. *Nobel Tip Kitabevleri; İstanbul*, 2001: 236–245.
9. El Khoury, N., Gratuze, M., Papon, M. A., Bretteville, A., & Planel, E. (2014). Insulin dysfunction and Tau pathology. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 22.
10. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S13-28.
11. 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.
12. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. (2019) 17:181–92. 10.1038/s41579-018-0118-9.
13. 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) 579:270–3. 10. 1038/s41586-020-2012-7.
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. . A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. (2020) 382:727–33. 10. 1056/NEJMoa2001017.
15. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. (2020) 26:450–2. 10.1038/s41591-020-0820-9.
16. Tian X, Li C, Huang A, et al. . Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):382-385.
17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. . SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
18. Shen LW, Mao HJ, Wu YL, Tanaka Y, Zhang W. TMPRSS2: a potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie*. 2017;142:1-10.
19. Lazartigues, E., Qadir, M. M. F., & Mauvais-Jarvis, F. (2020). Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*, 161(9), bqaa108.
20. Chappell, M. C. (2021). Endocrine significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*, 162(4), bqaa222.
21. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. (2020) 395:473–5. 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
22. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. (2019) 7:CD004477. 10.1002/14651858.CD004477.pub3.
23. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. . *Effect of Dexamethasone in*

Hospitalized Patients With COVID-19 – Preliminary Report. (2020).

24. van Paassen, J., Vos, J. S., Hoekstra, E. M., Neumann, K. M., Boot, P. C., & Arbous, S. M. (2020). Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Critical Care*, 24(1), 1-22.
25. Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Farahani F, Khodadadi I, Tayebinia H. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and chest CT imaging findings. *Int J Surg.* 2020;79:143-153.
26. Sourij, H., Aziz, F., Bräuer, A., Ciardi, C., Clodi, M., Fasching, P., ... & COVID-19 in diabetes in Austria study group. (2021). COVID-19 fatality prediction in people with diabetes and prediabetes using a simple score upon hospital admission. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(2), 589-598.
27. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: a two-center, retrospective study. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1382- 1391.
28. Klein SJ, Fries D, Kaser S, Mathis S, Thome C, Joannidis M. Unrecognized diabetes in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):406.
29. Brar GS, Barrow BM, Watson M, et al. . Neprilysin is required for angiotensin-(1-7)'s ability to enhance insulin secretion via its proteolytic activity to generate angiotensin-(1-2). *Diabetes.* 2017;66(8):2201-2212.
30. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-199.
31. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020;159(1):367-370.
32. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(2): 148-158.
33. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1906- 1912.
34. Grossmann V, Schmitt V.H., Zeller T, Panova-Noeva M., Schulz A., Laubert-Reh D., Juenger C., Schnabel R.B., Abt T.G., Laskowski R., Wiltink J., Schulz E., Blankenberg S., Lackner K.J., Münzel T, Wild P.S. Profile of the immune and inflammatory response in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:1356–1364.
35. Yonas E., Alwi I., Pranata R., Huang I., Lim M.A., Yamin M. Elevated interleukin levels are associated with higher severity and mortality in COVID-19 – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2219–2230.
36. Li H., Tian S., Chen T., Cui Z., Shi N., Zhong X., Qiu K., Zhang J., Zeng T., Chen L., Zheng J. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes. Metab.* 2020 doi: 10.1111/dom.14099. ahead of print. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Smith S.M., Boppana A., Traupman J.A., Unson E., Maddock D.A., Chao K., Dobesh D.P., Brufsky A., Connor R.I. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020 doi: 10.1002/jmv.26227. ahead of print. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Sathish, Thirunavukkarasu, and Nirmala Devi Chandrasekaran. "Is prediabetes a risk factor for severe COVID-19?" *Journal of Diabetes* (2021).
39. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, Brussels, Belgium, 2019.



Bölüm 7

COVID-19 ve Diabetes Mellitus

Seher ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ¹

GİRİŞ

Coronavirüs ailesinden akut respiratuvar sendrom gösteren Coronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) sebep olduğu Corona Virüs Disease-2019 (COVID-19) pandemisi, 2019 yılı sonlarında, ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır. Bulaşma oranı son derece yüksek olan COVID-19, çok kısa sürede dünyanın bir çok ülkesini etkilediği için 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.(1) Benzer şekilde dünyada Diabetes Mellitus'un (DM) prevalansı gittikçe arttığı için, DM DSÖ tarafından bulaşıcı olmayan kronik pandemi olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle COVID-19 ve DM birlikteliği çift pandemi gibi düşünülebilir. Yine diyabet son 10 yılda ülkemizde %90 oranında artmıştır.(2) Patofizyolojik ve moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılmassa da SARS-CoV-2 diyabetik hastalarda daha ağır seyretmekte ve diyabet hastalığı da SARS-CoV-2'nin kliniğini ağırlaştırmaktadır. Bu sebeple COVID-19 pandemisinde, kronik bir pandemi olan diyabetin çok önemli bir yeri vardır. SARS-CoV-2 ve DM birlikteliği ile ilgili olan çalışmalar genellikle Tip 2 DM üzerinedir. Tip 1 Diyabet Mellitus (Tip 1 DM) çalışmaları kısıtlıdır. Bu yazıda aksi belirtilmediği sürece DM denilince Tip 2 DM anlaşılmalıdır.

Koronavirüsler yaklaşık 120-160 nm büyüklüğünde, tek zincirli, üçlü spike (S) proteininden oluşan taç şeklinde çıkıntıları RNA virüsleridir. SARS-CoV-2, S proteini sayesinde hücre yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile akciğer alveollerindeki Tip 2 pnömositlere bağlanır (3). ACE renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) yolağında kilit enzimdir, ACE2, ACE'nin analogu-

¹ Uzm. Dr. Seher ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü Endokrinoloji ve Metabolizma BD. drsehercetinkaya@hotmail.com

yon, hipotansiyon, öglisemik ketoasidoz, elektrolit bozuklukları gibi yan etkileri nedeni ile COVID-19 tanılı hastalarının ve bu komplikasyonlara yatkınlığından dolayı klinikte ve yoğun bakımda yatan hastalarda kullanılmamalıdır. Ayaktan evde takip edilen hastalarda çok dikkatli olarak yakın takip ile kullanılması önerilmektedir (24) Genel durumu iyi olmayan, COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçiren hastalara, böbrek, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara insülin tedavisi uygulanmalıdır. Bu hastalarda ortaya çıkabilecek muhtemel oral alım bozukluğu, iştahsızlık vb. sorunları nedeni ile olası hipoglisemilere karşı dikkatli olunmalıdır (25). Kesin rakamlar verilirse de hafif hastalık tablosunda açlık kan şekeri hedefi 110- 140 mg/dL, tokluk kan şekeri hedefi 140-180 mg/dL hedeflenmelidir. Ciddi kritik hastalığı olanlarda, organ hasarı gelişmiş veya yoğun bakım hastalarda açlık kan şekeri hedefi 140- 180 mg/dL tokluk kan şekeri 180- 250 mg/dL hedeflenmelidir. Yoğun bakım hastalarında en etkin ve güvenli insülin verilme yöntemi insülinin infüzyon yöntemi ile verilmesidir. İntravenöz olarak uygulanan insülin infüzyonunda kan şekeri takibi çok sıkı yapılmalıdır. Elektrolit bozuklukları (hipokalemi vb.) açısından takip edilmelidir. En son bilgilerimize göre statin, ACEİ ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin kesilmesine gerek yoktur. (26) Fakat ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

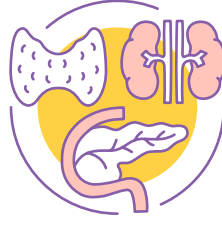
SONUÇ

COVID-19 pandemisinde DM, hastaların mortalite ve morbidite riskinde artışa yol açacağı için çok önemli bir yere sahiptir. En önemli tedavi yöntemi hastalığa yakalanmamaktır. Diyabetli bireylerde COVID-19 süresinde diabet yönetimi ile kesin bir algoritma yoktur. Hastanın yaşına, ek hastalıklarına, diabetin süresine, diabetin komplikasyonları, SARS-COV-2 enfeksiyonun şiddetine ve evresine göre değişmektedir. Önce zarar verme ilkesinden başlayarak her hastaya bireysel olarak yaklaşılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Situation Report -114. 13 May 2020. (Erişim tarihi: 25.05.2020, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332089>).
2. SatmanI,YilmazT,SengulA,etal.andtheTURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TUR-DEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551–1556
3. Shi Y, Wang G, Cai X-p, Deng J-w, Zheng L, Zhu H-h, et al. An overview of COVID-19. Journal of Zhejiang University Science B. 2020:1.
4. Maddaloni E, Buzzetti R. COVID-19 and diabetes mellitus: Unveiling the interaction of two pandemics. Diabetes Metab Res Rev. 2020:e33213321
5. ZhangY,GengX,TanY,LiQ,XuC,XuJ,etal.New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020:110195
6. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets

- and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47:193-9.
7. Guo W et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; e3319.
 8. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55:2000547
 9. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(8):1236-48.
 10. Fleming N, Sacks LJ, Pham CT, Neoh SL, Ekinici EI. An overview of COVID-19 in people with diabetes: Pathophysiology and considerations in the inpatient setting. *Diabet Med.* 2021 Mar;38(3):e14509.
 11. Dağdelen S. COVID-19 ve diabetes mellitus: Patogenetik etkileşime dair olası mekanizmalar. Yılmaz MT, editör. *Endokrinoloji ve COVID-19.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.27-31
 12. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020 Jun 1;41(3).
 13. Solerte SB, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol.* 2020;57(7):779-83.
 14. Caruso P, Longo M, Esposito K, et al. Type 1 diabetes triggered by COVID-19 pandemic: A potential outbreak? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108219.
 15. Yang, J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 94, 91–95 (2020)
 16. Bhadada sK. should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020
 17. Plattner F, Bibb JA. Serine and threonine phosphorylation. *Basic Neurochem.* 2012:467-492.
 18. COVID-19 Pandemi diyabet izlem ve tedavi kriterleri uzlaş raporu. Türk Diyabet Vakfı, Mayıs 2020
 19. Balcı MK. COVID-19 ve diyabet tedavi yönetimi. Yılmaz MT, editör. *Endokrinoloji ve COVID-19.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.32-6.
 20. Gorricho, J. et al. Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested casecontrol study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83, 2034–2044 (2017).
 21. Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, Nadine Krüger, Alexander Prokscha, Hassan Y. Naim, Marcel A. Müller, Christian Drosten, Stefan Pöhlmann & Markus Hoffmann (2020) Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus, *Emerging Microbes & Infections*, 9;1,155-168,
 22. Raj, V. S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 495, 251–254 (2013).
 23. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546-550.
 24. Lim, S., Kim, K. M. & Nauck, M. A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns. *Trends Endocrinol. Metab.* 29, 238–248 (2018)
 25. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020 May 14 : 1–13.
 26. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, et al. Impact of angiotensin- converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018;31(4):419-423.



Bölüm 8

Aktif COVID-19 Hastası ve Diyabet Yönetimi

Selin GENÇ¹

COVID-19 VE HIPERGLİSEMİ

COVID-19 enfeksiyonu diyabetli bireylerde daha şiddetli seyretmektedir. Bu durum invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacında ve mortalite de artış ile değerlendirilmiştir (1). Diyabetin doğası gereği oluşan hiperglisemik durum kronik inflamasyona, T hücre disfonksiyonuna, viral temizleme de azalma kabiliyetine, hiperinflamasyona, sitokin fırtınasına yatkınlığa, vasküler geçirgenlikte artışa neden olmaktadır (2). Ayrıca COVID-19 hastalığı olan diyabetlide başta akciğer, kalp, pankreas olmak üzere birçok dokuda bulunan, artmış glikozillenmiş ACE2 reseptörleri virüsün hücresel bağlanmasını ve füzyonunu hızlandırmakta olup insülin direnci ile de ilişkilendirilmiştir (3,4,5). Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonu olan bir diyabet hastasında öncelikle iyi bir glisemik kontrol sağlanmaya çalışılmalıdır (6). Kötü glisemik kontrol hem tıbbi müdahalede artışla hem de multiorgan hasarıyla ilişkilendirilmiştir (6,7). Diğer taraftan bilinen diyabeti olmayan birinde de COVID-19 enfeksiyonu sırasında insülin salınımında azalmaya yol açan mekanizmalarla oluşan (virüsün ACE2 reseptörlere bağlanarak direk beta hücre hasarı ve otoimmün insülitis) akut hiperglisemi durumu yakın takip edilmelidir (8,9).

Pandemi sürecinde, diyabeti olan birinde COVID-19 hastalığını düşündürecek ateş, öksürük, solunum sıkıntısı olması, hiperglisemiye bağlı kusma, halsizlik, genel durum bozulması durumunda, kan şekeri diyette ve medikal tedavideki uyuma rağmen bozulma ve yükseklik (>300 mg/dl) olması halinde hastaneye başvurulmalıdır (2).

¹ Uzm. Dr. Selin GENÇ, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü Endokrinoloji ve Metabolizma BD. nilesenay@hotmail.com

Tablo 2. Anahtar kısaltmalar

ATV	Atazanavir	HCLQ	Hidroksiklorokin	NTZ	Nitazoksanid
AZM	Azitromisin	IFN-β	İnterferon beta	RDV	Remdesivir
CLQ	Klorokin	IVM	Ivermektin	RBV	Ribavirin
FAVI	Favipravir	LPV/r	Lopinavir/ritonavir		

Tablo 3. Anahtar semboller

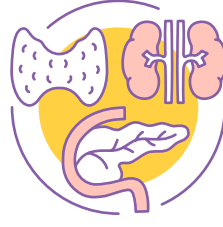
●	Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.
■	Potansiyel etkileşme nedeniyle doz ayarı ve yakın izlem önerilir.
▲	Potansiyel etkileşme zayıftır. İlave aksiyon veya doz ayarı yapmaya gerek olmaz.
◆	Klinik olarak önemsiz etkileşme beklenir.

KAYNAKLAR

1. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;23(6):623e8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>.
2. Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Tanı, Tedavi ve izlem Klavuzu 2020. (28/07/2021 tarihinde https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/202006251545062020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf adresinden ulaşılmıştır).
3. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(6):297e8.
4. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450e4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
5. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 1998;41(2):127e33.
6. Zhu L, She Z, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes, *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-77.
7. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
8. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47(3):193e9.
9. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;164:108166.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Rehberi, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, 7 Mayıs 2021-6-12. (28/07/2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/COVID-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
11. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;S2213-8587(20)30152-2.
12. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):211-2.
13. Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108146
14. COVID-19 Pandemi Diyabet İzlem ve Tedavi Kriterleri Uzlaş Raporu. Türkiye Diyabet Vakfı

Yayınları-2020, ISBN 978-605-69309-3-5

15. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>
16. Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495:251–4.
17. Reinhold D, Biton A, Goihl A, et al. Dual inhibition of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N suppresses inflammatory immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:402-9. pmid:17911455
18. Vora KA, Porter G, Peng R, et al. 2009 Genetic ablation or pharmacological blockade of dipeptidyl peptidase IV does not impact T cell-dependent immune responses. *BMC immunology* 10:19
19. Toki S, Goleniewska K, Reiss S, et al. 2018 Glucagonlike peptide 1 signaling inhibits allergen-induced lung IL-33 release and reduces group 2 innate lymphoid cell cytokine production in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 142:1515-1528 e1518
20. Bloodworth MH, Rusznak M, Pfister CC, et al. 2018 Glucagon-like peptide 1 receptor signaling attenuates respiratory syncytial virus-induced type 2 responses and immunopathology. *J Allergy Clin Immunol* 142:683- 687 e612
21. Viby NE, Isidor MS, Buggeskov KB, et al. 2013 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reduces mortality and improves lung function in a model of experimental obstructive lung disease in female mice. *Endocrinology* 154:4503-4511
22. Lee MY, Fraser JD, Chapman MJ, et al. 2013 The effect of exogenous glucose- dependent insulinotropic polypeptide in combination with glucagon-like peptide-1 on glycemia in the critically ill. *Diabetes care* 36:3333-3336
23. Hamblin PS, Wong R, Ekinici EI, et al. SGLT2 Inhibitors Increase the Risk of Diabetic Ketoacidosis Developing in the Community and During Hospital Admission. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2019104:3077-3087
24. Gentile S, Strollo F, Cериello A. The Need for Diabetes 50 Care Customization in the ICU at the Time of SARS-CoV-2 Outbreak. *Diabetes Ther.* 2020. doi: 10.1007/ s13300-020-00824-y.
25. Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, et al. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005; 59:80
26. Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, et al. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 2714-2718
27. Yazdany J, Kim AHJ. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know *Ann Intern Med.* 2020;172(11):754-5.
28. Liverpool Drug Interactions Group, 26 January 2021, Liverpool University press; (28/08/2021 tarihinde <https://www.semergen.es/files/docs/COVID-19/Documentos/interacc-liverpool-2021-ene-26.pdf> adresinden ulaşılmıştır)



Bölüm 9

COVID-19, Yoğun Bakım Hastası ve Diyabet Yönetimi

Gökhan TAZEGÜL¹

COVID-19 VE DİABETES MELLİTUS

SARS-CoV-2 (2019-nCoV) olarak adlandırılan yeni koronavirüsün sebep olduğu pandeminin ilk günlerinden itibaren, hastaların bir bölümünde belirgin hiperglisemi izlenmektedir (1,2). Hastaların bir kısmı COVID-19 enfeksiyonu sürecinde ortaya çıkan hiperglisemi ve hiperglisemik aciller ile diabetes mellitus tanısı almaktadır (3,4). Özellikle obezite, prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tanısı olan hastalarda COVID-19 hastalığının daha gürültülü semptomlarla seyrettiği gösterilmiştir. COVID-19 ile enfekte diabetes mellitus tanılı hastalarda hem şiddetli enfeksiyon oranı (%34.6'ya karşı %14.2), hem yoğun bakım ihtiyacı oranı (%37'ye karşı %26.7), diabetes mellitus tanısı olmayan hastalara göre daha yüksektir (5). İtalya'da yapılan bir çalışmada, diabetes mellitus tanılı hastaların COVID-19 nedeni ile yoğun bakım yatış riskinin diabetes mellitus tanısı olmayanlara göre 2.8 kat, COVID-19 ilişkili mortalite riskinin diabetes mellitus tanısı olmayanlara göre 3.2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (6).

COVID-19 enfeksiyonu ve diabetes mellitus birlikteliğinin oluşturduğu ek risklerin olası patofizyolojik sebepleri hakkında çeşitli görüşler mevcuttur. COVID-19'un hücreye giriş için anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörlerini kullandığı ve ACE2 reseptörleri pankreasta da eksprese edildiği için, enfeksiyonun doğrudan adacık hasarına ve insülin eksikliğine yol açabileceğine dair bir hipotez olmakla beraber, COVID-19 ile enfekte hastalarda hipergliseminin ağırlıklı olarak ciddi sistemik enfeksiyonu takiben gelişen ciddi inflamatuvar yanıt ve buna eşlik eden kontrregülatuar hormon yanıt artışının bir yansıması

¹ Uzm. Dr. Gökhan TAZEGÜL, Ankara Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü
drgtazegul@gmail.com

regülatuar hormon yanıt artışı ile kan glukoz düzeylerinin korele seyretmesidir. Özellikle COVID-19 ile enfekte yoğun bakım hastalarında literatürdeki bilgiler, bu hastalarda ciddi ve ani klinik değişikliklerin gelişmesinin, glukokortikoid ve vazopressör kullanımının yaygın olmasının hastaların hiperglisemi açısından da progese olduğunu, ve yüksek insülin dozu ihtiyacı olduğunu da göstermektedir.

COVID-19 enfeksiyonunda hiperglisemi ile kötü prognoz arasındaki ilişki nettir. Ancak, yoğun bakımda takip edilen COVID-19 ile enfekte hiperglisemik hastanın tedavi sürecinde, mortalitede azalma sağlayacak hedef optimal glukoz aralığı net olarak bilinmemektedir. Bu konuda yoğun bakım hastalarında pandemi öncesi yapılan çalışmalara dayanan literatür önerileri mevcuttur. Optimal glukoz kontrolünü sağlayabilmek için kullanılabilecek oral antidiyabetik ilaçlardan sadece DPP4i grubunun güvenliğinin iyi olduğu, ancak etkinliğinin şüpheli olduğu gösterilmiştir. Diğer oral antidiyabetik ilaçların etkinlik veya güvenliği ile ilgili veriler hala yeterli olmadığından, ve yoğun bakım hastası özelinde oral antidiyabetikler ile ilgili literatüre dayalı endişeler bulunduğundan, bu ilaçların yoğun bakım hastalarında kullanımı sınırlıdır. Subkütan ve gerekli hallerde intravenöz insülin tedavisi, yakın kapiller glukoz takibi ile istenen düzeyde glukoz regülasyonunu sağlayabilir ve COVID-19 ile enfekte hiperglisemisi olan hastaların tedavisinde ana tedavi seçeneğidir. Mevcut olan yerlerde insülin tedavisi ile beraber sürekli glukoz monitorizasyonu, özellikle intravenöz insülin infüzyonu alan hastalarda, glukoz regülasyonuna ve hasta bakımının iyileştirilmesine ek katkı oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

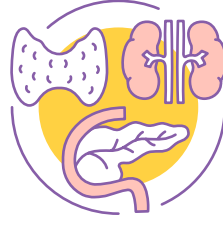
1. Vitale RJ, Valtis YK, McDonnell ME, Palermo NE, Fisher NDL. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis With COVID-19 Infection in Patients With Type 2 Diabetes Taking SGLT2 Inhibitors. *AACE Clin Case Rep.* 2021 Jan-Feb;7(1):10-13. doi: 10.1016/j.aace.2020.11.019. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33521255; PMCID: PMC7833657.
2. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Oct;22(10):1935-1941. doi: 10.1111/dom.14057. Epub 2020 May 18. PMID: 32314455; PMCID: PMC7264681.
3. Wu L, Girgis CM, Cheung NW. COVID-19 and diabetes: Insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 Oct;93(4):390-393. doi: 10.1111/cen.14288. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32683745; PMCID: PMC7404426.
4. Palermo NE, Sadhu AR, McDonnell ME. Diabetic Ketoacidosis in COVID-19: Unique Concerns and Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8):dgaa360. doi: 10.1210/clinem/dgaa360. PMID: 32556147; PMCID: PMC7337869.
5. Sardu C, Gargiulo G, Esposito G, Paolisso G, Marfella R. Impact of diabetes mellitus on clinical outcomes in patients affected by COVID-19. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Jun 11;19(1):76. doi: 10.1186/s12933-020-01047-y. PMID: 32527257; PMCID: PMC7289072.
6. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104354. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104354. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32305882; PMCID: PMC7195018.

7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
8. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021. Epub 2020 May 1. PMID: 32369736; PMCID: PMC7252168.
9. Gianchandani R, Esfandiari NH, Ang L, Iyengar J, Knotts S, Choksi P, et al. Managing Hyperglycemia in the COVID-19 Inflammatory Storm. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2048-2053. doi: 10.2337/dbi20-0022. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778570.
10. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. Epub ahead of print. PMID: 32233013; PMCID: PMC7228407.
11. Berton AM, Prencipe N, Giordano R, Ghigo E, Grottoli S. Systemic steroids in patients with COVID-19: pros and contras, an endocrinological point of view. *J Endocrinol Invest*. 2021 Apr;44(4):873-875. doi: 10.1007/s40618-020-01325-2. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32514902; PMCID: PMC7279635.
12. Marfella R, Paolisso P, Sardu C, Bergamaschi L, D'Angelo EC, Barbieri M, et al. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in COVID-19 patients. *Diabetes Metab*. 2020 Oct;46(5):403-405. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.005. Epub 2020 May 21. PMID: 32447102; PMCID: PMC7241396.
13. Harp JB, Yancopoulos GD, Gromada J. Glucagon orchestrates stress-induced hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jul;18(7):648-53. doi: 10.1111/dom.12668. Epub 2016 May 4. PMID: 27027662; PMCID: PMC5084782.
14. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1798-807. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5. PMID: 19465235; PMCID: PMC3144755.
15. Silva-Perez LJ, Benitez-Lopez MA, Varon J, Surani S. Management of critically ill patients with diabetes. *World J Diabetes*. 2017 Mar 15;8(3):89-96. doi: 10.4239/wjd.v8.i3.89. PMID: 28344751; PMCID: PMC5348624.
16. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):98-107. doi: 10.1038/nri2925. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21233852.
17. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*. 2008 Nov;2(6):1094-100. doi: 10.1177/193229680800200618. PMID: 19885298; PMCID: PMC2769808.
18. Ceriello A, Standl E, Catrinioiu D, Itzhak B, Lalic NM, Rahelic D, et al. Issues for the management of people with diabetes and COVID-19 in ICU. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Jul 20;19(1):114. doi: 10.1186/s12933-020-01089-2. PMID: 32690029; PMCID: PMC7370631.
19. Korytkowski M, Antinori-Lent K, Drincic A, Hirsch IB, McDonnell ME, Rushakoff R, et al. A Pragmatic Approach to Inpatient Diabetes Management during the COVID-19 Pandemic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1;105(9):dgaa342. doi: 10.1210/clinem/dgaa342. PMID: 32498085; PMCID: PMC7313952.
20. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1283-97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19318384.
21. Marik PE, Egi M. Treatment thresholds for hyperglycemia in critically ill patients with and without diabetes. *Intensive Care Med*. 2014 Jul;40(7):1049-51. doi: 10.1007/s00134-014-3344-2. Epub 2014 May 24. PMID: 24859623.
22. Kar P, Plummer MP, Bellomo R, Jenkins AJ, Januszewski AS, Chapman MJ, et al. Liberal Glycemic Control in Critically Ill Patients With Type 2 Diabetes: An Exploratory Study. *Crit Care Med*. 2016 Sep;44(9):1695-703. doi: 10.1097/CCM.0000000000001815. PMID: 27315191.

23. Saand AR, Flores M, Kewan T, Alqaisi S, Alwakeel M, Griffiths L, et al. Does inpatient hyperglycemia predict a worse outcome in COVID-19 intensive care unit patients? *J Diabetes*. 2021 Mar;13(3):253-260. doi: 10.1111/1753-0407.13137. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33216443; PMCID: PMC7753721.
24. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):382-386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2. PMID: 32240123; PMCID: PMC7119513.
25. Klein SJ, Fries D, Kaser S, Mathis S, Thomé C, Joannidis M. Unrecognized diabetes in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Jul 9;24(1):406. doi: 10.1186/s13054-020-03139-3. PMID: 32646467; PMCID: PMC7347252.
26. Prattichizzo F, La Sala L, Rydén L, Marx N, Ferrini M, Valensi P, et al. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Dec;26(2_suppl):73-80. doi: 10.1177/2047487319880040. PMID: 31766918.
27. Uijtendaal EV, Zwart-van Rijkom JE, de Lange DW, Lalmohamed A, van Solinge WW, Egberts TC. Influence of a strict glucose protocol on serum potassium and glucose concentrations and their association with mortality in intensive care patients. *Crit Care*. 2015 Jun 22;19(1):270. doi: 10.1186/s13054-015-0959-9. PMID: 26100120; PMCID: PMC4548912.
28. Agarwal S, Mathew J, Davis GM, Shephardson A, Levine A, Louard R, et al. Continuous Glucose Monitoring in the Intensive Care Unit During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care*. 2021 Mar;44(3):847-849. doi: 10.2337/dc20-2219. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33361145; PMCID: PMC7896255.
29. Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu XL, Zheng JL, Xue HY, et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Jul;103(1):69-72. doi: 10.4269/ajtmh.20-0375. Epub 2020 May 21. PMID: 32446312; PMCID: PMC7356425.
30. Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 13;11:600439. doi: 10.3389/fendo.2020.600439. PMID: 33519709; PMCID: PMC7838490.
31. Hariyanto TI, Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med*. 2020 Sep;19:100290. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100290. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32844132; PMCID: PMC7434427.
32. Cheng X, Liu YM, Li H, Zhang X, Lei F, Qin JJ, et al. Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020 Oct 6;32(4):537-547.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.08.013. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32861268; PMCID: PMC7439986.
33. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):303-310. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32298981; PMCID: PMC7195120.
34. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jun;164:108183. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108183. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32360697; PMCID: PMC7190487.
35. Verma AK, Beg MMA, Bhatt D, Dev K, Alsahli MA, Rahmani AH, et al. Assessment and Management of Diabetic Patients During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Jul 8;14:3131-3146. doi: 10.2147/DMSO.S285614. PMID: 34262317; PMCID: PMC8275137.
36. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor and outcome from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in diabetic patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Diabetes Metab Disord*. 2021 Mar 27;20(1):1-8. doi: 10.1007/s40200-021-00777-4. Epub ahead of print. PMID: 33816358; PMCID: PMC8003892.
37. Rakhmat II, Kusmala YY, Handayani DR, Juliastuti H, Nawangsih EN, Wibowo A, et al. Di-

peptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 May-Jun;15(3):777-782. doi: 10.1016/j.dsx.2021.03.027. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33838614; PMCID: PMC8012165.

38. Scheen AJ. SGLT2 inhibition during the COVID-19 epidemic: Friend or foe? *Diabetes Metab*. 2020 Oct;46(5):343-344. doi: 10.1016/j.diabet.2020.06.003. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32562762; PMCID: PMC7836403.
39. Bossi AC, Forloni F, Colombelli PL. Lack of Efficacy of SGLT2-i in Severe Pneumonia Related to Novel Coronavirus (nCoV) Infection: No Little Help from Our Friends. *Diabetes Ther*. 2020 Jul;11(7):1605-1606. doi: 10.1007/s13300-020-00844-8. Epub 2020 May 23. PMID: 32447736; PMCID: PMC7244936.
40. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, Oscarsson J, Gasparian SB, Koch GG, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Sep;9(9):586-594. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34302745; PMCID: PMC8294807.
41. Alshanwani A, Kashour T, Badr A. Anti-Diabetic Drugs GLP-1 Agonists and DPP-4 Inhibitors may Represent Potential Therapeutic Approaches for COVID-19. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021 Aug 9. doi: 10.2174/1871530321666210809153558. Epub ahead of print. PMID: 34370655.
42. Kahkoska AR, Abrahamsen TJ, Alexander GC, Bennett TD, Chute CG, Haendel MA, et al. Association Between Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use and COVID-19 Outcomes. *Diabetes Care*. 2021 Jun 16;44(7):1564-72. doi: 10.2337/dc21-0065. Epub ahead of print. PMID: 34135013; PMCID: PMC8323175.



Bölüm 10

Glukokortikoid Kullanan Hastada Diyabet Yönetimi

Adil Furkan KILIÇ¹

GİRİŞ

Günümüzde çeşitli hastalıkların seyrinde sıklıkla kullanılan glukokortikoidlerin güçlü anti-inflamatuvar ve immünosupresif ilaçlar olduğu gösterilmiştir (1). Herhangi bir zamanda, genel popülasyonun %0,9 kadarı kortikosteroid kullanıyor olabilir ve 70 ila 79 yaş arasındaki bireylerde %2,5 ile en yüksek kullanım oranı görülür. Ayrıca, hastaların yaklaşık dörtte birinin 6 aydan fazla kortikosteroid kullanması gerekebilir (2). Günümüzde COVID-19 pandemisinde de tedavide yerini alan glukokortikoidler, güncel tıpta sıklıkla kullanılmaktadır (3). Anti-inflamatuvar ve immünosupresif özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmalarına rağmen, glukokortikoidlerin diyabet, hipertansiyon ve osteoporoz gibi bir dizi yaygın metabolik yan etkileri vardır (2). Glukokortikoidler, diabetes mellituslu hastalarda hiperglisemiye alevlendirir, teşhis edilmemiş diabetes mellitusu aşıkara hale getirebilir (2). Ayrıca, diyabeti olmayan hastalarda her ne kadar glukokortikoid kullanımı kesildikten sonra kan glukoz düzeylerinin normale dönmesi beklense de bu her zaman gerçekleşmez ve bu tür hastalar gelecekte diyabetes mellitus gelişme riski nedeniyle yakın takip gerektirir (4). Glukokortikoidlerin modern tıpta kullanımının artmasına bağlı olarak glukokortikoid kaynaklı diyabetes mellitus (GIDM)'ye bazı morbiditeler oluşabilmekte, tıbbi maliyetler artmakta ve hastaların yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir (2).

PREVALANS

Glukokortikoid tedavisine bağlı hipergliseminin kesin prevalansı bilinmemektedir (4). Yakın tarihli bir meta-analiz, glukokortikoid kaynaklı hiperglisemi ve di-

¹ Uzm. Dr. Adil Furkan KILIÇ, Malazgirt Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü
adilfurkanklc@gmail.com

dan, günlük olarak yeniden değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bazal bolus rejimindeki hastalarda (günde 4 ila 5 doz), %50 bazal ve %50 bolus olan oran, %30 bazal ve %70 bolus olarak değiştirilebilir veya aynı bazal doza devam edilerek öğün öncesi insülin dozu artırılabilir (4). Sadece bazal insülin kullanan ve suboptimal glisemik kontrolü olan hastalarda, öğle ve akşam yemeklerinde hızlı etkili insülin analoglarının eklenmesi gerekebilir (2).

HASTA EĞİTİMİ

Tüm diyabetli ve GİDM için yüksek riski olan hastalarda hiperglisemik acil durumların gelişmesini önlemek için kan şekeri takibi yapılmalıdır (4). Tüm hastalar, tipik hiperglisemik semptomlar konusunda eğitilmelidir. Glukokortikoid dozları azaltıldığında, hipoglisemiye önlemek için oral hipoglisemik ajanların veya insülinin dozlarının da uygun şekilde azaltılması gerektiği hastalara hatırlatılmalıdır. Önceden bilinmeyen diyabeti olan hastalarda glukokortikoid tedavisinin tamamlanmasından 12 hafta sonra hastalar HbA1c ölçümü için sağlık kuruluşuna davet edilmelidir (12).

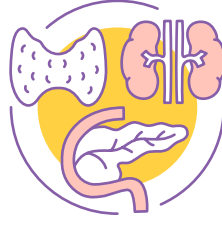
SONUÇ

Glukokortikoidler verilen doz miktarına göre önceden diyabeti olmayan hastalarda açlık kan glukozunda hafif, tokluk kan glukozunda ise daha belirgin düzeyde artış yapabilmektedir. Glukokortikoid tedavisi öncesinde açlık ve tokluk kan glukoz seviyeleri normal aralıklarda olan kişilerde yeni başlangıçlı diyabet gelişimi nadirdir (28). Diyabet tanısı olan veya bozulmuş glukoz toleransı olan kişiler glukokortikoid tedavisi sırasında daha yüksek kan şekeri ile seyrederler. Diyabetik hastalarda glisemik kontrol güçleşir. Henüz tanısı olmayan prediyabetik veya diyabetik kişilerde nadiren nonketotik hiperozmolar koma veya diyabetik ketoasidoz gelişebilir (29,30). GİDM seyri glukokortikoid dozu ile ilişkili olduğundan doz azaltıldığında kan şekeri regülasyonu da kolaylaşır. Glukokortikoid tedavisi kesildiğinde genellikle hiperglisemi düzelir. Bazı hastalarda ise kalıcı diyabet gelişebilir (28). Tedavi başlangıcında tüm hastalar diyabet semptomları açısından bilgilendirilmeli ve her vizitte sorgulanmalıdır. Glukokortikoid kullanan hastalarda diyabet tanısında yemek öncesi plazma glukozu, 2. saat yemek sonrası plazma glukozu ve HbA1c kullanılır. Yemek öncesi ölçülen kan şekerinin 100-125 mg /dl arasında olması durumunda hastaya 75 gr. glukoz ile oral glukoz yükleme testi yapılabilir (31). Glukokortikoid tedavisinin başlamasından itibaren 48 saat içinde hastanın kan şekeri kontrol edilmeli, devam eden ilk 12 ay 3-6 ayda bir, sonrasında ise her yıl olmak üzere kan şekeri takibi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf* 2015; 38:1153-68.
2. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Minambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014;6:9-20.
3. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:96-102.
4. Mills E, Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. *London J Prim Care (Abingdon)* 2015;7:103-6.
5. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med* 2002;17:717-20.
6. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013;345:274-7.
7. Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J* 2004; 49:139-41.
8. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154:97-101.
9. Katsuyama T, Sada KE, Namba S, Watanabe H, Katsuyama E, Yamanari T, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108:273-9.
10. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:75-102.
11. Brady VJ, Grimes D, Armstrong T, LoBiondo-Wood G. Management of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with cancer: a review. *Oncol Nurs Forum* 2014; 41:E355-65.
12. Pagano G, Cavallo-Perin P, Cassader M, Bruno A, Ozzello A, Masciola P, et al. An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *J Clin Invest* 1983;72:1814-20.
13. American Diabetes Association. 14. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S120-7.
14. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16-38.
15. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S11-24.
16. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15:469-74.
17. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1789-96.
18. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88:429-34.
19. Seelig E, Meyer S, Timper K, Nigro N, Bally M, Pernicova I, et al. Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;176: 349-58.
20. Willi SM, Kennedy A, Brant BP, Wallace P, Rogers NL, Garvey WT. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:87-96.
21. Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:2135-8.
22. Yanai H, Masui Y, Yoshikawa R, Kunimatsu J, Kaneko H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for

- steroid-induced diabetes. *World J Diabetes* 2010;1:99-100.
23. Burt MG, Drake SM, Aguilar-Loza NR, Esterman A, Stranks SN, Roberts GW. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Intern Med J* 2015;45:261-6.
 24. Grommesh B, Lausch MJ, Vannelli AJ, Mullen DM, Bergenstal RM, Richter SA, et al. Hospital insulin protocol aims for glucose control in glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2016;22:180-9.
 25. Fernandes S, McKay G. Prednisolone. *Practical Diabetes* 2013; 30: 251e-252e.
 26. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43: 75-102.
 27. Roberts A., James J., & Dhatariya, K. (2018). *Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. Diabetic Medicine, 35(8), 1011-1017.* doi:10.1111/dme.13675
 28. Olefsky JM, Kimmerling G. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci*
 29. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994; 154:97.
 30. Miller Se, Meilson Jm. Clinical features of the diabetic syndrome appearing after steroid therapy. *postgrad med j* 1964; 40:660.76; 271:202.
 31. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2017
 32. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017 Jun;32(2):180-189. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.180. Epub 2017 May 29. PMID: 28555464; PMCID: PMC5503862.
 33. Roberts A, James J, Dhatariya K; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med*. 2018 Aug;35(8):1011-1017. doi: 10.1111/dme.13675. PMID: 30152586.



Bölüm 11

COVID-19 ve Hiperглиsemik Aciller

Filiz MERCANTEPE¹

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) salgını Aralık 2019'da Çin'de başladı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 11 Mart 2020'de COVID-19'u pandemi olarak ilan etti ve o zamandan beri dünya çapında yaklaşık 214 milyon onaylanmış vaka ve 4,5 milyon COVID-19 kaynaklı ölüm meydana geldi(1). Türkiye ilk COVID-19 vakasını 11 Mart 2020'de doğruladı ve 04.12.2021 tarihinde 8 milyonun üzerinde vaka ve yaklaşık 77 bin ölüm bildirildi(1).

Çalışmalar, diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık, kanser, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığı gibi belirli tıbbi durumları olan kişilerin COVID-19'dan kaynaklanan ciddi hastalık ve ölüm riskinin arttığını göstermiştir(2). Diyabet varlığının COVID-19 enfeksiyonu gelişme riskini arttırdığına dair kanıt yoktur (3). Ancak DM, COVID-19'lu hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi artırmaktadır (2,4,5). COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde yatan diyabet hastalarının prevalansı, diyabetli olmayan hastalara göre iki ila üç kat daha yüksek ve ölüm oranı en az iki kat daha fazladır (6). Ayrıca çalışmalar, daha önce DM tanısı almış olsun ya da olmasın önceki HbA1C düzeyinden bağımsız olarak hastane başvurusunda hiperглиsemi saptaanan COVID-19 hastalarının daha kötü prognoza ve daha yüksek mortalite oranına sahip olduğunu göstermiştir (6–8). Bununla birlikte, bu gözlem, standart koşullar altında yapılmayan tek bir glukoz ölçümüne dayanmaktadır (örneğin, venöz ve kapiller glikoz, açlık ve tokluk glukozu, glukoz düşürücü ilacın son uygulamasından itibaren geçen zamanın değişken olması). Dolayısıyla bu verilerin yorumlanmasında dikkatli olunması gerekmektedir. En azından bazı hastalarda,

¹ Uzm. Dr. Filiz MERCANTEPE, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve Metabolizma BD, filizmercantepe@hotmail.com

pokalemi eğilimini daha da arttırabilir (2,13). İnsülin infüzyonu alan hastalarda daha fazla potasyum replasmanı gerektirebilir. Bu nedenle COVID-19 tarafından tetiklenen DKA/HHS vakalarını takip ederken çok hızlı ve aşırı sıvı yüklemesinden kaçınmak ve serum potasyum düzeylerini yakından takip etmek önemlidir.

Daha önce bilinen diyabeti olmayan bir hastada DKA saptandığında COVID-19 için PCR testi yapılmalıdır. COVID-19 enfeksiyonu geçiren bir hasta stabil olduktan sonra klinik olarak Tip 1 DM ile uyumlu ise adacık otoantikörlerine bakılmalıdır (3).

Pandemi sürecindeki şartlar nedeniyle tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi diyabetli bireylerde de rutin kontroller aksayabilir. Ayrıca hastalar ilaç raporlarını ve ilaçlarını temin etmede sorun yaşayabilirler. Bu durum hastanın glisemik kontrolünün bozulmasına neden olabilir. Teknolojik iletişim araçlarının, teletıp yöntemlerinin kullanılması ile bu aksaklıklar kısmen aşılabılır. Hastalara kendi kendine diyabetini yönetebilmesini sağlayacak eğitimler verilmeli (evde dipstickle keton ölçümü, parmak ucu kan şekeri ölçümü, hiperglisemi semptomlarını tanıma, ayak bakımı...) ancak aşağıdaki durumların varlığında hastaneye başvurusu öğretilmelidir (3):

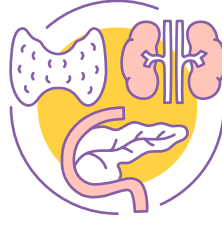
- Tekrarlanan ölçümlerde kan glukozunun >300 mg/dl olması
- Hiperglisemi semptomlarının varlığı
- İdrarda veya kanda keton pozitifliği
- Yeni gelişen ayak yarası
- COVID-19 enfeksiyonu düşündüren semptomların olması

SONUÇ

Yüksek glukoz konsantrasyonunun COVID-19'da mortalite ve morbiditenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Hem diyabet hem de COVID-19 oldukça yaygın görülen hastalıklardan olup COVID-19 ile başvuran diyabetik hastalarda komplikasyon gelişme riski yüksek olduğundan hekimlerin dikkatli olması önemlidir. DKA ve HHS gibi diyabetik acil durumlar, COVID-19 enfeksiyonu tarafından alevlenebilir ve erken tanınıp derhal tedavi edilmezse kötü sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle klinisyenlerin, diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum gibi diyabetik acil durumları önlemek ya da en azından zamanında teşhis etmek için COVID-19'lu diyabet hastalarını yakından izlemeye odaklanması gerekir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Dey RK, Hilmy AI, Imad HA, Yoosuf AA, Latheef AA. COVID-19 and emergencies in patients with diabetes: two case reports. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):1–5.
3. Salman S, Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş, Dinççağ N. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2020. 15 p.
4. Satomura A, Oikawa Y, Nakanishi S, Takagi S, Mizutani G, Iida S, et al. Clinical features resembling subcutaneous insulin resistance observed in a patient with type 2 diabetes and severe COVID-19-associated pneumonia: a case report. *Diabetol Int* [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00500-x>
5. Papadopoulos VP, Koutroulos MV, Zikoudi DG, Bakola SA, Avramidou P, Touzlatzi N, et al. Diabetes-related acute metabolic emergencies in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Int* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00502-9>
6. Tan T, Khoo B, Mills EG, Phylactou M, Patel B, Eng PC, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company 's public news and information. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;1(January):660–3.
7. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company 's public news and information . 2020;(January).
8. Mamtani M, Athavale AM, Abraham M, Vernik J, Amarah AR, Ruiz JP. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company 's public news and information . 2020;(January).
9. Rafique S, Ahmed FW. A Case of Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State in a Patient With COVID-19. *Cureus*. 2020;19(7):7–11.
10. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, et al. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc*. 2020;4(8):1–22.
11. Gohil A, Malin S, Abulebda K, Hannon TS. A Complicated Case of COVID-19 and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome in an Adolescent Male. *Horm Res Paediatr*. 2021;94(1–2):71–5.
12. D'arcy R, Courtney CH. Diabetes and COVID-19: Clinical implications and novel management strategies. *Ulster Med J*. 2021;90(2):81–5.
13. Yılmaz M, Kaya A, Balci M, Sahin I, Dağdelen S, Sargın M, et al. DİYABET İZLEM ve TEDAVİ KRİTERLERİ UZLAŞI RAPORU. 1st ed. Türkiye Diyabet Vakfı Yönetim Kurulu, editor. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı; 2020. 36–42 p.



Bölüm 12

COVID-19 ve Diyabetik Ayak

Arzu OR KOCA¹

DİYABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI VE COVID-19

Diyabetes Mellitus (DM), Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) hastalarında en sık görülen komorbiditelerden biridir. COVID-19 hastalarında DM prevalansı yaklaşık %7-30 civarındadır (1). COVID-19 ve DM birlikteliğinin bu yüksek oranlarda görülmesi, COVID-19'un DM ilişkili komplikasyonlar üzerine etkisinin merak edilmesine yol açmaktadır. COVID-19 pandemisinin başlarında DM'li bireylerde hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz gibi DM'nin akut komplikasyonları ve yönetimleri ön planda tutulurken, pandeminin halen devam etmesi ve maalesef şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ile enfekte olan diyabetiklerin sayısının her geçen gün artması nedeniyle diyabetik ayak problemleri gibi diğer DM ilişkili kronik komplikasyonlar üzerine COVID-19'un etkisinin ne olduğu ya da olacağı aydınlatılmayı bekleyen bir unsur oluşturmaktadır. Bu bölümde güncel literatür verileri ışığında diyabetik ayak ve COVID-19 ilişkisi tartışılmaktadır.

DİYABETİK AYAK SORUNLARI VE COVID-19

Çin'in Wuhan eyaletinde başlayıp dünyayı etkisi altına alan SARS-CoV-2 virüsü; tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunlarını beraberinde getirmiştir. Gelişmiş olarak nitelendirilen ülkelerde bile sağlık sistemleri ciddi darbeler almış, zaman zaman yoğun bakım yatak sıkıntıları yaşanmıştır. Hala daha önüne geçilemeyen COVID-19 pandemisi için tüm dünyada yoğun aşılama programları yürütülmesine rağmen, her geçen gün yeni ortaya çıkan varyant virüsler, aşılama sorunla-

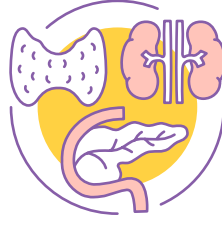
¹ Uzm. Dr. Arzu OR KOCA, SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü Endokrinoloji ve Metabolizma BD.drarzuor@hotmail.com

Diyabetik ayak hastalığının yönetiminde hastalara uygun tedaviyi mümkünse evde güvenliyken, mümkün değilse de yeni geliştirilen algoritmalar izlenerek ayakta tedavi merkezlerinde sağlamak amaçlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(3):151-7. Pub-Med PMID: 33303218. Pubmed Central PMCID: 7598432.
2. Chen D, Zhou H, Yang Y, Zhang Y, Xie C. The adverse effects of novel coronavirus on diabetic foot patients: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(43): e22758. Pubmed PMID: 33120781. Pubmed Central PMCID: 7581033.
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, ninth edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. Pubmed PMID: 31518657.
4. Lumbers M. Osteomyelitis, diabetic foot ulcers and the role of the community nurse. *Br J Community Nurs.* 2021;26(Sup6):6-9. Pubmed PMID: 34106010.
5. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367-75. Pubmed PMID: 28614678. Pubmed Central PMCID: 7912054.
6. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005;293(2):217-28. PMID: 15644549.
7. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1382-91. PMID: 32409504.
8. Formosa C, Gatt A, Chockalingam N. The importance of clinical biomechanical assessment of foot deformity and joint mobility in people living with type-2 diabetes within a primary care setting. *Prim Care Diabetes.* 2013;7(1):45-50. PMID: 23332418.
9. Edelson GW, Armstrong DG, Lavery LA, Caicco G. The acutely infected diabetic foot is not adequately evaluated in an inpatient setting. *Arch Intern Med.* 1996;156(20):2373-8. PMID: 8911244.
10. Boulton AJM. Diabetic Foot Disease during the COVID-19 Pandemic. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(2):97. Pubmed PMID: 33499251. Pubmed Central PMCID: 7912054.
11. WHO. COVID-19 significantly impacts health services for noncommunicable diseases. <https://www.who.int/news-room/detail/01-06-2020-COVID-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases>. Published 2020.
12. Pintado JF, Gibaja W, Vallejos RA, Rosas W, Guerra-Farfan E, Nuñez JH. How COVID-19 has affected emergent visits to a Latin-American trauma department: Experience at a Peruvian national trauma referral center. *Injury.* 2020;51(12):2834-9. Pubmed PMID: 33162012. Pubmed Central PMCID: 7606069.
13. Mariet AS, Benzenine E, Bouillet B, Vergès B, Quantin C, Petit JM. Impact of the COVID-19 Epidemic on hospitalization for diabetic foot ulcers during lockdown: A French nationwide population-based study. *Diabet Med.* 2021;38(7):e14577. Pubmed PMID: 33797791.
14. Mason LW, Malhotra K, Houchen-Wollof L, Mangwani J; UK FALCoN Audit Collaborative. The UK foot and ankle COVID-19 national (FALCoN) audit – Regional variations in COVID-19 infection and national foot and ankle surgical activity. *Foot Ankle Surg.* 2021:S1268-7731(21)00049-7. Pubmed PMID: 33785283. Pubmed Central PMCID: 7970797.
15. Mehanathan PB, Edwards AA, Athisayamani, Robinson T. Experience of a surgeon at the emergency department during COVID-19 pandemic. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;60:245-8. Pubmed PMID: 33163177. Pubmed Central PMCID: 7598423.
16. Vas PRJ, Edmonds M, Kavarthapu V, Rashid H, Ahluwalia R, Pankhurst C, et al. The Diabetic

- Foot Attack: “’Tis Too Late to Retreat!”. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018;17(1):7-13. Pubmed PMID: 29430981.
17. Meloni M, Bouillet B, Ahluwalia R, Lüdemann C, Sánchez-Ríos JP, Iacopi E, et al. Fast-track pathway for diabetic foot ulceration during COVID-19 crisis: A document from International Diabetic Foot Care Group and D-Foot International. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(3):e3396. Pubmed PMID: 32804425. Pubmed Central PMCID: 7460948.
 18. Rogers LC, Lavery LA, Joseph WS, Armstrong DG. All Feet On Deck-The Role of Podiatry During the COVID-19 Pandemic: Preventing hospitalizations in an overburdened healthcare system, reducing amputation and death in people with diabetes. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2020 Mar 25. Pubmed PMID: 32208983.
 19. Kelahmetoglu O, Camlı ME, Kirazoglu A, Erbayat Y, Asgarzade S, Durgun U, et al. Recommendations for management of diabetic foot ulcers during COVID-19 outbreak. *Int Wound J*. 2020;17(5):1424-7. Pubmed PMID: 32501604. Pubmed Central PMCID: 7300987.
 20. Bolton L. Remote Wound Care. *Wounds*. 2020;32(12):350-352. Pubmed PMID: 33472161.
 21. Kavitha KV, Deshpande SR, Pandit AP, Unnikrishnan AG. Application of tele- podiatry in diabetic foot management: A series of illustrative cases. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1991-5. Pubmed PMID: 33080541. Pubmed Central PMCID: 7548063.
 22. Shin L, Bowling FL, Armstrong DG, Boulton AJM. Saving the Diabetic Foot During the COVID-19 Pandemic: A Tale of Two Cities. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1704-9. Pubmed PMID: 32532755. Pubmed Central PMCID: 7372052.
 23. Iacopi E, Pieruzzi L, Goretti C, Piaggese A. I fear COVID but diabetic foot (DF) is worse: a survey on patients’ perception of a telemedicine service for DF during lockdown. *Acta Diabetol*. 2021;58(5):587-93. Pubmed PMID: 33439330. Pubmed Central PMCID: 7803881.
 24. Health Quality Ontario. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(5):1-142. Pubmed PMID: 28572866. Pubmed Central PMCID: 5448854.
 25. Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD008548. Pubmed PMID: 26509249.
 26. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):73-84. Pubmed PMID: 33298417.
 27. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al.; American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006;45(5 Suppl):1-66. Pubmed PMID: 17280936.
 28. Caruso P, Maiorino MI, Macera M, Signoriello G, Castellano L, Scappaticcio L, et al. Antibiotic resistance in diabetic foot infection: how it changed with COVID-19 pandemic in a tertiary care center. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;175:108797. Pubmed PMID:33845049. Pubmed Central PMCID: 8047299.
 29. Oley MH, Oley MC, Kepel BJ, Tjandra DE, Langi FLFG, Herwen, et al. ICAM-1 levels in patients with COVID-19 with diabetic foot ulcers: A prospective study in southeast asia. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;63:102171. Pubmed PMID: 33585030. Pubmed Central PMCID: 7873613.
 30. Rogers LC, Armstrong DG, Capotorto J, Fife CE, Garcia JR, Gelly H, et al. Wound Center Without Walls: The New Model of Providing Care During the COVID-19 Pandemic. *Wounds*. 2020;32(7):178-85. Pubmed PMID: 32335520. Pubmed Central PMCID: 8356413.



Bölüm 13

COVID-19 ve Hipertansiyon

Mustafa Rauf KARAYUMAK¹
Hikmet HAMUR²

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020’de dünyada pandemi olarak sınıflandırdı. 2019 Aralık ayında Çin’in Huabei eyaletine ait Wuhan şehrinde ortaya çıkan bu yeni virus, dünyanın neredeyse her yerinde, her kesimden insanları ve hayatı derinden etkileyen sonuçlara yol açtı. Koronavirüs ailesi değişik hayvan gruplarını etkileyen respiratuar enfeksiyonlara neden olabilen geniş bir zoonotic virus ailesi olup bu grup içindeki SARS-CoV ve MERS-CoV virüsleri insanlarda ölümcül akciğer hastalığına neden olmaktadır. COVID-19 virüsünün genom sekansı SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %50 ortaklığa sahip olup SARS-CoV-2 olarak da isimlendirilmektedir(1). SARS-Cov’a benzer şekilde virüsün hücre içine girişi anjiotensin konverting enzim-2 (ACE-2) reseptörü ile olduğu tespit edilmiştir(2). Bu yeni patojen köken aldığı diğer koronavirüs ailesi üyelerine kıyasla daha kolay hastalık bulaştırmakta ve enfeksiyonun ilk haftasında viral yükün ve virus bulaşının yüksek derecede görülmesi ile diğer aile üyelerine göre farklılık sergilemektedir(3). Bu özellikleri sebebiyle COVID-19, vakalarının çoğunun asemptomatik veya hafif semptomlara sahip dönemlerindeyken farkedilmeden hızlı bir şekilde insandan insana yayılım gösterip günümüzdeki globalleşmenin getirdiği uluslararası ulaşım ve hertürlü alış-veriş kolaylığı sayesinde salgının kontrol altına alınmasını güçleştirmiş ve süratle dünyanın her yerine yayılmasına ve pandemi oluşturmaya neden olmuştur.

¹ Dr. Mustafa Rauf KARAYUMAK, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü raufkarayumak@gmail.com

² Doç. Dr. Hikmet HAMUR, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü hikmethamur@hotmail.com

nayan kompleks bir sistemdir. Anjiotensin dönüştürücü enzim(ACE) etkisiyle; kan basıncında yükselme, sistemik inflamasyon ve kardiyak hipertrofi artışı gibi etkiler , ACE2 inhibitörleri ile kontrol altında tutularak seviyesi azaltılır. ACEİ'leri kardiyovasküler, pulmoner, renal sistem, diyabet ve SARS-CoV hastalarındaki akciğer hasarı üzerinde koruyucu etkisi gösterilmiş olmasına rağmen aynı zamanda COVID-19 virüsü için hücreye giriş için kullanılması, viral yükü ve akciğer hasarı ile lineer ilişkisi olması bir paradoks ortaya çıkarmıştır. ACE/ARB ilaçlarının da ACE2 ekspresyonunda up-regülasyonu sağlaması hipertansiyonu olan COVID-19'lu hastalarda RAS blokerlerinin kullanımı konusunda tartışmalara yol açmıştır(26-31).

Haliyle ACEİ/ARB veya diğer grup antihipertansif kullanımının enfeksiyon riskine ve hastalığın seyrine üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalardan çoğu ilaç kullanımı ile hastalık ciddiyeti arasında anlamlı fark bulamazken bazı çalışmalarda potansiyel faydalar bile tespit edilmiştir(32-37). Aksine bu ilaçları değiştirilmesi veya kesilmesinin hipertansif ve kardiyak disfonksiyon kaynaklı olumsuz sonuçlar doğurabileceği düşünülmektedir(38).

SONUÇ

Eldeki verilere göre COVID-19 hastalarında RAS blokerleri ile olumsuz sonuçlar arasında kanıta dayalı bir ilişki bulunamamış olup Avrupa ve Amerikan kılavuzları gibi otoritelerce klinik kontraendikasyon olmaması halinde ilaçların kesilmekten kullanımını önerilmektedir(39,40). Kan basıncı kontrolü COVID-19 hastalarında hastaneye yatış ve komplikasyonların önlenmesi ve hastalık prognozunun iyileşmesi açısından önemlidir. Hastaneye yatan hastalarda hedef tansiyon değerine ulaşılabilir şekilde antihipertansif ilaçlar kontraendikasyon olmadıkça devam ettirilmelidir. COVID-19 pandemisinde tedavi modelleri hala geliştirilmekte olup her geçen gün hastalığa karşı anlayışımız değişip kuvvetlenmektedir. Hasta yönetiminde bu araştırmalar ve otoritelerin yapacağı yönlendirmelerin takip edilmesi kanıta dayalı tıp çıkarımlarının klinik pratikte uygulanması hastalar ve toplumun yararına olacaktır.

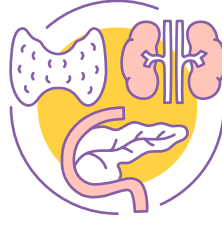
KAYNAKLAR

1. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, vd. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-36.
2. Zhou, P., Yang, XL., Wang, XG. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, vd. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 19 Mart 2020;382(12):1177-9.

4. Guan, Wei-Jie & Ni, Zheng-yi & Hu, Yu & Liang, Wenhua & Ou, Chun-Quan & He, Jian-xing & Liu, Lei & Shan, Hong & Lei, Chun-liang & Hui, David & Du, Bin & Li, Lan-juan & Zeng, Guang & Yuen, Kwok-Yung & Chen, Ru-chong & Tang, Chun-li & Wang, Tao & Chen, Ping-yan & Xiang, Jie & Zhong, Nan-shan. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 382. 10.1056/NEJMoa2002032.
5. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, Hirayama AV, Mastroianni F, Turtle CJ, Harhay MO, Legrand M, Deutschman CS. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075298; PMCID: PMC7567529.
6. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, vd. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 14 Nisan 2020;323(14):1406-7.
7. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catalá-López F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shiue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):165-182. doi: 10.1001/jama.2016.19043. Erratum in: *JAMA*. 2017 Feb 14;317(6):648. PMID: 28097354.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. 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. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
9. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-1741. doi: 10.1111/all.14238. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32077115.
10. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161990; PMCID: PMC7087935.
11. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 24 Mart 2020;8(1):e35.
12. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*. 15 Ocak 2005;365(9455):217-23.
13. Kulkarni S, Jenner BL, Wilkinson I. COVID-19 and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020 Apr-Jun;21(2):1470320320927851. doi: 10.1177/1470320320927851. PMID: 32431227; PMCID: PMC7249576.
14. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020 Apr 29;33(5):373-374. doi: 10.1093/ajh/hpaa057. PMID: 32251498; PMCID: PMC7184512.
15. Health Service Executive. At-risk groups: coronavirus (COVID-19). <https://www2.hse.ie/conditions/coronavirus/at-risk-groups.html>; 5/4/20; accessed 6 Apr 2020.
16. British Heart Foundation. Coronavirus: what it means for you if you have heart or circulatory disease. <https://www.bhf.org.uk/information-support/heart-matters-magazine/news/coronavirus-and-your-health> 3/4/20; accessed 6 Apr 2020.

17. Giannouchos TV, Sussman RA, Mier JM, Poulas K, Farsalinos K. Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico: an analysis of 89,756 laboratory-confirmed COVID-19 cases. *Eur Respir J.* (2020) 30:2002144. doi: 10.1183/13993003.02144-2020
18. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, de Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* (2020) 12:75. doi: 10.1186/s13098-020-00586-4
19. Sun Y, Guan X, Jia L, Xing N, Cheng L, Liu B, et al. Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: a retrospective cohort study of Huoshen mountain hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital. *J Clin Hypertens.* (2020). doi: 10.1111/jch.14146. [Epub ahead of print].
20. Bauer AZ, Gore R, Sama SR, Rosiello R, Garber L, Sundaresan D, et al. Hypertension, medications, and risk of severe COVID-19: a Massachusetts community-based observational study. *J Clin Hypertens.* (2020). doi: 10.1111/jch.14101. [Epub ahead of print].
21. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020 Feb 10;41(2):145-151. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. PMID: 32064853.
22. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar 31;368:m1295. doi: 10.1136/bmj.m1295. Erratum for: *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m1091. PMID: 32234718.
23. The OpenSAFELY Collaborative, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, vd. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv.* 01 Ocak 2020;2020.05.06.20092999.
24. Ran, J., Song, Y., Zhuang, Z. *et al.* Blood pressure control and adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China. *Hypertens Res* **43**, 1267–1276 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00541-w>
25. Chen R, Yang J, Gao X, Ding X, Yang Y, Shen Y, He C, Xiang H, Ke J, Yuan F, Cheng R, Lv H, Li P, Zhang L, Liu C, Tan H, Huang L. Influence of blood pressure control and application of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the outcomes in COVID-19 patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020 Nov;22(11):1974-1983. doi: 10.1111/jch.14038. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33006442; PMCID: PMC7537535.
26. Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J.* 2010;74(3):405-410.
27. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: Implications for COVID-19 Cardiovasc Res. 2020;cva097.
28. Zhang HA, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586–590.
29. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364–374.
30. Cano IP, Dionisio TJ, Cestari TM, Calvo AM, Colombini-Ishikiriana BL, Faria FAC, Siqueira WL, Santos CF. Losartan and isoproterenol promote alterations in the local renin-angiotensin system of rat salivary glands. *PLoS One.* 2019;14:e0217030. doi: 10.1371/journal.pone.0217030
31. Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, Sasse T, Kummer E, Jando J, Hamie QM, Meier CF, Hunziker S, Forras-Kaufmann Z, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids.* 2015;47:693–705. doi: 10.1007/s00726-014-1889-6
32. Mancía G, Rea, Ludergrani F, Apolone M, Corrao G G. Renin-angiotensin- aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431–2440.

33. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin- Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;e201624.
34. Gao C, Cai Y, Zhang K, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: A retrospective observational study. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2058-2066.
35. Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of Renin-Angiotensin- Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis. *J Infect.* 2020; S0163-4453(20) 30329-7.
36. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):757-760.
37. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020;10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
38. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell’Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res.* 2020;158:104906.
39. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail.* 2020;26 (5):370. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.013>
40. Hypertension ECo. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACEInhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/ Council-on- Hypertension \(CHT\)/News/position-statement-of-the-escouncilon- hypertension-on-ace inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/ Council-on- Hypertension (CHT)/News/position-statement-of-the-escouncilon- hypertension-on-ace inhibitors-and-ang).



Bölüm 14

COVID-19 ve Dislipidemiler

Arzu UZUN¹

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin hücre hasarı oluşturmada anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörleri, önemli rol oynar. Endotel hücrelerinde ACE-2 reseptörleri mevcudiyeti, COVID-19 hastalarında endotel hasarına neden olabilir (1). Hastaneye yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarında immobilizasyon, ko-morbid hastalıkların eşlik etmesi (obezite, DM, hipertansiyon, KVH vb.), inflamatuvar sitokinlerin doku hasarı veya direk viral hasar endotel hasarı ve tromboz riskini arttırabilir. COVID-19 hastalarında koagülopati takibinde D-dimer düzeyi prognostik öneme sahiptir. Hastaneye yatan hastalara antikoagülan tedavi verilmesi COVID-19'a bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (2).

Türkiye'deki araştırmalarda erişkinlerde dislipidemi mevcudiyeti %80 oranında saptanmıştır (6). Avrupa'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada familiyal kalıtmımlı dislipidemi oranı toplumun %5-7'sinde mevcuttur(7). Obezite ve ilişkili hastalıklar olan DM ve KVH toplumlarında hızla artmaktadır. COVID-19 hastalarında obezite, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık (KVH) özgeçmişli olanların yoğun bakım yatış ve mortalite oranlarında artış saptanmıştır (8,9). Bu hastaların birçoğunun koroner olay riski tespit edilerek hedeflenen lipid düzeylerinin sağlanabilmesi için antihiperlipidemik tedavisi düzenlenmesi hayati önem taşımaktadır. Bu hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu direkt viral olarak veya sitokin aktivasyon artışına neden olarak aterosklerotik plağın instabilitesini ve çok kötü prognozlu miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilir (10). Ayrıca SARS-CoV-2 zarflı yapıda bir virüstür. Zarflı virüslerin replikasyon ve en-

¹ Uzm. Dr. Arzu UZUN, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve Metabolizma BD. aefuzun@hotmail.com

bozukluklarında da kullanılabilmekle beraber monoklonal antikorların ağır enfeksiyon, sitokin fırtınası gibi durumlarda kontrendike olduğuna dair bir veri olmadığından tedavinin kesilmemesi önerilmektedir (20,41) Kolesterol ester transfer proteini (CETP) inhibitörü olan torcetrapib, lipidler üzerinde olumlu etkiler göstermiş ancak sepsis nedeniyle ölümden artış göstermiş ve sistolik kan basıncını yükseltmiştir (42). Dislipidemide yaygın kullanımı olmayan ilaçlardan lomitapide CYP3A4 inhibisyonuna neden olduğundan ilaç etkileşimi riskinden dolayı COVID-19 hastalarında tedavisine ara verilmesi önerilmektedir (43,20). Ailesel şilomikron sendromu için geliştirilen bir ilaç olan volanosersanın önemli bir yan etkisi trombositopenidir (44). COVID-19 hastalarında trombositopeni ciddi hastalık ve mortalite ile ilişkili olup hastalarda volanosersan tedavisinin durdurulması önerilmektedir (45,20).

SONUÇ

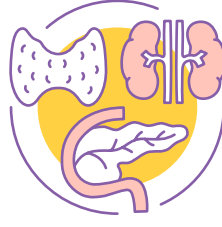
SARS-CoV-2 pandemisi sürecinde orta-yüksek riskli hastalar mevcut dislipidemi tedavilerine devam etmelidirler. COVID-19 hastalığı geçirmeleri halinde ise ilaç etkileşimi açısından dikkat edilerek dislipidemi tedavisinin sürdürülmesi mortalite ve morbidite oranlarının azalmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Varga Z, Flammer A.J, Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417–1418.
2. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-1099.
3. Heaton NS, Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol*. 2011 Jul; 19(7):368-75.
4. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, et al. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest*. 2007 Apr; 131(4):1006-12.
5. Douglas I, Evans S, Smeeth L. Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study. *BMJ* 2011;342:d1642.
6. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(2):206-216.
7. Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(4):1013-1022.
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1054-1062.
9. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, et al. Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for COVID-19 Infection in Lombardy, Italy. *Clin Med*. 2020 May 20; 9(5).
10. Guo T, Fan Y, Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol*. 2020

11. Mach F. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Page18.
12. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *CIRCULATION*. 2007;116:1832-44.
13. Baigent C. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *LANCET*. 2010;376:1670-81.
14. Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, et al. The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009;50(suppl):S189-S194.
15. Trinder M, Walley KR, Boyd JH, et al. Causal inference for genetically determined levels of high density lipoprotein cholesterol and risk of infectious disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):267-278.
16. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418.
17. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res*. 2000;41(9):1481-1494.
18. Yamashita CM, Fessler MB, Vasanthamohan L, et al. Apolipoprotein E-deficient mice are susceptible to the development of acute lung injury. *Respiration*. 2014;87(5):416-427.
19. McKechnie JL, Blish CA. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19 Cell Host Microbe. 2020 Jun 10; 27(6):863-869.
20. Zohaib Iqbal . Hyperlipidaemia Education and Atherosclerosis Research Trust in United Kingdom (HEART UK). Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis* 2020 Nov;313:126-136.
21. Mach F. ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J*. 2020;41(1):111–188.
22. B Mihaylova. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet*. 2012;380(9841):581-590.
23. Reiner Z, Hatamipour M, Banach M. Statins and the COVID-19 main protease: In silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci*. 2020;16:490–496.
24. Wiggins BS. American Heart Association. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016 Nov 22;134(21):e468-e495.
25. Driggin E, Madhavan M.V, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;75(18):2352–2371.
26. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance scientific convention. European Union (EU) healthcare databases for pan-EU pharmacoepidemiological research.
27. Catapano. ESC/EAS Guidelines 2016. Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
28. Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists and American Collage of Endocrinology Guidelines. Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*. 2017;23(Supplement 2):1-87.
29. Mehta P, McAuley D.F, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–1035.

30. Morrison AR, Johnson JM, Ramesh M, et al. Letter to the Editor: acute hypertriglyceridemia in patients with COVID-19 receiving tocilizumab *J Med Virol*. 2020. Oct;92(10):1810-1811.
31. Matoga MM, Hosseinipour MC, Aga E, et al. Hyperlipidaemia in HIV-infected patients on lopinavir/ritonavir monotherapy in resource-limited settings. *Antivir Ther*. 2017; 22(3):205-213.
32. Soran H, Adam S, Mohammad J.B. Hypercholesterolaemia - practical information for non-specialists. *Arch. Med. Sci*. 2018;14(1):1–21.
33. El Kebir D, Gjorstrup P, Filep JG. Resolvin E1 promotes phagocytosis-induced neutrophil apoptosis and accelerates resolution of pulmonary inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(37):14983-14988.
34. Morita M, Kuba K, Ichikawa A, et al. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell*. 2013;153(1):112-125.
35. Sorokin AV, Yang Z.H, Vaisman B.L, et al. Addition of aspirin to a fish oil-rich diet decreases inflammation and atherosclerosis in ApoE-null mice. *J Nutr Biochem*. 2016;35:58-65.
36. Das UN. Can bioactive lipids inactivate coronavirus (COVID-19)? *Arch Med Res*. 2020;51(3):282-286.
37. Alexander V, Sorokin, Sotirios K. Karathanasis, Zhi-Hong Yang, et al. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J* 2020 Aug;34(8):9843-9853.
38. Kamanna V.S, Kashyap M.L. Mechanism of action of niacin. *Am. J. Cardiol*. 2008;101:S20–S26.
39. Phan B.A.P, Dayspring T.D, Toth P.P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc. Health Risk Manag*. 2012;8:415–427.
40. Mandraffino G, Scicali R, Rodríguez-Carrio J., et al. Arterial stiffness improvement after adding on PCSK9 inhibitors or ezetimibe to high-intensity statins in patients with familial hypercholesterolemia: a Two–Lipid Center Real-World Experience. *J Clin Lipidol*. 2020;14.
41. M. Frías Vargas, A. Díaz Rodríguez, B. Díaz Fernández. Tratamiento hipolipemiente en la era COVID-19. *Semergen*. 2020 Oct; 46(7): 497–502.
42. Grion CM, Cardoso LT, Perazolo TF, et al. Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients. *Eur J Clin Invest*. 2010 Apr; 40(4):330-8.
43. Goulouze S.C, Cohen A.F, Rissmann R. Lomitapide. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80:179.
44. Witztum J.L, Gaudet D, Freedman S.D. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2019;381:531–.542
45. Yang X, Yang Q, Wang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemostasis*. 2020;18:1469–1472.



Bölüm 15

COVID-19 ve Tiroiditler

M. Masum CANAT¹

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirusu-2 (SARS-CoV-2) virüsünün neden olduğu varlığı ilk olarak 2019 Aralık ayında bildirilen bulaşıcı bir hastalıktır. SARS-CoV-2, hücre yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile bağlanarak temelde solunum yollarında etkili olmaktadır (1). Pulmoner inflamasyonla birlikte sistemik inflamasyon da yapmakta ve potansiyel olarak multi-organ disfonksiyonuna neden olabilmektedir, birçok organ ve sistemin hastalıkları COVID-19 ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında trombotik komplikasyonlar, miyokardiyal disfonksiyon, akut renal hasar, hepatoselüler hasar, nörolojik hastalıklar ve dermatolojik komplikasyonlar bildirilmiştir (2). Ayrıca ACE2'nin, tiroid foliküler hücreleri de içeren pek çok ekstrapulmoner dokularda da eksprese edildiği gösterilmiştir (3). Tiroid bezi ile virüs, enfeksiyon ilişkili inflamatuvar-immün tepkilerle karmaşık bir etkileşime girmektedir (4). COVID-19 ile ilişkili komorbidite ve etkileşimlerin tiroid bezi ile ilgili olanları giderek daha fazla dikkat çekmektedir.

TİROIDİTLER

Tiroidit, tiroid bezinde farklı etyolojiler ile oluşan inflamasyon ve bunun sonucunda gelişen folikül hücre hasarlanmasıdır. Kliniğinde guatr, tiroid kıvamında değişme, bası bulguları vardır, ağrılı veya ağrısız seyredebilir. Tiroid fonksiyonları değişkenlik gösterir ve etyolojisine göre değişmekle birlikte tiroid otoantikorları bulunabilir.

¹ Uzm. Dr. M. Masum CANAT, İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü Endokrinoloji ve Metabolizma BD. mmasumcanat@gmail.com

terilmiştir (42). Otoimmün tiroidite sekonder tiroid yetersizliği olan hastalarda levotiroksin tedavisinin sürdürülmesinin çok önemlidir. Bu nedenle pandemi nedeniyle kapanma uygulandığı zaman dilimlerinde bu hastalar için yeterli ilaç tedarikinin sağlanması önem arz eder.

Riedel (Fibröz) Tiroidit

Bölümün yayına hazırlandığı ana kadar, SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası foliküler hücreleri destrükte edip çevre dokulara yayılım gösteren Riedel tiroiditi veya yaygın fibrozis bildirilmemiştir. Ama yukarıda da bahsedilen bir çalışmada, SARS-CoV-1 enfeksiyonu sonrası kaybedilen hastalarda interfoliküler bağ dokuda fibrozis olduğu gösterilmiştir (6).

SONUÇ

COVID-19, pulmoner inflamasyonla birlikte sistemik inflamasyona da neden olmaktadır. Literatürde COVID-19 ve tiroid arasındaki ilişkiyle ilgili veriler ortaya çıkmıştır ve güncel olarak hızla artmaktadır. SARS-Cov-2'nin tiroid bezine afinitesinin, tiroid hücrelerinde akciğer hücrelerinden daha yaygın olan ACE2 reseptörleri aracılığıyla olduğu genel kabul görmektedir. Bu nedenle klinisyenler SARS-Cov-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda tiroidit geçirme olasılığının farkında olmalıdır. Ayrıca, SARS-Cov-2 enfeksiyonunu asemptomatik geçiren hastaların prevalansının yüksekliği nedeniyle, COVID-19 pandemisi döneminde tiroidit tanısı konulan hastalarda SARS-Cov-2 için test yapılması önerilmektedir.

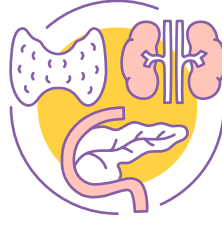
KAYNAKLAR

1. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):422.
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32.
3. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021; 44(5): 1085–1090.
4. Francesca G, Fabrizio B, Giorgio I. COVID-19 and Thyroid: Progress and Prospects. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 11;17(18):6630.
5. De Jongh FE, Jöbsis AC, Elte JW. Thyroid morphology in lethal non-thyroidal illness: a post-mortem study. *Eur J Endocrinol*. 2001; 144:221–6
6. Wei L, Sun S, Xu C-H, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007; 38:95–102.
7. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. On behalf of Humanitas COVID-19 Task force. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183, 381–387
8. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8, 739–741
9. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: an

overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53, 25–32

10. Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J. Potential Interaction Between SARS-CoV-2 and Thyroid: a Review. *Endocrinology.* 2021; 162(3): bqab004.
11. Zou R, Wu C, Zhang S, Wang G, Zhang Q, Yu B, Wu Y, Dong H, Wu G, Wu S, Zhong Y. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 566439.
12. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020; 368: m1091.
13. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, Law CY, Leung EKH, To KKW, Tan KCB, Woo YC, Lam CW, Hung IFN, Lam KSL. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status and Outcome in 191 Patients with COVID-19. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(2): e926-e935.
14. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, Phylactou M, Eng PC, Thurston L, Alexander EC, Meeran K, Comninou AN, Abbara A, Dhillon WS. Thyroid function before, during and after COVID-19. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(2): e803-e811.
15. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am. Fam. Physician.* 2014; 90, 389–396
16. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgro D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105, 1–4
17. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J. Endocrinol. Investig.* 2020; 43, 1171–1172
18. Asfuroglu Kalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J. Endocrinol. Investig.* 2020; 43, 1173–1174
19. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens).* 2021;20(1):219-221.
20. Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Chong BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8): e237336.
21. Khatri A, Charlap E, Kim A. Subacute thyroiditis from COVID19 infection: A case report and review of literature. *Eur. Thyroid J.* 2021;9(6):324-328.
22. Campos-Barrera E, Alvarez-Cisneros T, Davalos-Fuentes M. Subacute Thyroiditis Associated with COVID-19. *Case Rep Endocrinol.* 2020; 2020:8891539
23. Ruano R, Zorzano-Martinez M, Campos A, Rius F, Hernández M. Subacute thyroiditis might be a complication triggered by SARS-CoV-2. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2020; S2530-0164(20)30206-8.
24. Chong WH, Shkolnik B, Saha B. Subacute Thyroiditis in the Setting of Coronavirus Disease 2019. *Am J Med Sci.* 2020;361(3):400-402
25. San Juan MDJ, Florencio MQV, Joven MH. Subacute thyroiditis in a patient with coronavirus disease 2019. *AACE Clin. Case Rep.* 2020;6(6):e361-e364.
26. Álvarez Martín MC, Del Peso Gilsanz C, Hernández López A. Subacute De Quervain thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2020;S2530-0164(20)30244-5
27. Chakraborty U, Ghosh S, Chandra A, Ray AK. Subacute thyroiditis as a presenting manifestation of COVID-19: a report of an exceedingly rare clinical entity. *BMJ Case Rep.* 2020;13(12):e239953.
28. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(10):dgaa537.
29. S. Sohrabpour, F. Heidari, E. Karimi, R. Ansari, A. Tajdini, F. Heidari, Subacute thyroiditis in COVID-19 patients. *Eur. Thyroid. J.* 2021; 9, 321–323

30. Caron P. Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. *Endocrine*. 2021 Mar 27; 1–6.
31. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa108.
32. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, Villani L, Magri F, Latrofa F, Chiovato L. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J. Endocrinol. Investig.* 2021;44(5):1085-1090.
33. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARSCoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty* 2020;28;9(1):45.
34. Mizuno S, Inaba H, Kobayashi KI, Kubo K, Ito S, Hirobata T, Inoue G, Akamizu T, Komiya N. A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *Endocr J.* 2021;68(3):371-374.
35. Elefsiniotis IS, Vezali E, Pantazis KD, Saroglou G. Postpartum thyroiditis in women with chronic viral hepatitis. *J. Clin. Virol.* 2008;41, 318–319.
36. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 2021;62(5):265.
37. Leow M.K-S, Kwek D.S-K, Ng A.W.-K, Ong K.-C, Kaw G.J.-L, Lee L.S.-U. Hypocortisolism in survivors of severe acute Endocrine respiratory syndrome (SARS). *Clin. Endocrinol.* 2005;63, 197–202.
38. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid* 2011;21, 879–890.
39. Dixit NM, Truong KP, Rabadia SV, Li D, Srivastava PK, Mosaferi T, Calfon MA, Donangelo I, Kelesidis T. Sudden Cardiac Arrest in a Patient With Myxedema Coma and COVID-19. *J. Endocr Soc.* 2020;4(10):bvaa130.
40. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, Kritek PA, West TE, Luks A, Gerbino A, Dale CR, Goldman JD, O'Mahony S, Mikacenic C. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382, 2012–2022
41. Dworakowska D, Grossman AB. Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine*. 2020; 68, 471–474
42. Van Gerwen m, Alsen M, Little C, Barlow J, Naymagon L, Tremblay D, Sinclair CF, Genden E. Outcomes of Patients With Hypothyroidism and COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:565



Bölüm 16

COVID-19 ve Adrenal Yetmezlik

Emin Murat AKBAŞ¹

Nergis AKBAŞ²

GİRİŞ

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüsü (SARS-CoV) ve SARS-CoV-2'nin biyolojik, epidemiyolojik ve patolojik benzerlikleri mevcuttur. Genetik olarak %80 benzerlik göstermektedirler. Ayrıca, bu iki virüsün reseptör bağlama yapıları çok benzemektedir(1, 2). Bununla birlikte, "Koronavirüs Hastalığı 2019" (COVID-19)'un virülansı, patogenezi ve tedavisi hakkındaki bilgilerimiz hala sınırlı olup özellikle özel yaklaşımlar gerektiren endokrinolojik hastalıklar için büyük bir zorluk teşkil etmektedir.

Endokrinolojik patolojileri olan bireylerde enfeksiyon ve ilişkili durumlarda, komplikasyon ve hastaneye yatışlardan kaçınmak için, tedavi modifikasyonları gerekebilir. Örneğin adrenal yetmezliği (AY) olan hastalarda, fiziksel veya psikolojik stres varlığında glukokortikoid (GK) dozlarında değişiklikler yapılmalı, adrenal kriz riski göz önünde bulundurularak AY'li hastalarda hastaneye yatış eşiği düşük tutulmalıdır(3).

COVID-19 enfeksiyonu gözlemlenen AY hastalarında bazı hususlar halen aydınlatılmaya muhtaçtır. Örneğin, AY hastalarında COVID-19 sırasında GK replasman protokolleri net değildir. Enfekte bireyde steroid dozunun adrenal krizi önlemek için yeterli miktarda artırılmasının sonuçları veya COVID-19'lu bir hastada yeterli artışın miktarı henüz net olarak bilinmemektedir. Ayrıca, COVID-19'un adrenal bez, adrenal rezerv ve periferik GK dinamikleri üzerindeki

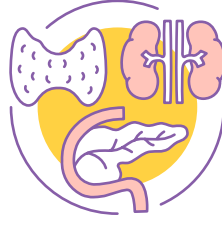
¹ Prof. Dr. Emin Murat AKBAŞ, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD. dremakbas@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi Nergis AKBAŞ, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. dnergisakbas@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot -RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
2. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses.* 2020;12(2):244.
3. Akbas EM, Akbas N. COVID-19, adrenal gland, glucocorticoids, and adrenal insufficiency. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc.* 2021;165(1).
4. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS-implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Medical hypotheses.* 2004;63(5):855-62.
5. Leow MKS, Kwek DSK, Ng AWK, Ong KC, Kaw GJL, Lee LSU. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clinical endocrinology.* 2005;63(2):197-202.
6. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine.* 2020;1.
7. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *Journal of endocrinological investigation.* 2020;1.
8. 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. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland.* 2003;200(3):282-9.
9. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *The American journal of pathology.* 2007;170(4):1136-47.
10. Santana MF, Borba MGS, Baía-da-Silva DC, Val F, Alexandre MAA, Brito-Sousa JD, et al. Case Report: Adrenal Pathology Findings in Severe COVID-19: An Autopsy Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2020;103(4):1604-7.
11. Porfidia A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020.
12. Leyendecker P, Ritter S, Riou M, Wackenthaler A, Meziani F, Roy C, et al. Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients. *European radiology.* 2020;1-6.
13. Frankel M, Feldman I, Levine M, Frank Y, Bogot NR, Benjaminov O, et al. Bilateral adrenal hemorrhage in Coronavirus disease 2019 patient: A case report. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;105(12):dgaa487.
14. Heidarpour M, Vakhshoori M, Abbasi S, Shafie D, Rezaei N. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report. *Journal of medical case reports.* 2020;14(1):1-4.
15. Téblick A, Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nature Reviews Endocrinology.* 2019;15(7):417-27.
16. Epperla N, McKiernan F. Iatrogenic Cushing syndrome and adrenal insufficiency during concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *Springerplus.* 2015;4(1):455.
17. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020.
18. Beretta F, Dassie F, Parolin M, Boscarì F, Barbot M, Busetto L, et al. Practical Considerations for the Management of Cushing's Disease and COVID-19: A Case Report. *Frontiers in endocrinology.* 2020;11:554.
19. Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, Hampson P, Taylor AE, Lord JM, et al. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. *European journal of endocrinology.* 2017;176(4):471.
20. Isidori A, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, et al. Towards the tailoring of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion. *Journal of endocrinological investigation.* 2020;43(5):683-96.

21. Martino M, Aboud N, Cola MF, Giancola G, Ciarloni A, Salvio G, et al. Impact of COVID-19 pandemic on psychophysical stress in patients with adrenal insufficiency: the CORTI-COVID study. *Journal of endocrinological investigation*. 2020;1-10.
22. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(5):405.
23. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, Jan H, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Modern Pathology*. 2020;1-11.
24. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi [Internet]. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Bilimsel Danışma Kurulu,. 2021 [cited 25 Eylül 2021].
25. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SH, Simpson HL. Endocrinology in the time of COVID-19: management of adrenal insufficiency. *European journal of endocrinology*. 2020;183(1):G25-G32.
26. Prete A, Taylor AE, Bancos I, Smith DJ, Foster MA, Kohler S, et al. Prevention of adrenal crisis: cortisol responses to major stress compared to stress dose hydrocortisone delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(7):2262-74.



Bölüm 17

COVID-19 ve Glukokortikoid Kullanımı

Çetin ERGÜL¹

GİRİŞ

Coronavirüs hastalığı (COVID-19), 2020 yılında uluslararası acil durum ilan edilmiştir. Prevalansı ve mortalitesi hızla artmasına rağmen bu tehlikeli hastalık için ilaç seçenekleri hala sınırlı miktardadır. SARS CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) tarafından tetiklenen COVID-19 salgını küresel olarak yayılmaya devam etmektedir. Bu son pandemiye yeniden yaşamamak ve üstesinden gelmek için terapötik fırsatlar gerekmektedir. COVID-19 ile ilgili kötü gelişmelere rağmen, COVID-19 hastalarının tıbbi tedavisinde kayda değer etkisi olan onaylanmış hiçbir ilaç yoktur. COVID-19 pandemisi, yeni tedavi yaklaşımlarının hızlı bir şekilde test edilmesini gerektirmektedir. Kanıtlara dayanarak, hidroklorokin, antiviral ilaçlar (Umifenovir, remdesivir ve favipiravir), glukokortikoidler (Deksametazon, hidrokortizon, metilprednizolon), antikoagülan ilaçlar, humanize antikorlar, tosilizumab gibi birçok ilaç hastalığın farklı klinik evrelerinde kullanılmaktadır. Pandemi başlarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) viral pnömonilerde sistemik glukokortikoid kullanımını önermese de sonraki aşamalarda özellikle hipoksemi ve hiperinflamasyon evrelerinde kullanılmaya başlanmıştır.

GLUKOKORTİKOİDLER

Glukokortikoidlerin Etki Mekanizması

Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks; iç ve dış etkenler(strese maruziyet, enfeksiyöz durumlar, ağrı gibi)'deki değişikliklerden etkilenecek ileri-bildirim ve geri-bildirim siklusları şeklinde denge halinde adrenal bezin temel glukokortiko-

¹ Uzm. Dr. Çetin ERGÜL, Erzinan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları AD. dr.cetin1010@gmail.com

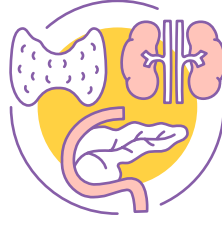
Ciddi olmayan COVID-19 hastaları için kortikosteroid tedavisinin şartlı öneri ile kullanılmaması tavsiye edilmiştir.

6 mg/gün deksametazon tedavisi uygulanmasına rağmen son 24 saat içinde oksijen ihtiyacında artış olan ya da akut faz reaktanlarında artış görülen vakalarda, risk durumları değerlendirilerek yüksek doz kortikosteroid uygulanabileceği (3 gün ≥ 250 mg/gün metil prednizolon) belirtilmiştir. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi sonrası 6 mg/gün deksametazon ya da 0.5-1 mg/kg/gün prednizolon veya eş değeri metilprednizolon ile idame tedavi tavsiye edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Oster H, Challet E, Ott V, Arvat E, de Kloet ER, Dijk D-J, et al. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocrine reviews*. 2017;38(1):3-45.
2. Kim P, Oster H, Lehnert H, Schmid SM, Salamat N, Barclay JL, et al. Coupling the circadian clock to homeostasis: the role of period in timing physiology. *Endocrine reviews*. 2019;40(1):66-95.
3. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocrine reviews*. 2020;41(3):470-90.
4. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *The FASEB journal*. 2002;16(1):61-71.
5. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic effects of glucocorticoids: an updated view. *Trends in pharmacological sciences*. 2019;40(1):38-49.
6. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochweg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive care medicine*. 2020;1-13.
7. Ferràu F, Ceccato F, Cannavò S, Scaroni C. What we have to know about corticosteroids use during Sars-Cov-2 infection. *Journal of endocrinological investigation*. 2021;44(4):693-701.
8. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive care medicine*. 2017;43(12):1751-63.
9. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The journal of heart and lung transplantation*. 2020;39(5):405.
10. WHO Corticosteroids for COVID-19 2020 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>].
11. Group TRC. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *The New England journal of medicine*. 2020.
12. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Laverne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
13. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, Alba GA, Ginns LC, Krishnan JA, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an american thoracic society/european respiratory society coordinated international task force (29 July 2020). *European Respiratory Review*. 2020;29(157).
14. Edis EÇ, Dikensoy Ö. 14. COVID-19'da kortikosteroid tedavisi. COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu.78.
15. COVID-19 Ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik

- şok yönetimi: T.C. Sağlık Bakanlığı 2021 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklen-ti/40781/0/COVID-19rehberiairpnomoniardssepsisveseptiksokiyontemipdf.pdf>].
16. Mareev VY, Orlova YA, Pavlikova E, Matskeplishvili S, Krasnova T, Malahov P, et al. Steroid pulse-therapy in patients With coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologia*. 2020;60(6):15-29.
 17. López-Zúñiga MÁ, Moreno-Moral A, Ocaña-Granados A, Padilla-Moreno F, Castillo-Fernández AM, Guillamón-Fernández D, et al. High-Dose Corticosteroid Pulse Therapy Increases the Survival Rate in COVID-19 Patients at Risk of Cytokine Storm. 2020.
 18. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *European Respiratory Journal*. 2020;56(6).
 19. COVID-19 Ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2020 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklen-ti/39297/0/COVID-19rehberiairpnomoniardssepsisveseptiksokiyontemipdf.pdf>].
 20. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):1009-16.
 21. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *The lancet*. 2003;361(9372):1881-93.
 22. Axelrod L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2003;32(2):367-83.
 23. LaRochelle Jr GE, LaRochelle AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *The American journal of medicine*. 1993;95(3):258-64.
 24. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):727-34.
 25. VURALI D, ALİKAŞİFOĞLU A. İntravenöz yolla yüksek dozda ve orta-uzun süreli verilen deksametazon ve metilprednizolon tedavilerinin hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksa etkisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 14(4):333-8.



Bölüm 18

COVID-19 ve Diabetes İnsipitus

Adalet ÖZÇİÇEK¹

GİRİŞ

Diabetes insipitus (Dİ); “Antidiüretik hormon (ADH)” olarak da adlandırılan arginin vazopressin (AVP) hormonunun eksikliği ya da etkisizliği nedeni ile ortaya çıkan, poliürik-polidipsik hastalıklar spektrumunda yer alan bir hastalıktır (1,2,3). Genellikle 50-60 ml/kg/gün’den fazla olan büyük hacimlerde, hipotonik ve insipid (tatsız) idrar çıkarılması ile karakterizedir (3). Genetik veya edinsel nedenlere bağlı olarak AVP hormonunun sekresyonu ya da renal tübülüslerin AVP hormonuna cevabında meydana gelen bozukluk sonucunda idrar konsantre edilemez ve hastanın hidrasyon durumundan bağımsız olarak geniş hacimli hipotonik idrar atılır (1). Günlük idrar miktarı 3 litreden fazla olup 15 litrenin üzerine çıkabilir (4). AVP sekresyonundaki bozukluğa bağlı oluşan tip “santral Dİ”, renal tübülüsler düzeyinde AVP etkisine direnç nedeni ile oluşan tip ise “nefrojenik Dİ” olarak adlandırılır (5). Her yaşta ortaya çıkabilen hastalığın prevalansı yaklaşık 1:25000 olarak bildirilmiştir. Vakaların çoğu santral Dİ tipinde olup etyolojide %90 kazanılmış, %10 genetik faktörler rol oynar (1,2). Başlıca belirtileri poliüri ve polidipsi olan hastalıkta susama hissi ve suya erişimde problem olmadıkça önemli komplikasyon gelişmeyebilir. Ancak ciddi durumlarda hipovolemi ve hipernatremi riski artmıştır (4,6).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılan SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını, 11 Mart 2020 tarihinde resmen pandemi olarak ilan edilmiştir (7). İlk olarak Aralık 2019’da Çin’in Wuhan şehrinde tespit edilen COVID-19 hastalığı, yeni bir koronavirüsün neden olduğu solunum yolu hastalığıdır. COVID-19 Çin’in ardından hızla

¹ Doç. Dr. Adalet ÖZÇİÇEK, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.
draozcicek@hotmail.com

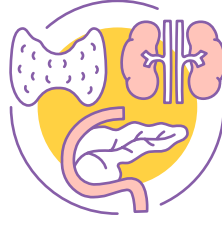
KAYNAKLAR

1. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(2):69-84. doi: 10.1159/000336333. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22433947.
2. Hipofiz Çalışma Grubu, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara; 2020:99-104.
3. Verbalis JG. Posterior Pituitary. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition*. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. pp. 1444-1451.
4. Eren Z. Sodyum Dengesi Bozuklukları. *Hiponatremi-HipernatremiYoğun Bakım Dergisi* 2018;12(1):18-30
5. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2005 Apr;45(4):626-37. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.01.008. PMID: 15806465.
6. Priya G, Kalra S, Dasgupta A, Grewal E. Diabetes Insipidus: A Pragmatic Approach to Management. *Cureus*. 2021 Jan 5;13(1):e12498. doi: 10.7759/cureus.12498. PMID: 33425560; PMCID: PMC7785480.
7. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020 Apr;63(4):119-124. doi: 10.3345/cep.2020.00493. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32252141; PMCID: PMC7170784.
8. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x. PMID: 32345362; PMCID: PMC7186534.
9. Scherthaner-Reiter MH, Stratakis CA, Luger A. Genetics of diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2017, 46:305-334. 10.1016/j.ecl.2017.01.002
10. Muhsin SA, Mount DB. Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;30(2):189-203. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.014. Epub 2016 Mar 4. PMID: 27156758.
11. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;30(2):317-28. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.006. Epub 2016 Feb 27. PMID: 27156767.
12. Sarma KV. Algorithmic approach for the diagnosis of polyuria. *Medicine Update*. Muruganathan A (ed). Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, New Delhi; 2013. 23:311-313.
13. Lamas C, del Pozo C, Villabona C. Clinical guidelines for the management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery. *Endocrinol Nutr*. 2014, 61:15-24. 10.1016/j.endoen.2014.03.010
14. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jan;90(1):23-30. doi: 10.1111/cen.13866. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30269342.
15. Aleksandrov N, Audibert F, Bedard MJ, Mahone M, Goffinet F, Kadoch IJ. Gestational diabetes insipidus: a review of an underdiagnosed condition. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Mar;32(3):225-31. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34448-6. PMID: 20500966.
16. Kalra S, Zargar AH, Jain SM, Sethi B, Chowdhury S, Singh AK, et al. Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Jan-Feb;20(1):9-21. doi: 10.4103/2230-8210.172273. PMID: 26904464; PMCID: PMC4743391.
17. Trimpou P, Olsson DS, Ehn O, Ragnarsson O. Diagnostic value of the water deprivation test in the polyuria-polydipsia syndrome. *Hormones (Athens)*. 2017 Oct;16(4):414-422. doi: 10.14310/horm.2002.1762. PMID: 29518762.
18. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Mar;12(3):168-76. doi: 10.1038/nrendo.2015.224. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26794439.
19. Odeh M, Oliven A. Coma and seizures due to severe hyponatremia and water intoxication in

- an adult with intranasal desmopressin therapy for nocturnal enuresis. *J Clin Pharmacol*. 2001 May;41(5):582-4. doi: 10.1177/00912700122010320. PMID: 11361055.
20. Abdel-Moneim A, Hosni A. Insights into the possible impact of COVID-19 on the endocrine system. *Arch Physiol Biochem*. 2021 Mar 3;1-9. doi: 10.1080/13813455.2021.1890131. Epub ahead of print. PMID: 33653188.
21. Wei L, Sun S, Zhang J, Zhu H, Xu Y, Ma Q, et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem Cell Biol*. 2010 Aug;88(4):723-30. doi: 10.1139/O10-022. PMID: 20651845.
22. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020 Sep 1;161(9):bqaa108. doi: 10.1210/endocr/bqaa108. PMID: 32652001; PMCID: PMC7454499.
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
24. Rajevac H, Bachan M, Khan Z. DIABETES INSIPIDUS AS A SYMPTOM OF COVID-19 INFECTION: CASE REPORT. *Chest*. 2020 Oct;158(4):A2576. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.172. Epub 2020 Oct 12. PMCID: PMC7548621.
25. L'Heudé M, Poignant S, Elaroussi D, Espitalier F, Ferrandière M, Laffon M. Nephrogenic diabetes insipidus associated with prolonged sedation with sevoflurane in the intensive care unit. *Br J Anaesth*. 2019 May;122(5):e73-e75. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.009. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30916031.
26. Christ-Crain M, Hoorn EJ, Sherlock M, Thompson CJ, Wass J. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19-2021 UPDATES: The management of diabetes insipidus and hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G35-G42. doi: 10.1530/EJE-21-0596. PMID: 34292875; PMCID: PMC8428073.
27. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-32
28. Fernandez-Perez C, Macaya C, de Miguel Novoa P, Calle-Pascual AL, Estrada Perez V, Runkle I; HOPE COVID-19 investigators. Prognostic Impact of Hyponatremia and Hypernatremia in COVID-19 Pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 30;11:599255. doi: 10.3389/fendo.2020.599255. PMID: 33329400; PMCID: PMC7734292.
29. Lisco G, De Tullio A, Stragapede A, Solimando AG, Albanese F, Capobianco M, et al. COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. MDPI AG; 2021 Jun 29;10(13):2920. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10132920>
30. Baldeweg SE, Ball S, Brooke A, Gleeson HK, Levy MJ, Prentice M, et al. Society for Endocrinology Clinical Committee. Society For Endocrinology Clinical Guidance: Inpatient management of cranial diabetes insipidus. *Endocr Connect*. 2018 Jul;7(7):G8-G11. doi: 10.1530/EC-18-0154. PMID: 29930026; PMCID: PMC6013691.
31. Caci G, Albin A, Malerba M, Noonan DM, Pochetti P, Polosa R. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. *J Clin Med*. 2020 Aug 4;9(8):2511. doi: 10.3390/jcm9082511. PMID: 32759719; PMCID: PMC7465218.
32. Fernandez Martinez A, Barajas Galindo D, Ruiz Sanchez J. Management of hyponatraemia and hypernatraemia during the COVID-19 pandemic: a consensus statement of the Spanish Society for Endocrinology (Acqua Neuroendocrinology Group). *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Jun;22(2):317-324. doi: 10.1007/s11154-021-09627-3. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33547563; PMCID: PMC7864617.
33. Frontera JA, Valdes E, Huang J, Lewis A, Lord AS, Zhou T, et al. Prevalence and Impact of Hyponatremia in Patients With Coronavirus Disease 2019 in New York City. *Crit Care Med*. 2020 Dec;48(12):e1211-e1217. doi: 10.1097/CCM.0000000000004605. PMID: 32826430; PMCID:

PMC7467047.

34. Kutz A, Ebrahimi F, Aghlmandi S, Wagner U, Bromley M, Illigens B, et al. Risk of Adverse Clinical Outcomes in Hyponatremic Adult Patients Hospitalized for Acute Medical Conditions: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Nov 1;105(11):3428–36. doi: 10.1210/clinem/dgaa547. PMID: 32818232; PMCID: PMC7500475.
35. Crowley RK, Sherlock M, Agha A, Smith D, Thompson CJ. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Apr;66(4):475–82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02754.x. PMID: 17371462.
36. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, Simpson HL. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2020 Jul;183(1):G25–G32. doi: 10.1530/EJE-20-0361. PMID: 32379699; PMCID: PMC7938015.
37. Lamas C, del Pozo C, Villabona C; Neuroendocrinology Group of the SEEN. Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery. *Endocrinol Nutr.* 2014 Apr;61(4):e15–24. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2014.01.005. Epub 2014 Mar 1. PMID: 24588923.
38. European Society of Endocrinology (ESE)'s Statement Concerning COVID-19 Vaccination: 'Follow the Same Recommendations for Patients with Stable Endocrine Disorders as for the General Population'|ESE. Available online: [https://www.ease-hormones.org/news/ease-news/european-society-of-endocrinology-ease-s-statement-concerning-COVID-19-vaccination-follow-the-same-recommendations-for-patients-with-stable-endocrine-disorders-as-for-the-general-population/](https://www.ese-hormones.org/news/ease-news/european-society-of-endocrinology-ease-s-statement-concerning-COVID-19-vaccination-follow-the-same-recommendations-for-patients-with-stable-endocrine-disorders-as-for-the-general-population/) (accessed on 28 March 2021).
39. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631–7. doi: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720.



Bölüm 19

COVID-19 ve Osteoporoz

Ayça URAN ŞAN¹

GENEL BİLGİLER

Osteoporoz; kemik kütlesinde kayıp, kemik mikroyapısında bozulma ve kemik frajilitesinde artış gelişimi ile karakterize, zaman içerisinde kırık oluşumu ile sonuçlanabilen; özellikle ileri yaşlarda daha sık olmak üzere hipomobilité ve mortalité artışı ile seyredebilen önemli bir metabolik bozukluktur (1,2). Hastalık, tüm ırklardan ve her iki cinsiyetten çok sayıda bireyi etkilemesine rağmen prevalansın ileri yaş ile arttığı öngörülmektedir (2). Hastalığın görülme sıklığının cinsiyete bağlı dağılımı incelendiğinde kadınlarda osteoporoz sıklığının erkeklere oranla daha fazla olduğu bilinmekte olup bu durumun kadınlarda menapoz döneminde meydana gelen östrojen eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1).

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da solunum yolu enfeksiyonu kaynağı olan yeni bir koronavirüs tipi tespit edilmiştir (3). Salgının ilerlemesiyle birlikte Çin'in diğer bölgelerinde ve Çin dışındaki birçok ülkede de benzer vakalar rapor edilmiştir (3). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bu yeni koronavirüsün (2019-nCoV) neden olduğu pnömoni tablosunu "COVID-19" (Corona Virus Disease 2019) (Koronavirüs Hastalığı 2019) olarak adlandırmıştır (3). Hastalığın ana bulaşma yolları, damlacık ve yakın temas olarak belirlenmiş olup özellikle kalabalık ortamların ve kapalı ortamda uzun süre yüksek konsantrasyonda aerosollere maruz kalmanın hastalığın bulaş ve yayılımını hızlandırdığı belirtilmektedir (3). Çok sayıda ülke, virüsün yayılımını azaltmak için aralarında seyahat yasaklarının, büyük ölçekli sosyal izolasyonun, halka açık toplantıların kısıtlanmasının ve ülke çapında sokağa çıkma kısıtlamalarının da dahil olduğu çok sayıda önlem uygulamak zorunda kalmıştır (4). COVID-19 pandemisi nedeniyle uygulanmak-

¹ Uzm. Dr. Ayça URAN ŞAN, Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD. dr.uran@hotmail.com

denosumab tedavisi gören hastalar, pandemi nedeniyle subkutan enjeksiyonlarını yaptırmak için hastaneye gitmek istemeyebilmekte ve tedavi uygulamasını geciktirebilmekte olup bu durum denosumab eksikliğinde rebound etkiler gelişebilmesi nedeniyle önemli sorunlara yol açabilmektedir (38). Yapılan çalışmalar, kemik döngüsündeki rebound artış ve spontan vertebra kırığı gelişim riskinin denosumabın son dozunun uygulanmasından yaklaşık 8 ay sonra geliştiğini ancak bu sürenin bireyin başlangıçta hesaplanan kırık riskine, denosumab tedavisi gördüğü süreye ve hastalığın klinik seyrine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymuştur (38-40). Bu nedenle; denosumab tedavisini bireyin kendi kendisine uygulamasını sağlayacak eğitim programları düzenlenmesinin, gerekirse Tele Sağlık Sisteminden bu konuda destek alınmasının yarar sağlayıcı olabileceği belirtilmektedir (38). Teriparatid kullanan hastalarda ise pandemi sürecinden kaynaklı olarak tedaviye birkaç hafta ara verilmesinin, teriparatidin kırık riskini önlemedeki uzun dönem etkilerini azaltmasının olası olmadığı belirtilmekte; bununla birlikte 2 yıllık teriparatid tedavisini tamamlamak üzere olan hastaların, anti-rezortif tedaviye başlayıncaya kadar tedavilerini birkaç hafta daha uzatabilecekleri ifade edilmektedir (32).

SONUÇ

Osteoporoz, gelişebilecek komplikasyonlar da göz önünde bulundurulduğunda, hastaların günlük yaşam aktivitesinde ileri düzeyde kısıtlılığa ve kimi zaman genel durum bozukluğuna da neden olabilen tıbbi sorunlara yol açabileceğinden, hastalığın erken dönemde tanısının konularak gerekli tedavinin başlanması büyük önem taşımaktadır. COVID-19 pandemi sürecinde, bireylerin osteoporozla yönelik takip ve kontrollerinin aksatılmadan sürdürülmesi, kırık gelişimine karşı gerekli tedbirlerin alınmasının gerekliliği de mutlaka akılda tutulmalıdır.

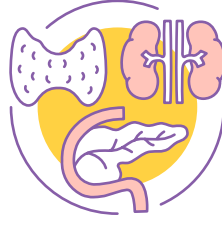
KAYNAKLAR

1. Chitra V, Sharon SE. Diagnosis, screening and treatment of osteoporosis – A review. Biomed Pharmacol J. 2021;14(2).
2. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014 Oct;25(10):2359-81.
3. Zou J, Song DW, Niu JJ, Shi JW, Yang HL. Standardized out-patient diagnosis and treatment process for osteoporosis clinics during the COVID-19 pandemic. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(10):5778-82.
4. Yu EW, Tsourdi E, Clarke BL, Bauer DC, Drake MT. Osteoporosis management in the era of COVID-19. J Bone Miner Res. 2020;35(6):1009-13.
5. Lim MA, Kurniawan AA. Dreadful consequences of sarcopenia and osteoporosis due to COVID-19 containment. Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation. 2021;12:2151459321992746.
6. Hampson G, Stone M, Lindsay JR, Crowley RK, Ralston SH. Diagnosis and management of

- osteoporosis during COVID-19: Systematic review and practical guidance. *Calcif Tissue Int.* 2021;1-12.
7. Sundares V. Osteoporosis management strategies in the COVID-19 pandemic. *South Med J.* 2020;113(12):612-3.
8. Sandhu SK, Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. *J Clin Pathol.* 2011;64(12):1042-50.
9. Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell.* 2005;8(5):751-64.
10. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15(1):2-12.
11. Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem.* 2008;283(9):5866-75.
12. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008;29(2):155-92.
13. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11(8):1043-51.
14. Khosla S, Peterson JM, Egan K, Jones JD, Riggs BL. Circulating cytokine levels in osteoporotic and normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(3):707-11.
15. Rosen CJ, Donahue LR, Hunter SJ. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1994;206(2):83-102.
16. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1998;339(11):733-8.
17. Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res.* 1997;12(11):1833-43.
18. Melton LJ 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res.* 1997;12(7):1083-91.
19. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11(3):337-49.
20. Feik SA, Thomas CD, Clement JG. Age-related changes in cortical porosity of the midshaft of the human femur. *J Anat.* 1997;191:407-16.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
22. Napoli N, Elderkin AL, Kiel DP, Khosla S. Managing fragility fractures during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(9):467-8.
23. Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience.* 2020;42(6):1547-78.
24. Tanakol R. Clinical findings of osteoporosis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(2):77-92.
25. Emer MÖ, İnce S, Arslan N. Bone mineral densitometry: measurement and evaluation methods. In: Korkusuz F. *Musculoskeletal research and basic science.* Springer International Publishing; 2016.p:197-212.
26. Lentle B, Worsley D. Osteoporosis redux. *J Nucl Med.* 2006;47:1945-59.
27. Link TM. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology.* 2012;263:3-1.
28. Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated imaging approach to osteoporosis: State-of-the-art review and update. *Radiographics.* 2011;31(5):1343-64.
29. Blake GM, Fogelman I. An update on dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med.*

2010;40(1):62-73.

30. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009;44(5):734-43.
31. Sözen T, Özışık L, Başaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):46-56.
32. Pal R, Bhadada SK. Managing common endocrine disorders amid COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):767-71.
33. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid Hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(19):1434-41.
34. 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(7):834-47.
35. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998-1000.
36. Cobin RH, Goodman NF. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause-2017 Update. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869-80.
37. Artero A, Tarín JJ, Cano A. The adverse effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators on hemostasis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(8):797-807.
38. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ. Osteoporosis in the age of COVID-19. *Osteoporos Int*. 2020;31(7):1189-91.
39. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: Systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res*. 2017;32(6):1291-6.
40. Tsoardi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Gueñabens N, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11-7.



Bölüm 20

COVID-19 ve D Vitamini Eksikliği

Emine Esra ERGÜL¹

GİRİŞ

Çin'in Vuhan şehrinde başlayıp tüm dünyaya yayılan Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi, birçok ülkede önemli bir halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir. SARS CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) sorumlu mikroorganizmadır ve hastalarda ölümle sonuçlanabilen akut respiratuar distres sendromu (ARDS) tablosuna yol açmaktadır. D vitamini, birçok üst solunum yolu enfeksiyonunda immünomodülatör hormon olarak rol almaktadır. D Vitamini hiperinflamasyonu durdurarak başta akciğer olmak üzere COVID-19'dan etkilenen bölgelerin iyileşme sürecini hızlandırmaktadır.

COVID-19 VE D VİTAMİNİ

Covid-19 ve Sitokin Fırtınası

Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünü kullanan pulmoner sistem epitel hücreleri SARS CoV-2 tarafından enfekte olmaktadır(1). Ayrıca ACE-2 reseptörleri aracılığıyla makrofaj aktivasyonuna neden olmaktadır. Makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri; tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin (IL)-1 ve IL-6 sitokinlerinin artışı aracılığıyla sürekli aktive olmaktadır. Bu aktivasyon tip 2 pnömosit apoptozu ve bazı hastalarda ARDS tablosu ile sonuçlanır(2). Proinflamatuvar sitokinlerin aşırı artışı ile bazı kişilerde konak immün yanıtı daha fazla olup bu 'sitokin fırtınası' COVID-19 hastalık seyrinde ARDS tablosu ve diğer sistemlerde ciddi tutulumların oluşmasına neden olmaktadır(3).

¹ Uzm. Dr. Emine Esra ERGÜL, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD. esrayilmaz50@hotmail.com

mak hayati önem taşımaktadır. Mantıksız takviyelerden kaçınmak önemli olup sitokrom P450 ailesi alt gruplarından CYP24A ve/veya VDR’lerde polimorfizmleri olan kişiler gibi bazı özel gruplarda D vitamini toksisitesinin önlenmesinde klinik rehberlik kritik olacaktır(31). Statinler, antitüberküloz ilaçları ve antiepileptikler gibi yaygın olarak kullanılan bazı ilaçların D vitamini ile etkileşime girdiği bilinmektedir ve bu nedenle bu vakalarda klinik gözetim zorunludur(32). D vitamini toksisitesi nadir olmasına rağmen, dehidrasyon olarak ortaya çıkabilir ve uzun süreler boyunca D vitamini takviyesi ile ilişkili yüksek kalsiyum alımı ile sonuçlanabilir.

SONUÇ

D Vitamini hiperinflamasyonu durdurarak başta akciğer olmak üzere COVID-19’dan etkilenen bölgelerin iyileşme sürecini hızlandırmaktadır.

D vitamininin başlangıçta viral replikasyonu kontrol etmekte olup daha sonra hiperinflamasyonu azaltma şeklinde çift etkili role sahiptir.

Ciddi COVID-19 vakalarında D vitamini eksikliğinin yaygınlığı olarak bulunmuştur. D vitamini yetersizliğinin hastaneye yatış ve COVID-19 kaynaklı mortaliteyi artırdığı saptanmıştır.

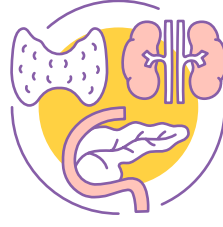
COVID-19 pandemisi sırasında, SARS-CoV-2 pozitif olan yüksek riskli, komorbid ve yaşlı popülasyonlarda 25-(OH)D değerlendirmesi yapılabilir. D vitamini takviyesi bu tür risk gruplarında düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The lancet. 2020;395(10224):565-74.
2. McGonagle D, Sharif K, O’Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmunity reviews. 2020;19(6):102537.
3. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(6):e46-e7.
4. Azrielant S, Shoenfeld Y. Vitamin D and the immune system. Isr Med Assoc J. 2017;19(8):510-1.
5. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. Journal of cellular biochemistry. 2003;88(2):296-307.
6. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. Archives of dermatology. 1991;127(4):536-8.
7. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. PLoS pathogens. 2020;16(9):e1008874.
8. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. Nutrients. 2015;7(6):4240-70.
9. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinit-

- robenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008;324(1):23-33.
10. Chen Y, Zhang J, Ge X, Du J, Deb DK, Li YC. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κ B activation by interacting with I κ B kinase β protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(27):19450-8.
11. Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D supplementation: a potential approach for coronavirus/COVID-19 therapeutics? *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1523.
12. Whittemore PB. COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. *American journal of infection control*. 2020;48(9):1042-4.
13. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of infection and public health*. 2020;13(10):1373-80.
14. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2020 [Available from: https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20210104143325-2021tbl_kilavuz5e76bb3d16.pdf].
15. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *European journal of medical research*. 2016;21(1):1-10.
16. Robertsen S, Grimnes G, Melbye H. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and symptoms of respiratory tract infection in a Norwegian population: the Tromsø Study. *Public health nutrition*. 2014;17(4):780-6.
17. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *Journal of Clinical Virology*. 2011;50(3):194-200.
18. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *bmj*. 2017;356.
19. Adami S, Bertoldo F, Braga V, Fracassi E, Gatti D, Gandolini G, et al. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone*. 2009;45(3):423-6.
20. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2020:1-9.
21. 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. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
22. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *The Lancet Public Health*. 2020;5(8):e444-e51.
23. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20(6):656-7.
24. Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (COVID-19). Available at SSRN. 2020;3571484.
25. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity-plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *Journal of internal medicine*. 2021;289(1):97-115.
26. Jain SK, Parsanathan R. Can vitamin D and L-cysteine co-supplementation reduce 25 (OH)-vitamin D deficiency and the mortality associated with COVID-19 in African Americans? *Journal of the American College of Nutrition*. 2020;39(8):694-9.
27. Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, Cooper J, Cooper C, Caulfield MJ, et al. Greater risk of severe COVID-19 in non-White ethnicities is not explained by cardiometabolic, socioeconomic, or behavioural factors, or by 25 (OH)-vitamin D status: study of 1,326 cases from the UK Biobank. *MedRxiv*. 2020.
28. Nguyen NLH, Pilewski JM, Celedón JC, Mandalapu S, Blanchard ML, DeRicco A, et al. Vita-

- min D supplementation decreases *Aspergillus fumigatus* specific Th2 responses in CF patients with aspergillus sensitization: a phase one open-label study. *Asthma research and practice*. 2015;1(1):1-10.
29. Verweij PE, Gangneux J-P, Bassetti M, Brüggemann RJ, Cornely OA, Koehler P, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *The Lancet Microbe*. 2020;1(2):e53-e5.
 30. Alberca R, Oliveira L. de M, Branco ACCC, Pereira NZ, Sato MN. Obesity as a risk factor for COVID-19: an overview *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;15:1-15.
 31. Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, Cole DE, Horst R, Abrams SA, et al. Genetic defect in CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(2):E268-E74.
 32. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutrition in Clinical Practice*. 2013;28(2):194-208.



Bölüm 21

COVID-19 ve Kalsiyum Anormallikleri

Aycan ACET¹

GİRİŞ

Salgın hastalık dönemi boyunca kronik hastalıkların COVID-19 ile ilişkisi merak konusu oldu. COVID-19'un genetik olarak diğer virüslerle olan akrabalığı, tedavi stratejileri ve tanı yöntemleri bakımından kolaylık sağlarken, sürekli değişen doğası ve hastalık seyrindeki bilinmezlikler ciddi sorunlara yol açmaktadır. Kronik hastalığa sahip bireyler ve ileri yaştaki hastalar için ilave riskler bulunmasına rağmen, hastalığın doğası ve özel hasta gruplarındaki seyri ile ilgili yeterli veri yoktur. COVID-19 ve kalsiyum anormalliklerini değerlendireceğimiz bu bölüm kalsiyum metabolizmasını etkileyen tüm hastalıklarla bağlantılı olup, özellikle kalsiyum metabolizması ve COVID-19 arasındaki ilişkiye odaklanacaktır.

Kalsiyum Metabolizması ve Covid-19

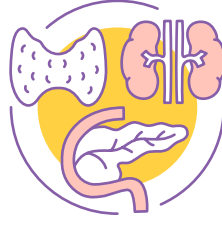
Virüslerin konak hücreye girişi, gen ekspresyonu, protein sentezi gibi yaşamsal faaliyetleri için kalsiyum iyonu kritik rol oynar(1). Bu etkinin sağlanması için hücre dışı ortamdan hücre içine kalsiyum akışının sağlanması ve düzenlenmesi gerekmektedir. Koronavirüs ailesinde 'viroporin' olarak isimlendirilen virüs kodlu iyon kanalı proteinleri endoplazmik retikulum membranı boyunca veya hücre plazma membranı boyunca kalsiyum akışını düzenleyerek intraselüler kalsiyum miktarını arttırmırlar. Diğer konakçı-virüs sistemlerinde hücre içi kalsiyum depolanması için virüsler konak tarafından kodlanan hücresel kalsiyum kanallarını kullanırlar(2). Bu şekilde konakçı veya kendi tarafından kodlanan iyon kanalları vasıtası ile virüsler, replikasyon ve protein sentezi gibi işlevleri gerçekleştirirler(3-4). Buradan hareketle virüs-konakçı çatışmasında kalsiyum sinyalizasyonunun önemli bir basamak olduğu anlaşılır.

¹ Uzm. Dr. Aycan ACET, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları AD. aycanacet80@icloud.com

KAYNAKLAR

1. Zhou Y, Xue S, Yang JJ. (2013) Calcium and viruses. In: RH Kretsinger, VN Uversky, EA Permyakov (eds.). *Encyclopedia of Metalloproteins*. New York, NY: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1533-6_58.
2. Zhou Y, Frey TK, Yang JJ. Viral calciomics: interplays between Ca²⁺ and virus. *Cell Calcium*. 2009;46:1–17. PMID: 19535138. PMCID: PMC3449087
3. Chami M, Oule's B, Paterlini-Brechot P. Cytobiological consequences of calcium-signaling alterations induced by human viral proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1763:1344–62. PMID: 17059849
4. Chen X, Cao R, Zhong W. Host calcium channels and pumps in viral infections. *Cells*. 2019;9:94. PMID: 31905994. PMCID: PMC7016755
5. Lai AL, Millet JK, Daniel S, Freed JH, Whittaker GR. The SARS-CoV fusion peptide forms an extended bipartite fusion platform that perturbs membrane order in a calcium-dependent manner. *J Molec Biol*. 2017;429:3875–92. PMID: 29056462. PMCID: PMC5705393
6. Strtak AC, Perry JL, Sharp MN, Chang-Graham AL, Farkas T, Hyser JM. Recovirus NS1-2 has viroporin activity that induces aberrant cellular calcium signaling to facilitate virus replication. *mSphere*. 2019;4:00506–19. PMID: 31533997. PMCID: PMC6751491
7. Dionicio CL, Peña F, Constantino-Jonapa LA, Vazquez C, Yocupicio-Monroy M, Rosales R, Zambrano JL, Ruiz MC, Del Angel RM, Ludert JE. Dengue virus induced changes in Ca²⁺ homeostasis in human hepatic cells that favor the viral replicative cycle. *Virus Res*. 2018;245:17–28. PMID: 29269104
8. Yang B, Bouchard MJ. The hepatitis B virus X protein elevates cytosolic calcium signals by modulating mitochondrial calcium uptake. *J Virol*. 2012;86:313–27. PMID: 22031934. PMCID: PMC3255901
9. Cheshenko N, Del Rosario B, Woda C et al. Herpes simplex virus triggers activation of calcium-signaling pathways. *J Cell Biol*. 2003;163:283–93. PMID: 14568989. PMCID: PMC2173509
10. Li H, Zhang LK, Li SF et al. Calcium channel blockers reduce severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) related fatality. *Cell Res*. 2019;29:739–53. PMID: 31444469. PMCID: PMC6796935
11. L. Di Filippo, A.M. Formenti, P. Rovere-Querini, M. Carlucci, C. Conte, F. Ciceri, A. Zangrillo, A. Giustina, Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine*. 2020;68(6),475–78. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02383-5>. PMID: 32533508. PMCID: PMC7292572
12. Liu J, Han P, Wu J et al. 2020. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health*. 2020;13: 1224–28. PMID: 32622796. PMCID: PMC7306733
13. Wu Y, Hou B, Liu J, Chen Y, Zhong P. Risk factors associated with long-term hospitalization in patients with COVID-19: a single-centered, retrospective study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:315. PMID: 32582749. PMCID: PMC7296106
14. E.E. Siniorkakis, S.G. Arvanitakis and M.J. Elkouris. Letter to the Editor in response to article: Hypocalcemia is associated with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis (Martha et al.) *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15:1059-60 PMID: 33814294. PMCID: PMC7989066
15. Zeng HL, Yang Q, Yuan P, Wang X, Cheng L. Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19. *FASEBJ*. 2021;35(3):21392. PMID: 33577131. PMCID: PMC7995111
16. Williams GC, Nesse RM. The dawn of Darwinian medicine. *Q Rev Biol*. 1991;66:1–22. PMID: 2052670
17. Abercgg SK. Ionized calcium in the ICU: should it be measured and corrected? *Chest*. 2016;149:846–55. PMID: 26836894
18. ElKurdiB, KhatuaB, RoodC, SnozekC, CartinCebaR, SinghVP, on behalf of the Lipotoxicity in COVID-19 Study. Mortality from COVID-19 Increases with unsaturated fat, and may be reduced.

- ced by early calcium and albumin supplementation. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1015–18. PMID: 32470338. PMCID: PMC7250771.
19. T. Thomas, Stefanoni D, Reisz JA, Nemkov T, Bertolone L, Francis RO, Hudson KE, Zimring JC, Hansen KC, Hod EA, Spitalnik SL, D'Alessandro A. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight*. 2020;23;5;(14).e140327. PMID: 32559180. PMCID: PMC7453907
20. Khatua B, Yaron JR, El-Kurdi B, Kostenko S, Papachristou GI, Singh VP. Ringer's lactate prevents early organ failure by providing extracellular calcium. *J Clin Med*. 2020;9(1):263. PMID: 31963691. PMCID: PMC7019478
21. SimonnetA, ChetbounM, PoissyJ, RaverdyV, NouletteJ, DuhamelA, et al. Lille Intensive Care C and Obesity study g. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195–99. PMID: 32271993. PMCID: PMC7262326
22. A. Giustina, R.A. Adler, N. Binkley, J. Bollerslev, R. Bouillon, B. Dawson-Hughes, P.R. Ebeling, D. Feldman, A.M. Formenti, M. Lazaretti-Castro, C. Marcocci, R. Rizzoli, C.T. Sempos, J.P. Bilezikian, Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev. Endocr.Metab.Disord*.2020;21(1):89116.<https://doi.org/10.1007/s11154-019-09532-w>. PMID:32180081. PMCID: PMC7113202
23. J.P. Bilezikian, D. Bikle, M. Hewison, M. Lazaretti-Castro, A.M. Formenti, A. Gupta, M.V. Madhavan, N. Nair, V. Babalyan, N.J. Hutchings, N. Napoli, D. Accili, N. Binkley, D.W. Landry, A. Giustina. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: vitamin D and COVID-19. *Eur. J. Endocrinol*. (2020). <https://doi.org/10.1530/ EJE-20-0665>. PMID: 32755992
24. Johannes Kalbhenn, Julian Knoerlein. Intramuscular deposit of calcium is a potential reason for hypocalcaemia in COVID-19. *Endocrine*. 2021;72:24–26. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02708-y> PMID: 33830438. PMCID: PMC8027705
25. Puca E, Puca E, Piperio P, Kraja H, Como N. Severe hypocalcaemia in a COVID-19 female patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;27;2021:20-97. doi: 10.1530/EDM-20-0097. Epub ahead of print. PMID: 33522493. PMCID: PMC7849476.
26. Sun JK, Sun F, Wang X, Yuan ST, Zheng SY, Mu XW. Risk factors and prognosis of hypoalbuminemia in surgical septic patients. *PeerJ*. 2015;1;3:1267. doi: 10.7717/peerj.1267. PMID: 26557421. PMCID: PMC4636415.
27. Li H, Zhang LK, Li SF, Zhang SF, Wan WW, Zhang YL, Xin QL, Dai K, Hu YY, Wang ZB, Zhu XT, Fang YJ, Cui N, Zhang PH, Yuan C, Lu QB, Bai JY, Deng F, Xiao GF, Liu W, Peng K. Calcium channel blockers reduce severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) related fatality. *Cell Res*. 2019;29(9):739-53. doi: 10.1038/s41422-019-0214-z. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31444469. PMCID: PMC6796935.
28. Lavanya M, Cuevas CD, Thomas M, Cherry S, Ross SR. siRNA screen for genes that affect Junin virus entry uncovers voltage-gated calcium channels as a therapeutic target. *Sci Transl Med*. 2013;25;5(204):204ra131.doi:10.1126/scitranslmed.3006827. PMID: 24068738. PMCID: PMC4104171.
29. Wang S, Liu Y, Guo J, Wang P, Zhang L, Xiao G, Wang W. Screening of FDA-Approved Drugs for Inhibitors of Japanese Encephalitis Virus Infection. *J Virol*. 2017;13;91(21):1055-17. doi: 10.1128/JVI.01055-17. PMID: 28814523. PMCID: PMC5640845.
30. Zhang LK, Sun Y, Zeng H, Wang Q, Jiang X, Shang WJ, Wu Y, Li S, Zhang YL, Hao ZN, Chen H, Jin R, Liu W, Li H, Peng K, Xiao G. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *Cell Discov*. 2020;22;6(1):96. doi: 10.1038/s41421-020-00235-0. Erratum in: *Cell Discov*. 2021 3;7(1):29. PMID: 33349633. PMCID: PMC7752915.
31. Gittoes NJ, Criseno S, Appelman-Dijkstra NM, Bollerslev J, Canalis E, Rejnmark L, Hassan-Smith Z. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19: Management of calcium metabolic disorders and osteoporosis. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(2):57-65. doi: 10.1530/EJE-20-0385. PMID: 32396134. PMCID: PMC7938011.



Bölüm 22

COVID-19 ve Obezite

Ersin KULOĞLU¹

GİRİŞ

Dünya, önceki adı 2019 yeni koronavirüs olan SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) enfeksiyonu ile mücadele etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre COVID-19 virüsünün fatalite oranı %0.5-1 oranında saptanırken, mevsimsel influenza virüsünde ise bu oran %0.1 olarak saptanmaktadır(1).

Obezite, ayaktan takip edilen veya hospitalize edilen COVID-19 pozitif hastalarda eşlik eden solunum yolu enfeksiyonlarını ağırlaştırarak hastalığın mortalitesi üzerinde etki göstermektedir(1).

Obezite, vücut kitle indeksinin 30 kg/m² ve daha üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Asya popülasyonunda ise Dünya Sağlık Örgütü'ne göre vücut kitle indeksinin 27.5 kg/m² ve daha üzerinde olması obezite olarak değerlendirilmektedir(2). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık %13'ü obez iken, yaklaşık %39'u ise fazla kiloludur(1).

Obezitede görülen artan yağlanmanın eşlik ettiği birçok patofizyolojik değişimle COVID-19 pozitif hastaların kötü prognozunda rol oynadığı değerlendirilmektedir(3).

EPİDEMİYOLOJİK VERİLER

COVID-19 virüsünün ilk görüldüğü yer olan Çin'in Wuhan kentinden gelen raporlarda; COVID-19 pozitifliği olan hipertansiyon ve diabetes mellitusun eşlik ettiği hastalarda, hastalığın daha agresif seyrettiği görülmüştür(4). Hastalara

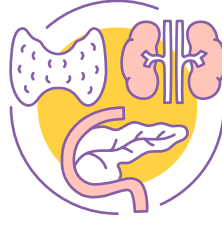
¹ Uzm. Dr. Ersin KULOĞLU, Dereli İlçe Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü
ersinkuloglu.28@hotmail.com

birlikteliğinde hastalarda; ağır pnömoni geliştiği, hastaneye yatış, yoğun bakım ihtiyacında artış, mekanik ventilasyon gereksinimi ve mortalitede artış gözlemlendiği saptanmıştır. COVID-19 pandemisi nedeniyle acil ve hastaneye yatış gerektiren durumların dışındaki bariatrik cerrahi gibi ameliyatlar elektif işlemler haline gelmiştir. COVID-19 hastalığının yönetiminde obezite ile mücadeleyle yönelik medikal beslenme tedavisi, davranış tedavileri, obezite ilaçlarının kullanımı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Michalakis K, Panagiotou G, Ilias I, Pazaitou-Panayiotou K. Obesity and COVID-19: A jigsaw puzzle with still missing pieces. *Clinical obesity*. 2021;11(1):e12420.
2. de Siqueira JVV, Almeida LG, Zica BO, Brum IB, Barceló A, de Siqueira Galil AG. Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: A systematic review. *Obesity research & clinical practice*. 2020;14(5):398-403.
3. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2020;28(7):1178-9.
4. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;146(1):110-8.
5. Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*. 2020;158(1):97-105.
6. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity - The Editors Speak Out. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2020;28(5):847.
7. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. 2020;48(6):450-5.
8. Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism: clinical and experimental*. 2020;108:154244.
9. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(15):458-64.
10. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2020;28(7):1195-9.
11. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City. *The New England journal of medicine*. 2020;382(24):2372-4.
12. Maccioni L, Weber S, Elgizouli M, Stoehlker AS, Geist I, Peter HH, et al. Obesity and risk of respiratory tract infections: results of an infection-diary based cohort study. *BMC public health*. 2018;18(1):271.
13. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2020;28(7):1191-4.
14. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert review of respiratory medicine*. 2018;12(9):755-67.
15. Murphree RW. Impairments in Skin Integrity. *The Nursing clinics of North America*. 2017;52(3):405-17.

16. Alipoor E, Mohammad Hosseinzadeh F, Hosseinzadeh-Attar MJ. Adipokines in critical illness: A review of the evidence and knowledge gaps. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2018;108:1739-50.
17. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(8):1937-42.
18. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Medecine et maladies infectieuses*. 2020;50(4):382-3.
19. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal of medical virology*. 2020;92(7):814-8.
20. Smith AG, Sheridan PA, Harp JB, Beck MA. Diet-induced obese mice have increased mortality and altered immune responses when infected with influenza virus. *The Journal of nutrition*. 2007;137(5):1236-43.
21. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(5):2620-9.
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8.
23. Hamming I, Timens W, Bultuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of pathology*. 2004;203(2):631-7.
24. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes research and clinical practice*. 2020;162:108125.
25. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocrine reviews*. 2020;41(3).
26. Nougier C, Benoit R, Simon M, Desmurs-Clavel H, Marcotte G, Argaud L, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(9):2215-9.
27. Gurung P, Lukens JR, Kanneganti TD. Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome. *Trends in molecular medicine*. 2015;21(3):193-201.
28. López-Reyes A, Martínez-Armenta C, Espinosa-Velázquez R, Vázquez-Cárdenas P, Cruz-Ramos M, Palacios-Gonzalez B, et al. NLRP3 Inflammasome: The Stormy Link Between Obesity and COVID-19. *Frontiers in immunology*. 2020;11:570251.
29. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(15):762-8.
30. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10239):1763-70.
31. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(5):1094-9.
32. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *The New England journal of medicine*. 2020;382(21):2012-22.



Bölüm 23

COVID-19 ve Tirotoksikoz

Esma Gülsun ARSLAN CELLAT¹

Tirotoksikoz, çoklu etiyolojileri, tezahürleri ve potansiyel tedavileri olan bir durumdur. Tirotoksikoz terimi, uygun olmayan şekilde yüksek tiroid hormon seviyeleri nedeniyle, dokularda yüksek tiroid hormonu etkisinden kaynaklanan bir klinik durumu ifade eder (1). Hipertiroidizm terimi ise, tiroid hormonlarının tiroid bezi tarafınca uygun olmayan şekilde fazla sentezlenmesi ve salgılanmasından kaynaklanan bir tirotoksikoz şeklidir (1).

Tablo 1. Tirotoksikozun Nedenleri (1)

Boyunda normal veya yüksek RAI(Radyoaktif iyot) tutulumu ile olan tirotoksikoz ^a
Graves hastalığı
Toksik adenom veya Toksik multinodüler guatr
Trofoblastik hastalık
TSH üreten hipofiz adenomları
Tiroid hormonuna direnç (T ₃ reseptör β mutasyonu, THRB) ^b
Boyunda RAI tutulumu olmayan tirotoksikoz
Ağrısız (sessiz) tiroidit
Amiodaron kaynaklı tiroidit ^c
Subakut (granülomatöz, De Quervain's) tiroidit
Palpasyon tiroiditi
İyatrojenik tirotoksikoz
Tiroid hormonunun yapay olarak yutulması
Struma Ovari
Akut tiroidit
Foliküler tiroid kanserinin yaygın metastazları

¹ Uzm. Dr. Esma Gülsun ARSLAN CELLAT, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Endokrinoloji ve Metabolizma BD. esmaarslancellat@gmail.com

larının prevalansı göz önüne alındığında, hipotiroidizmin başlangıcını saptamak ve inflamatuvar veya destrüktif tiroidite bağlı tirotoksikozu teşhis etmek için tiroid fonksiyon testi yapılması faydalı görünmektedir. (44)

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun seyri sırasında tirotoksikoz, tromboembolik ataklar ve kardiyak ritim bozuklukları (atriyal fibrilasyon) ile komplike hale gelebilir ve morbidite ve mortaliteyi arttırabilir (7). Tirotoksikoz etyolojisinin belirlenip uygun şekilde tedavisinin yapılması gerekir. Ayrıca solunum yolu enfeksiyonları potansiyel olarak dekompanse hipertiroidizmi olan hastalarda bir tiroid fırtınasını hızlandırabilir ve bu durumda ölüm riskini arttırabilir (26).

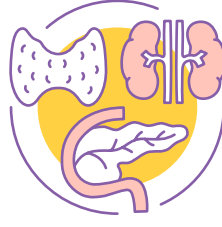
Devam eden COVID-19 pandemisi göz önüne alındığında, epidemiyolojik ve klinik bilgiyi arttırmak ve COVID-19 hastalarında tiroid bozukluklarının yönetimini optimize etmek için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis
2. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.*2005;202(3):415–24. doi: 10.1084/jem.20050828.
3. Pierpaolo Trimboli, Chiara Camponovo, Lorenzo Scappaticcio, et al. Thyroid sequelae of COVID-19: a systematic review of reviews *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22(2): 485–491. Published online 2021 Apr 11.doi: 10.1007/s11154-021-09653-1.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
5. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 2020;181(5):1016–35.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet.* 2020;395:497–506.doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Scapaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disorder.* 2020; 25 :1–13. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z.
8. Recovery Collaborative Group. Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19- preliminary report. *N.Engl.J.Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
9. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: What happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1169–70. doi: 10.1007/s40618-020-01311-8.
10. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: An update. *Virol J.* 2009;6:5. Published 2009 Jan 12. 10.1186/1743-422X-6-5.
11. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
12. Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK, et al. The complement system in COVID-19: Friend and foe? *JCI Insight.* 2020;5(15):140711. doi: 10.1172/jci.insight.140711.
13. Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res.* 2008;133(1):4–12. doi: 10.1016/j.virusres.2007.01.022.

14. Croce L, Gangemi D, Ancona G, Liboà F, Bendotti G, Minelli L, Chiovato L. Cytokine storm and thyroid hormone changes in COVID-19. *J Endocrinol Investment*. 2021; 9 :1–14. doi: 10.1007/s40618-021-01506-7.
15. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2646–55. doi: 10.1056/NEJMra021194.
16. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid*. 2011;21(8):879–90. doi: 10.1089/thy.2010.0429.
17. Coperchini F, Chiovato L, Ricci G, Croce L, Magri F, Rotondi M. Cytokine storm in COVID-19: further progress in our understanding of the role of specific chemokines involved. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021; S1359–6101 (20)::30242–30252. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.
18. Franceschi C, Ostan R, Mariotti S, Monti D, Vitale G. The Aging Thyroid: A Reappraisal in the Geroscience Integrated Perspective. *Endocr Rev*. 2019; 40 (5):1250–1270. doi: 10.1210/er.2018-00170.
19. Shih CH, Chen SL, Yen CC, et al. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology*. 2004;145(6):2804–14. doi: 10.1210/en.2003-1372.
20. Davis PJ, Glinksky GV, Lin HY, Mousa SA. Actions of thyroid hormone analogues on chemokines. *J Immunol Res*. 2016;2016:3147671. doi: 10.1155/2016/3147671.
21. Ruggeri RM, Campennì A, Giuffrida G, Casciaro M, Barbalace MC, Hrelia S, Trimarchi F, Cannavò S, Gangemi S. Oxidative stress as a key feature of autoimmune thyroiditis: an update. *Minerva Endocrinol*. 2020; 45(4):326–344. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03268-X.
22. Cippà PE, Cugnata F, Ferrari P, Brombin C, Ruinelli L, Bianchi G, Beria N, Schulz L, Bernasconi E, Merlani P, Ceschi A, Di Serio C. A data-driven approach to identify risk profiles and preventive measures Medicines in COVID-19. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2021; 118(1):e2016877118. doi:10.1073/pnas.2016877118.Erratum.In:ProcNatlAcadSciUSA.2021Feb23;118(8):PMID:33303654;PMCID:PMC7817222.
23. Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of heparin-induced increase in plasma free thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65 (6):1259–1264. doi: 10.1210/jcem-65-6-1259.
24. SARS-CoV-2 and Hypo-/Hyperthyroidism - eurothyroid.com. February 20, 2021
25. Paunkovic N., Paunkovic J., Pavlovic O., Paunovic Z. Significant increase in the incidence of Graves’ disease in Eastern Serbia (1992 - 1995) during the civil war in the former Yugoslavia (1992 - 1995) *Thyroid*. 1998; 8 :37-41.
26. Akamizu T. Thyroid storm: A Japanese perspective . *Thyroid*. 2018;28(1):32–40. doi: 10.1089/thy.2017.0243.
27. Davis PJ, Mousa SA, Schechter GP. New interfaces of thyroid hormone actions with blood coagulation and thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(7):1014–9. doi: 10.1177/1076029618774150.
28. Marazuela M., Giustina A., Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disorder*. 2020; 9 :1–13.
29. Asaf Harris, Mazen Al Mushref. Graves’ Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *AACE Clin Case Rep*. 2021 Jan-Feb; 7(1): 14–16. Published online 2020 Dec 28. doi: 10.1016/j.aace.2020.12.005.
30. Bartalena L., Chiovato L., Marcocci C., Vitti P., Piantanida E., Tanda ML Management of Graves’ hyperthyroidism and orbitopathy at the time of the COVID-19 pandemic. *J Endocrinol Investment*. 2020; 43 :1149–1151.
31. Boelaert K., Visser WE, Taylor PN, Moran C., Léger J., Persani L. Endocrinology in the time of COVID-19: hyperthyroidism and hypothyroidism management. *Eur J Endocrinol*. 2020; 183 :G33–G39.
32. Griffith ML, Bischoff LA, Baum HBA Approach to the patient with thyrotoxicosis using telemedicine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 14 :dgaa 373.

33. Pal R., Bhadada SK Management of common endocrine disorders during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 :767-771.
34. Lam S., Lombardi A., Ouanounou A. COVID-19: A review of recommended pharmacological treatments. *Eur J Pharmacol.* 2020; 886:173451.
35. Guo Y., Li H., Chen X., Yang H., Guan H., He X. New roles of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of Graves' orbitopathy by targeting orbital fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105 :1906–1917.
36. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
37. Shen WT, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Predictors of airway complications after thyroidectomy for substernal goiter. *Belt surgeon.* 2004; 139 :656–659. doi: 10.1001/archsurg.139.6.656.
38. Gauger PG, Guinea AI, Reeve TS, Delbridge LW. Spectrum of emergency admission for thyroidectomy. *NS. J. Emerging. Med.* 1999; 17 (6):591–593. doi: 10.1016/S0735-6757(99)90204-8.
39. Menon SK, Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Prevalence of upper airway obstruction in patients with apparently asymptomatic euthyroid multi-nodular goiter. *ind. J. Endocrinol. Metab.* 2011; 15 :S127–S131.
40. Sajja LR, Mannam GC, Sompalli S, Simhadri CS, Hasan A. Multinodular goiter compressing the trachea following open heart surgery. *Asian Cardiovascular thorax. Mom.* 2006; 14 :416–417. doi: 10.1177/021849230601400514.
41. Sooo TK, Gupta U, Kochhar K, Hira HS. The effect of upper airway obstruction and thyroidectomy in patients with goiter with flow volume cycles. *World J. Surg.* 2000; 24 :1570–1572. doi: 10.1007/s002680010279.
42. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):381–7. doi: 10.1530/EJE-20-0335.
43. .Sorensen JR, Lauridsen JF, Døssing H, Nguyen N, Hegedus L, Bonnema SJ, Godballe C. Thyroidectomy improves tracheal anatomy and airflow in patients with nodular goiter: a prospective cohort study. *EUR. Thyroid J.* 2017; 6 (6):307–314. doi: 10.1159/000480348.
44. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):739–41. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7.
45. Shinsuke Mizuno, Hidefumi Inaba, Ken-ichiro Kobayashi, Kenji Kubo, Saya Ito, Tomonao Hirobata, Gen Inoue, Takashi Akamizu, Nobuhiro Komiya.. A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection *Endocr J* 2021 Mar 28;68(3):371-374. doi: 10.1507/endocrj. EJ20-0553. Epub 2020 Nov 12.
46. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: Report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(10):1527–8. doi: 10.1007/s40618-020-01366-7.
47. World Health Organization . 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: provisional guidance.
48. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology.* 2020 doi: 10.1210/endo/bqaa108.



Bölüm 24

COVID-19 ve Hipotiroidizm

Bünyamin AYDIN¹

COVID-19 ENFEKSİYONU

Şiddetli akut koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı (COVID-19) akut solunum yetmezliği ile de seyredebilen oldukça bulaşıcı SARS (severe acute respiratory syndrome)-CoV2 adlı bir koronavirüs enfeksiyonudur. SARS-CoV 2003 yılında, orta doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) 2012 yılında insanda akut solunum yetmezliğine yol açan alt-tipler olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV-2, COVID-19 etkeni olarak, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde ilk vakaların bildirilmesinden sonra keşfedilen, akut solunum yolu enfeksiyonu ile ölümlere neden olan pandemi etkeni bir virüstür (1). 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), COVID-19 hastalığına neden olan korona (SARS-CoV-2) virüsünün bulaşmasını küresel bir salgın olarak ilan etmiştir.

COVID-19 ENFEKSİYONU VE TİROİD

COVID-19 dünya çapında dramatik bir şekilde yayılmıştır, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Klinik prezentasyon, asemptomatik bir enfeksiyondan akut solunum yetmezliği, sepsis ve ölümlle seyreden ciddi viral pnömoniye kadar uzanır (2). Daha ileri yaş, erkek cinsiyet ve çoklu komorbiditelerin varlığı, daha şiddetli hastalık ve daha kötü sonuçlar için ana risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (2,3). Bazı komorbiditelerin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğuna dair bazı epidemiyolojik kanıtlar vardır. Ağırlıklı olarak diabetes mellitus ve hipertansiyon ile olan ilişkisi ve bu hastalıkların SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı

¹ Dr. Öğr. Üyesi Bünyamin AYDIN, KSBÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve Metabolizma BD. aydinbunyamin@yahoo.com

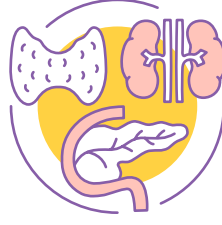
lidir. COVID-19 virüsü ile tiroid hasarının doğası ve nedeni ile ilgili doğrudan kanıtları ve tiroid disfonksiyonu olan hastalarda ayrıntılı bağışıklık tepkisini belirlemek için çok sayıda hastanın tiroid bezinin histolojik ve sitolojik incelenmesi gerekecektir. Özellikle ilgi çekici olan, COVID-19'daki tiroid otoimmünesinin masum bir seyirci mi yoksa ciddiyetinde başka bir suçlu mu olduğunu netleştirmek ihtiyacıdır. Hastalık seyri sırasında metabolik etkileri açısından tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler takip edilmeli ve hastalara ek sorun oluşturmaması ve iyileşme sürecine olan katkısı dolayısıyla hiper ve hipotiroidili hastaların tedavilerine ara verilmeden devam etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51. PubMed PMID: 32064853.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. PubMed PMID: 32171076. Pubmed Central PMCID: 7270627.
3. van Gerwen M, Alsen M, Little C, Barlow J, Genden E, Naymagon L, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 in New York City; a retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2021;93(2):907-915. PubMed PMID: 32706392. PubMed Central PMCID: 7404409.
4. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. PubMed PMID: 16060914. Pubmed Central PMCID: PMC7188349.
5. Wei L, Sun S, Zhang J, Zhu H, Xu Y, Ma Q, et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem Cell Biol*. 2010 ;88(4):723-30. PubMed PMID: 20651845.
6. Wei L, Sun S, Xu CH, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007;38(1):95-102. PubMed PMID: 16996569. Pubmed Central PMCID:7112059.
7. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203(2):622-30. PubMed PMID: 15141376. Pubmed Central PMCID: 7167761.
8. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-248. PubMed PMID: 32418199. Pubmed Central PMCID:7276767.
9. Wei L, Sun S, Xu CH, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007;38(1):95-102. PubMed PMID: 16996569. Pubmed Central PMCID: 7112059.
10. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415-24. PubMed PMID: 16043521. PMCID: 2213088.
11. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(5):605-18. PubMed PMID: 15132715.
12. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-

417. PubMed PMID: 32172546.

13. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J.* 2009;6:5. PubMed PMID: 19138419. Pubmed Central PMCID: PMC2654877.
14. Schoenfeld PS, Myers JW, Myers L, LaRocque JC. Suppression of cell-mediated immunity in hypothyroidism. *South Med J.* 1995;88(3):347-9. PubMed PMID: 7886534.
15. Mayer D, Miller-Hänisch B, Böckh A, Hehrmann R. Fulminant meningococcal meningitis and sepsis associated with severe hypothyroidism caused by autoimmune (Hashimoto) thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105 Suppl 4:80. PubMed PMID: 9439925.
16. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751. PubMed PMID: 25266247. Pubmed Central PMCID: 4267409.
17. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550-62. PubMed PMID: 28336049. Pubmed Central PMCID: 6619426.
18. Novel Coronavirus (COVID-19) and the Thyroid. Available online at: <https://www.thyroid.org/COVID-19/statement-COVID-19/> (accessed June 4, 2020).
19. van Gerwen M, Alsen M, Little C, Barlow J, Naymagon L, Tremblay D, et al. Outcomes of Patients With Hypothyroidism and COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:565. PubMed PMID: 33013686. Pubmed Central PMCID: 7461836.
20. Brix TH, Hegedüs L, Hallas J, Lund LC. Risk and course of SARS-CoV-2 infection in patients treated for hypothyroidism and hyperthyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(4):197-99. PubMed PMID: 33617779. Pubmed Central PMCID: 7906640.
21. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(10):610-22. PubMed PMID: 28776582.
22. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550-62. PubMed PMID: 28336049. Pubmed Central PMCID: 6619426.



Bölüm 25

COVID-19 ve Nontiroidal Hasta Sendromu

Seda Erem BASMAZ¹

NONTİROİDAL HASTA SENDROMU

Nontiroidal hasta sendromu (NHS), tiroid dışı hastalık sendromu olarak bilinir. Kritik hastalık sırasında yatan hasta veya yoğun bakım ortamında değerlendirilen tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikleri ifade eder (1). Bu değişiklikler tiroide bağlı olmayan hastalıklarla birlikte görülmektedir ve dolaşan sitokinler ve inflammatuar mediatörler tiroid hormon üretimi, taşınması, metabolizması, sentezinin birçok aşamasında bozulmaya neden olmaktadır. Tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve tiroid hormon değişiklikleri altta yatan hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. Sistemik hastalıkta doku metabolizmasının azaltılması, enerji kullanımının azaltılması amacıyla adaptif bir cevap olduğu düşünülmektedir (2).

Etyoloji

ÖHS'nin birçok sebebi bulunmaktadır. Sebepler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Nontiroidal Hasta Sendromunun Sebepleri

Ciddi sistemik hastalık

Pnömoni

Beslenme bozukluğu, anoreksiya nervoza

Travma

Kardiyopulmoner bypass, miyokardiyal enfarktüs, konjestif kalp hastalığı

Maligniteler

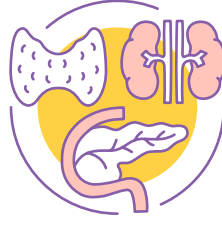
Hipotermiler

İnflammatuar barsak hastalığı

¹ Uzm. Dr. Seda Erem BASMAZ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD. s_erdem@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Ganesan K, Wadud KJS. Euthyroid sick syndrome. 2020.
2. McDermott MT. Non-thyroidal illness syndrome (euthyroid sick syndrome). Management of Patients with Pseudo-Endocrine Disorders: Springer; 2019. p. 331-9.
3. Lee S, Farwell APJCP. Euthyroid sick syndrome. 2011;6(2):1071-80.
4. Dworakowska D, Grossman ABJE. Thyroid disease in the time of COVID-19. 2020;68:471-4.
5. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, et al. Thyroid function before, during, and after COVID-19. 2021;106(2):e803-e11.
6. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli PJRie, disorders m. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. 2020:1-13.
7. Chen M, Zhou W, Xu WJT. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. 2021;31(1):8-11.
8. Zou R, Wu C, Zhang S, Wang G, Zhang Q, Yu B, et al. Euthyroid sick syndrome in patients with COVID-19. 2020;11:798.
9. Schwarz Y, Percik R, Oberman B, Yaffe D, Zimlichman E, Tirosh AJEP. Sick euthyroid syndrome on presentation of patients With COVID-19: a potential marker for disease severity. 2021;27(2):101-9.



Bölüm 26

COVID-19 ve Tiroid Kanseri Tanı, Takip ve Tedavide Neler Değişti?

Tolga KALAYCI¹

GİRİŞ

Tüm dünyayı etkisi altına alan bir pandemi olan COVID-19 pandemisi tıbbın tüm alanlarını etkilemiştir. Elektif benign tiroid hastalıkları için cerrahi tedavi bekletilebilir olsa da tiroid malign hastalıklarında cerrahi tedavi bazı durumlarda zorunlu olmaktadır. Bu bölümde tiroid kanseri tanı, tedavi ve takip sürecinde COVID-19 pandemisinin etkileri tartışılmak istenmiştir.

COVID-19, TİROİD NODÜLLERİ BULUNAN VE TİROİD KANSERİ TANILI HASTALARI NASIL ETKİLEMİŞTİR?

SARS-CoV-2 ile enfekte olma ve kritik COVID-19 formlarına yakalanma riski, tiroid hastalıklarının varlığından ziyade hastaların demografik özelliklerine ve komorbid hastalık varlığına bağlıdır. Daha önce cerrahi (¹³¹I uygulanmış veya uygulanmamış) gibi hastalığa özgü tedavi görmüş tiroid kanseri (TK) tanılı hastalarının yanı sıra şüpheli tiroid nodülü/nodülleri veya boyun lenfadenopatisi olan hastaların viral enfeksiyon riski artmamıştır (SARS-CoV-2 dahil olmak üzere) (1). Bu durumun tek istisnası, akciğere şiddetli metastatik hastalığı olan evre IV kanser hastalarıdır (muhtemel radyasyona bağlı akciğer fibrozu ile nedeniyle).

Öte yandan, ilginç bir şekilde, TK'nde viral enfeksiyonun ardından anjiyogenezin indüklenmesi ve tümör mikroçevresindeki değişiklikler yoluyla onkojenik ve metastatik potansiyelin önemli ölçüde artışı gösterilmiştir (2). Bununla birlikte, COVID-19 yeni bir virüs olduğundan onkojenik potansiyelini destekleyen herhangi bir veri bulunmamaktadır (3).

¹ Op. Dr. Tolga KALAYCI, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü
dr.tolgakalayci@gmail.com

turan endokrin bozuklukları olan olgular.

İtalya Endokrin Birliği'nin yaptığı tiroid kanserleri ile retrospektif çalışmada (1570 hastanın dahil edilmiş-662 hasta pandemi dönemi opere edilmiş ve kalan hastalar pandemi öncesi dönemde opere edilmiş) tiroid kanseri nedeniyle uygulanan operasyonlar pandemi döneminde %27.1 azalmıştır. Pandemi öncesi dönem ile pandemi dönemi ortalama tiroid boyutları benzer bulunmuştur (18.4 mm karşın 17.2 mm; $P = 0.071$) fakat pandemi dönemindeki tiroid nodül boyutları daha fazla olmaya meyillidir). Lenf nodu metastaz oranı (%21.5-pandemi dönemi karşın %18.1-pandemi öncesi dönem), ekstra-tiroidal invazyon oranı ve multisentrisite oranı her iki grupta benzerdir (15).

Çelik ve arkadaşlarının hazırladığı COVID-19 pandemi sürecinde genel cerrahi hastalıklarında karar verme rehberine göre tiroid ve paratiroid kanserleri **Öncelik Sıralamasında Kategori 2'**de olup; bu tanılara sahip hastaların ameliyatları 4 haftaya kadar ertelenebilmektedir (16).

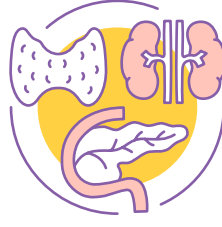
SONUÇ

COVID-19 pandemisinde tiroid kanseri yönetiminde unutulmaması gereken acil cerrahi gerektiren durumları akılda bulundurup; elektif tanı, tedavi ve takip gerektiren işlemler olabildiğince ertelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Vrachimis A, Iakovou I, Giannoula E, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: management of thyroid nodules and cancer. *European Journal of Endocrinology*. 2020;183(1):G41-G48.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-1242.
3. Surveillances V. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC weekly*. 2020;2(8):113-122.
4. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for thyroid cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*. 2017;317(18):1882-1887.
5. Li M, Marquez RC, Vinales KL, et al. Considerations for thyroid fine needle aspiration (FNA) biopsies during the COVID-19 pandemic. Mary Ann Liebert, Inc., publishers 140 Huguenot Street, 3rd Floor New ...; 2020.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
7. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The lancet oncology*. 2020;21(3):335-337.
8. Ancker OV, Krüger M, Wehland M, et al. Multikinase inhibitor treatment in thyroid cancer. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(1):10.
9. Romesser PB, Cahlon O, Scher E, et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tu-

- mors that require ipsilateral radiation. *Radiotherapy and Oncology*. 2016;118(2):286-292.
10. Spitzweg C, Reincke M, Gärtner R. Thyroid emergencies: Thyroid storm and myxedema coma. *Der Internist*. 2017;58(10):1011-1019.
 11. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421.
 12. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European thyroid Association/European group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *European thyroid journal*. 2016;5(1):9-26.
 13. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(1):163-168.
 14. Maier TM, Schober O, Gerß J, et al. Differentiated thyroid cancer patients more than 60 years old paradoxically show an increased life expectancy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(2):190-195.
 15. Medas F, Ansaldo G, Avenia N, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on surgery for thyroid cancer in Italy: nationwide retrospective study. *British Journal of Surgery*. 2021;108(4):e166-e167.
 16. Çelik S, Çetinkaya Ö, Tüzüner A. Cerrahi ve COVID-19. *Güllane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Temmuz, Ankara, TÜRKİYE*. 2020.



Bölüm 27

COVID-19 ve Hipofiz Hastalıkları

Müge KESKİN¹

HİPOFİZER TUTULUMUN FİZYOPATOLOJİSİ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu COVID-19 enfeksiyonu, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyondan, pnömoniye, gastrointestinal, nörolojik ve kardiyovasküler sistem tutulumundan multiorgan yetmezliğine kadar geniş bir klinik spektruma sahiptir (1). Ağustos 2021 itibarıyla 216 milyondan fazla vaka, 4 milyon üzerinde ölüm oranıyla uluslararası düzeyde halk sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir (2). Koronavirüsler, ilk kez 1960'larda keşfedilmiştir. SARS-CoV-2, betakoronavirüs ailesindendir, son 20 yılda üç büyük salgın sebeplerinden olan SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %50 genom benzerliğine sahiptir. SARS-CoV-2'nin konak hücrelerine girmesi için, virüsün S proteininin, transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) tarafından hazırlanması ve sonrasında anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanması gerekmektedir (3). Virüsün merkezi sinir sistemine girişi netleşmemiş olsa da hematojen yolla veya doğrudan kribriform plak yoluyla olabilir. Hipotalamus ve hipofiz dokuları ACE2 eksprese eder, viral hedef olabilir (4). SARS-CoV-2'nin beyne bir diğer giriş yolu olarak doğrudan median eminense, yani kan-beyin bariyerinin olmadığı sirkumventriküler organa ulaşabileceği de düşünülmektedir (5). Çalışmalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) içinde SARS-CoV-2 varlığı gösterilmiştir. SARS-CoV-2, kan beyin bariyeri yoluyla sistemik dolaşımdan beyne girebilmektedir, nöroinvasiv ve nörotrop özelliktedir. Olfaktör epitelyumdaki nöronlar ve nöronal olmayan hücreler ACE2 ve TMPRSS2 protein reseptörlerini eksprese eder (6). Renin- anjiyotensin sisteminde (RAS); ACE- An-

¹ Uzm. Dr. Müge KESKİN, Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü BD. keskinmuge@hotmail.com

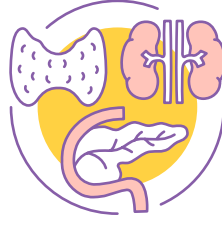
SONUÇ

Hipofiz hastalıklarının çoğu, hem COVID-19 enfeksiyon riskini artırır, hem de eşlik eden komorbid durumlar nedeni ile COVID-19 enfeksiyonu sırasında hastanın surveyi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle uygun doz tedavi ile hastalık kontrolünün sağlanması en önemli noktadır.

KAYNAKLAR

1. Tali SHS, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, Armanfard N, Sagan SM, Jahanshahi-Anbuhi S. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev.* 2021 Jul; 34(3): e00228-20.
2. World Health Organization. 2021. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard.
3. Hu B, Hua G, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Oct 6 : 1–14.
4. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *Journal of Endocrinological Investigation* volume 43, pages 1027–1031 (2020)
5. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, 11(11):1520–1522
6. Yachou Y, Idrissi AE, Belapasov V, Benali SA. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020 Jul 28 : 1–13.
7. Gu WT, Zhou F, Xie WQ, Wang S, Yao H, Liu YT, Gao L, Wu ZB. A potential impact of SARS-CoV-2 on pituitary glands and pituitary neuroendocrine tumors. *Endocrine.* 2021 Mar 30 : 1–9.
8. Li T, Wang L, Wang H, Gao Y, Hu X, Li X, Zhang S, Xu Y, We W. Characteristics of laboratory indexes in COVID-19 patients with non-severe symptoms in Hefei City, China: diagnostic value in organ injuries. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2020 Jul 1 : 1–9.
9. Leow MKS, Kwek DSK, Wei-Keong A, Ong KC, Kaw GJL, Lee LSU. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory. *Clinical Endocrinology.* 2005 63, 197–202
10. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS – implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Medical Hypotheses, Volume 63, Issue 5, 2004, Pages 855-862*
11. Pascual-Goñi E, Fortea J, Martínez-Domeño A, Rabella N, Tecame M, Gomez-Oliva C, Querol L, Gomez-Ans B. COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e823
12. Yuen KCJ, Blevins LS, Jr, Findling JW. Important Management Considerations In Patients With Pituitary Disorders During The Time Of The COVID-19 Pandemic. *Endocr Pract.* 2020 Aug; 26(8): 915–922.
13. Lubrano C, Masi D, Risi R, Balena A, Watanabe M, Mariani S, Gnessi L. Is growth hormone insufficiency the missing link between obesity, male gender, age and COVID-19 severity? *Obesity (Silver Spring).* 2020 Aug 17 : 10.1002/oby.23000
14. Frara S, Loli P, Allora A, Santini C, Filippo L, Mortini P, Fleseriu M, Andrea Giustina A. COVID-19 and hypopituitarism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Aug 13 : 1–17
15. Newell-Price J, Nieman LK, Reincke M, Tabarin A. Management of Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* (2020) 183(1):G1-G7
16. Serban AL, Ferrante E, Carosi G, Indirli R, Arosio M, Mantovani G. COVID-19 in Cushing disease: experience of a single tertiary centre in Lombardy. *J Endocrinol Invest.* 2020 Sep 11 : 1–2
17. Yuno A, Kenmotsu Y, Takahashi Y, Nomoto H, Kameda H, Cho KY, Nakamura A, Yamashita Y, Nakamura J, Nakakubo S, Kamada K, Suzuki M, Sugino H, Inoshita N, Konno S, Miyoshi H,

- Atsumi T, Sawamura Y, Shimatsu A. Successful management of a patient with active Cushing's disease complicated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *J-STAGE home/Endocrine Journal*/Volume 68 (2021) Issue 4
18. Ziadoon Faisal Z, Debono M. Rapid control of ectopic Cushing's syndrome during the COVID-19 pandemic in a patient with chronic hypokalaemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2021; 2021: 21-0038.
 19. Lisco G, Tullio AD, Stragapede A, Solimando AG, Albanese F, Martina Capobianco, Giagulli VA, Guastamacchia E, Pergola GD, Vacca A, Racanelli V, Triggiani V. COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme. *J Clin Med.* 2021 Jul; 10(13): 2920
 20. Frara S, Allora A, Castellino L, Filippo L, Loli P, Giustin A. COVID-19 and the pituitary. *Pituitary.* 2021 May 3 : 1-17
 21. Kamel WA, Najibullah M, Saleh MS, Azab WA. Coronavirus disease 2019 infection and pituitary apoplexy: A causal relation or just a coincidence? A case report and review of the literature. *Surg Neurol Int.* 2021; 12: 317.
 22. Giustina A, Legg E, Cesana BM, Frara S, Mortini P, Fleseriu M. Results from ACROCOVID: an international survey on the care of acromegaly during the COVID-19 era. *Endocrine.* 2021 Jan 7 : 1-8
 23. Durcan E, Turan Ş, Sahin S, Sulu C, Taze SS, Kavla Y, Ozkaya HM, Kadioglu M. Psychosocial effects and clinic reflections of the COVID-19 outbreak in patients with acromegaly and Cushing's disease. *Pituitary.* 2021; 24(4): 589-599
 24. Puig-Domingo M, Marazuela M, Yildiz BO, Giustina A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine.* 2021 May 8 : 1-16
 25. Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas JS, Fazeli PK, Mallea-Gil SM, Gurnell M, McCormack A, Maria J, Pineyro MM, Syro LV, Tritos NA, Marcus HJ. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic—an international perspective. *Pituitary* (2020) 23:327-337
 26. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, Gamage KKK, Silva NL, Sumanatilleke M, Katulanda P, Grossman AB. The Impact of SARS-Cov-2 Virus Infection on the Endocrine System. *J Endocr Soc.* 2020 Aug 01; 4(8):bvaa082.
 27. Vogel F, Reincke M. Endocrine risk factors for COVID-19: Endogenous and exogenous glucocorticoid excess. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Jul 9 : 1-18
 28. Fernando P, Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Marc GP, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Ph.D., Kenneth Koury, Ph.D., Ping Li, Ph.D., Warren V. Kalina, Ph.D., David Cooper, Frenck RW, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615
 29. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021; 372 :n136
 30. Kothandaraman N, Rengaraj A, Leow MKS. COVID-19 endocrinopathy with hindsight from SARS. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1; 320(1): E139-E150



Bölüm 28

COVID-19 ve Uygunsuz ADH Sendromu-Hiponatremi

Hamza GÜLTEKİN¹

GİRİŞ

Mart 2020’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) coronavirus disease 2019 (COVID-19) bir pandemi olarak ilan etti (1,2). Şiddetli akut solunum sendromukoronavirüs 2 (SARS-CoV-2) betakoronavirüs ailesinin bir parçasıdır. Bu virüs koronavirüs hastalığına (COVID-19) neden olur (1,2). Dünya çapında çok sayıda COVID-19 vakasına bağlıölüm meydana geldi(3). COVID-19 ateş, nefes darlığı, öksürük ve akciğer röntgeni incelemesindebilateralinterstisyelinfiltrasyonlarla karakterize pnömoni ile kendini gösterir (4).

COVID-19 hastalarında rastlanılan sık semptomlar öksürük, ateş,baş ağrısı, nefes darlığı, koku veya tat kaybı, boğaz ağrısı,miyalji,ishal,mide bulantısı-kusma,karın ağrısıdır (5). Bazı hastalarda akut respiratuar distress sendromu (ARDS),-solunum yetmezliği,çoklu organ disfonksiyonu ve ölüm gibi ciddi klinik formlar gelişebilir (6). Buna karşılık COVID-19 hastalarının önemli bir kısmı asemptomatik kalabilir(4).

COVID-19’lu hastaların klinik bulguları ve gelişebilecek komplikasyonlar Tablo 1’de özetlenmiştir(4,7).

UYGUNSUZ ADH SENDROMU (SIADH) VE HİPONATREMİ

SIADH antidiüretik hormonun(ADH) salgılanmasının baskılanamamasından kaynaklanan su atılımı bozukluğudur (8). Su alımı azalan idrar çıkışını aşarsa, su tutulması hiponatreminingelişmesine yol açar.Hipoozmolalite ve idrar ozmolalitesi 100 mosmol/kg’ın üzerinde olan hiponatremili hastalarda SIADH’den şüp-

¹ Uzm. Dr. Hamza GÜLTEKİN, Şırnak Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Bölümü
hamzagultekin72@hotmail.com

vb. gibi SARS-CoV-2'nin neden olduğu çok sayıda komorbidite de SIADH gelişimine katkıda bulunabilir (22). COVID-19 hastalarında en yaygın ölüm nedeni ARDS'dir; ikincil olarak, yayginsitokin salınımı ve çokluorgan yetmezliği ile karakterize inflamatuarsendrom da bu hastaların ölümüne katkıda bulunabilir (12).

COVID-19 Hastalarında Hiponatremi Yönetimi

Şu anda COVID-19 tanısı konan hastalarda hiponatreminin tedavisi için klinik kılavuzlar bulunmamaktadır. Bu elektrolitik bozukluğun terapötik yaklaşımı, bir yandan etiyolojiye, diğer yandan hastanın sıvı hacim durumuna ve komorbiditelerine bağlıdır. Yukarıda belirtildiği gibi, COVID-19 hastalarındaki hiponatremi etiyolojisi çok faktörlüdür.

Patofizyoloji çok önemlidir çünkü iki terapötik strateji vardır, sıvı kısıtlama tedavisi ve elektrolitik ikame tedavisi. Bu nedenle, gastrointestinal sıvı kayıplarına, sıvı alımının azalmasına veya diüretik tedavisinin kullanımına sekonder hipovolemikhiponatremi durumunda, kılavuzlar elektrolit replasman tedavisinin başlatılmasını önerir(2).

SIADH'ye sekonder hiponatremi durumunda, nörolojik bozukluğun seviyesine bağlı olarak hipertoniksalin uygulaması ve sıvı kısıtlaması gereklidir. Bu terapötik yaklaşım, pulmoner ödem ve SARS-COV-2 enfeksiyonuna ikincil akciğer hasarı alevlenmesi gibi iyatrojenik komplikasyonlardan kaçınmak için önemlidir(2).

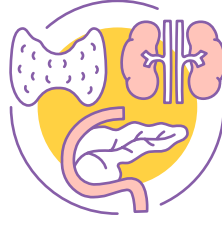
SONUÇ

- Hiponatremi COVID-19 hastalarında sık görülür ve hastalık bazen sadece bu elektrolitik dengesizliğe sekonder semptom ve klinik bulgularla ortaya çıkabilir.
- COVID-19 pandemisi bağlamında bir hastanın kabulünde hiponatremi varlığı, günümüzde olası bir SARS-CoV-2 enfeksiyonu şüphesini artırmalıdır.
- Bu elektrolitik bozukluğun kesin etiyolojisi önemlidir çünkü terapötik yönetim patofizyolojik mekanizmasına bağlı olarak farklılık gösterir.
- Hiponatremi COVID-19 hastaları arasında olumsuz bir prognostik faktördür.

KAYNAKLAR

1. Kabir, T.; Uddin, S.; Hossain, F.; Abdulhakim, J.A.; Alam, A.; Ashraf, G.; Bungau, S.G.; Bin-Jumah, M.N.; Abdel-Daim, M.M.; Aleya, L. n COVID-19 pandemic from molecular pathogenesis to potential investigation altherapeutics. Front. Cell Dev. Biol. 2020, 8. (CrossRef)(PubMed)
2. Carlos de la Flor Merino, J.; Amado, F.V.; Rodil, B.B.; Marschall, A.; Rodeles del Pozo, M. Hypo-natremia in COVID-19 infection: Possible causal factors and management. J. Allergy Infect Dis. 2020, 1, 53–56. (CrossRef)
3. Worldometers. Available online: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed on 15 October 2020).

4. McIntosh, K. CoronavirusDisease 2019 (COVID-19): ClinicalFeatures. UpToDate2020. Availableonline:<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-COVID-19-clinical-features?> (accessed on 15 October 2020).
5. Stokes, E.K.;Zambrano, L.D.; Anderson, K.N.; Marder, E.P.; Raz, K.M.; Felix, S.E.B.; Tie, Y.; Fullerton, K.E. CoronavirusDisease 2019 Case Surveillance—United States, 22 January–30 May 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020, 69, 759–765. (CrossRef)(PubMed)
6. Huang, C.;Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinicalfeatures of patientsinfectedwith 2019 novelcoronavirus in Wuhan, China. *Lancet*2020, 395, 497–506. [CrossRef]
7. Behl, T.;Kaur, I.; Bungau, S.; Kumar, A.; Uddin, S.; Kumar, C.; Pal, G.; Sahil; Shrivastava, K.; Zengin, G.; et al. Thedualimpact of ACE2 in COVID-19 andironicalactions in geriatricsandpediatricswithpossibletherapeuticsolutions. *Life Sci.* 2020, 257, 118075.(CrossRef)
8. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, et al. Neredeyse izotonik salininfüzyonunarağmenpostoperatifhiponatremi: bir tuzdan arındırma fenomeni. *AnnIntern Med*1997; 126:20.
9. Elkind, M.S.V.;Cucchiara, B.L.; Koralnik, I.J. CoronavirusDisease 2019 (COVID-19): NeurologicComplicationsand Management of NeurologicConditions. UpToDate2020. Availableonline: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-COVID-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions?> (accessed on 15 October 2019).
10. Sterns, R.H. Diagnostic Evaluation of AdultswithHyponatremia. Uptodate. 2020. Availableonline: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-adults-with-hyponatremia?> (accessed on 15 October 2020).
11. Corona, G.;Giuliani, C.; Parenti, G.; Norello, D.; Verbalis, J.G.; Forti, G.; Maggi, M.; Peri, A. Moderatelyponatremia is associatedwithincreased risk of mortality: Evidencefrom a meta-analysis. *PLoS ONE* 2013, 8, e80451. (CrossRef)
12. Berni, A.;Malandrino, D.; Parenti, G.; Maggi, M.; Poggesi, L.; Peri, A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: May all fit together? *J. Endocrinol. Investig.* 2020, 43, 1137–1139. (CrossRef)
13. Cuesta, M.;Thompson, C.J. Thesyndrome of inappropriateantidiuresis (SIAD). *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016, 30,175–187. (CrossRef)
14. Carlos De La Flor Merino, J.;Marschall, A.; Rodil, B.B.; Rodeles del Pozo, M. Hyponatremia in COVID-19 infection—Shouldonlythinkabout SIADH? *J. Clin. Nephrol. RenalCare*2020. (CrossRef)
15. Sanz, A.B.;Sanchez-Niño, M.D.; Ortiz, A. TWEAK, a multifunctionalcytokine in kidneyinjury. *KidneyInt.* 2011, 80, 708–718. (CrossRef)(PubMed)
16. Werion, A.;Belkhir, L.; Perrot, M.; Schmit, G.; Aydin, S.; Chen, Z.; Penalzoa, A.; De Greef, J.; Yildiz, H.; Pothen, L.; et al. SARS-CoV-2 causes a specificdysfunction of thekidneyproximaltubule. *KidneyInt.* 2020, 98, 1296–1307. (CrossRef)
17. Choi, K.W.;Chau, T.N.; Tsang, O.; Tso, E.; Chiu, M.C.; Tong,W.L.; Lee, P.O.; Ng, T.K.; Ng,W.F.; Lee, K.C.; et al. Outcomesandprognosticfactors in 267 patientswith severe acuterespiratorysyndrome in Hong Kong. *Ann. Intern. Med.* 2003, 139, 715–723.(CrossRef)
18. Decaux, G.;Much, W. Clinicallylaboratoryevaluation of thesyndrome of inappropriatesecretion of antidiuretic hormone. *Clin. J.Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 1175–1184. (CrossRef)
19. Yousaf, Z.; Al-Shokri, S.D.; Al-Soub, H.; Mohamed, M.F.H. COVID-19 associated SIADH: A clue in the times of pandemic! *Am. J.Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020, 318, E882–E885. (CrossRef)(PubMed)
20. Diaconu, C. COVID-19 andhyponatremia. *Arch. BalkMed. Union*2020, 55, 373–374. (CrossRef)
21. Luo, P.;Liu, Y.; Qiu, L.; Liu, X.; Liu, D.; Li, J. Tocilizumabtreatment in COVID-19: A singlecenterexperience. *J. Med. Virol.* 2020,92, 814–818. (CrossRef)(PubMed)
22. Using OsmolalitytoDiagnoseandTreatHyponatremia in COVID-19 Patients. Availableonline:https://www.aicompanies.com/wpcontent/uploads/2020/05/Using_Osmolality_Diagnosis_and_Treat_Hyponatremia_in_COVID_19_patients_PCN01369.pdf (accessed on 15 October 2020).



Bölüm 29

COVID-19 ve Cushing Sendromu

Esma Gülsun ARSLAN CELLAT¹

GİRİŞ

Cushing sendromu (CS), eksojen veya endojen olarak yüksek kortizol seviyelerine maruziyet sonucu meydana gelen, kortizole maruziyetin süresine ve yoğunluğuna bağlı olarak, subklinikten aşikar sendroma kadar geniş bir tezahür yelpazesine sahip bir sendromdur.

Cushing sendromu ile başvuran tüm hastalar arasında en yaygın neden, eksojen glukokortikoid kullanımına bağlı iyatrojenik Cushing'dir. Genel olarak en yaygın ikinci neden ise Cushing hastalığıdır (CH) (hipofizden ACTH'nin aşırı salgılanması) (1). Cushing sendromu kortikotropin (ACTH) bağımlı veya bağımsız olabilir. Endojen Cushing sendromu vakalarının yaklaşık yüzde 80'i ACTH'ye bağımlıdır ve yaklaşık yüzde 20'si ACTH'den bağımsızdır (2).

Tanı koymak ve nedenini tespit etmek bazen güçtür. Tedavi edilmediği takdirde, Cushing sendromunun önemli morbidite ve mortalitesi vardır (3).

Kronik hiperkortizolizm, tüm nötrofil fonksiyonlarının değişmesine neden olur, bağışıklık yanıtını önemli ölçüde engeller, bulaşıcı hastalık ve fırsatçı enfeksiyonların atipik sunumlarına yatkınlık yaratır (4, 5). CS'li hastalarda obezite, arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), koagülopati, miyopati, depresyon ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli komorbiditeler mevcuttur (6) ve bunlar CS'li hastaları ciddi bir COVID-19 seyrine potansiyel olarak yatkın hale getirir (7). CS'li hastalarda zayıf bir bağışıklık sistemi nedeniyle, bulaşma riskini önlemek için tanısal ve invaziv tedavi prosedürlerinde kısıtlamalar önerilmiştir (8, 9). Ancak, şiddetli COVID-19 vakalarında glukokortikoidlerin olumlu etkile-

¹ Uzm. Dr. Esma Gülsun ARSLAN CELLAT, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Endokrinoloji ve Metabolizma BD. esmaarslancellat@gmail.com

Genellikle tüm endojen CS nedenleri için birinci basamak seçenek olan cerrahi uygun vakalarda ertelenmeli ve hastalar immünosupresyonu azaltmak için steroidogenez inhibitörleri ile tedavi edilmelidir. Hastalığın kendisinden kaynaklanan yüksek trombotik olay riski ve COVID-19 enfeksiyonunun prokoagülan durumu göz önüne alındığında, hastanede yatan CS hastalarında DMAH şiddetle önerilmektedir. Kortizol fazlalığı ile ilişkili metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların yakın kontrolü, hastalığın herhangi bir evresinde hastaların prognozunu iyileştirmek için büyük önem taşır.

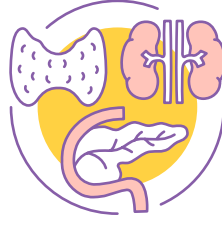
KAYNAKLAR

1. Olivier Chabre. Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy Review 2014 Apr;43(4 Pt 1):376-92.doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.001. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24656295 DOI: 10.1016/j.lpm.2014.02.001
2. Andre Lacroix, Richard A Feelders, Constantine A Stratakis, Lynnette K Nieman. Cushing's syndrome Lancet review 2015 Aug 29;386(9996):913-27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1 PMID: 26004339
3. Maria Fleseriu, Michael Buchfelder, Justin S. Cetas, Pouneh K. Fazeli, Susana M. Mallea-Gil, Mark Gurnell, Ann McCormack, Maria M. Pineyro, Luis V Syro, Nicholas A. Tritos and Hani J. Marcus. Pituitary community guidance: Pituitary disease management and management during the COVID-19 pandemic patient care recommendations—an international perspective Pituitary. 2020 doi: 10.1007/s11102-020-01059-7 PMCID: PMC7300368 PMID: 32556793
4. V. Guarnotta, R. Ferrigno, M. Martino, M. Barbot, AM Isidori, C. Scaroni, A. Ferrante, G. Arnaldi, R. Pivonello, C. Giordano. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. Rev. Metab. Disorder. (2020). 10.1007/s11154-020-09598-x. : PMC7538187 PMID: 33025384
5. V. Hasenmajer, E. Sbardella, F. Sciarra, M. Minnetti, AM Isidori, MA Venneri, Immune System in Cushing's Syndrome. Trends Endocrinol. Metab. (2020). 10.1016/j.tem.2020.04.004.
6. ZE Belaya, LY Rozhinskaya, NV Dragunova, et al. Metabolic complications of endogenous Cushing's: patient selection for screening. Obesity Metab. (2013). 10.14341/2071-8713-5068.
7. P. Kakodkar, N. Kaka, M. Baig, A comprehensive literature review on the clinical presentation and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). Cureus (2020). 10.7759/cureus.7560.
8. R. Pivonello, R. Ferrigno, AM Isidori, BMK Biller, AB Grossman, A. Colao, COVID-19 and Cushing's syndrome: recommendations for a special population with endogenous glucocorticoid excess. Lancet Diabetes Endocrinol. (2020). 10.1016/S2213-8587(20)30215-1.
9. J. Newell-Price, LK Nieman, M. Reincke, A. Tabarin, Endocrinology in the time of COVID-19: management of Cushing's syndrome. Euro. J. Endocrinol. (2020). 10.1530/EJE-20-0352. PMCID: PMC7938010 PMID: 32380475
10. RESCUE in Hospitalized COVID-19 Patients Collaborative Group Dexamethasone—Preliminary Report. N Engl J Med (2020). 10.1056/NEJMoa2021436.
11. World Health Organization (2020): Corticosteroids for COVID-19: a life guide. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125> . Accessed September 2, 2020.
12. F. Beretta, F. Dassie, M. Parolin, F. Boscari, M. Barbot, L. Busetto, R. Mioni, E. De Carlo, C. Scaroni, F. Fallo, et al. Cushing's disease and practical considerations for the treatment of COVID-19: a case report. Front. endocrinol. (2020). 10.3389/fendo.2020.00554.
13. AL Serban, E. Ferrante, G. Carosi, R. Indirli, M. Arosio, G. Mantovani, COVID-19 in Cushing's disease: a single tertiary center experience in Lombardy. J. Endocrinol. Investigate. (2020). 10.1007/p40618-020-01419-x.
14. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM.

- Diagnosing Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008. 93 1526–1540. (10.1210/jc.2008-0125)
15. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A. & Endocrine Society. Treatment of Cushing's syndrome: The Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015. 100 2807–2831. (10.1210/jc.2015-1818)
16. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines, in collaboration with the European Network for Adrenal Tumor Research. *European Journal of Endocrinology* 2016. 175 G1–G34. (10.1530/EJE-16-0467)
17. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational view. *European Journal of Endocrinology* 2020. 182 R29–R58. (10.1530/EJE-19-0877)
18. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev*. 2015;36:385–486. doi: 10.1210/er.2013-1048.
19. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan. *China JAMA*. 2020;323:1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
20. Patel ZM, Fernandez-Miranda J, Hwang PH, Nayak JM, Dodd RL, Sajjadi H, Jackler RK. Precautions for endoscopic transnasal augmentation for the COVID-19 head system. *Neurosurgery* 2020. In press. (10.1093/neuros/nyaa125)
21. Gordon RJ, Lombard FW. Perioperative venous thromboembolism: a review. *Anesth Analg*. 2017;125:403–412. doi: 10.1213/ANE.0000000000002183.
22. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med*. 2020;76:97–99. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.043.
23. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, Kenn W, Hahner S, Allolio B, Flentje M. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 2009;115:2816–2823. doi: 10.1002/cncr.24331.
24. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwekkeboom DJ, Zaknun JJ. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:800–816. doi: 10.1007/s00259-012-2330-6.
25. Castinetti F, Brue T, Ragnarsson O. Radiotherapy as a tool for the treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:D9–D18. doi: 10.1530/EJE-19-0092.
26. Daniel E, Newell-Price JD. Therapy of endocrine disease: steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:R263–R280. doi: 10.1530/EJE-14-1014.
27. Li J, Fan JG. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8:13–17.
28. Creemers SG, Feelders RA, de Jong FH, Franssen GJH, de Rijke YB, van Koetsveld PM, Hofland LJ. Osilodrostat is a potential novel Steroidogenesis inhibitor for the treatment of Cushing syndrome: an in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3437–3449. doi: 10.1210/jc.2019-00217.
29. Preda V, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the Management of Hypercortisolemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:137–143. doi: 10.1530/EJE-12-0274.
30. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C; SEISMIC study investigators. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2039–2049. doi: 10.1210/jc.2011-3350.

31. Manetti L, Deutschbein T, Schopohl J, Yuen KCJ, Roughton M, Kriemler-Krahn U, Tauchmanova L, Maamari R, Giordano C. Long-term safety and efficacy of subcutaneous Pasireotide in patients with Cushing's disease: interim results from a long-term real-world evidence study. *Pituitary*. 2019;22:542–551. doi: 10.1007/s11102-019-00984-6.
32. Guarnotta V, Pizzolanti G, Ciresi A, Giordano C. Insulin sensitivity and secretion and adipokine profile in patients with Cushing's disease treated with pasireotide. *J Endocrinol Investig*. 2018;41:1137–1147. doi: 10.1007/s40618-018-0839-7.
33. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19 patients. *New England Journal of Medicine* 2020. 382 1653–1659. (10.1056/NEJMSr2005760)
34. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: cutting-edge technology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4 :611–629. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
35. Hasenmajer V, Sbardella E, Sciarra F, Minnetti M, Isidori AM, Venneri AM (2020) Immune system in Cushing's Syndrome. *Trends Endocrinol Metab*.
36. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tan D (2020) Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020. *Clin Infect Dis*.
37. Tufan A, Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, Hyperinflammation and repurposing Antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci*. 2020;50:620–632. doi: 10.3906/sag-2004-168.
38. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, Song S, Ma Z, Mo P, Zhang Y. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221:1762–1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
39. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37:35–40. doi: 10.1016/j.coph.2017.08.006.
40. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger MJ. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–879. doi: 10.1038/nm1267.
41. Jia X, Yin C, Lu S, Chen Y, Liu Q, Bai J, Lu Y (2020) Two things about COVID-19 might need attention. *Preprints*. 2020020315.
42. Bourgeois C, Gorwood J, Barrail-Tran A, Lagathu C, Capeau J, Desjardins D, Le Grand R, Damouche A, Béréziat V, Lambotte O. Specific biological features of adipose tissue, and their impact on HIV persistence. *Front Microbiol*. 2019;10:2837. doi: 10.3389/fmicb.2019.02837.
43. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*. 2013;13:435–444. doi: 10.1007/s11892-013-0375-y.
44. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin N Am*. 2007;21:617–638. doi: 10.1016/j.idc.2007.07.003.
45. Isidori AM, Minnetti M, Sbardella E, Graziadio C, Grossman AB. Mechanisms in endocrinology: the spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:R101–R113. doi: 10.1530/EJE-15-0308.
46. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47:193–199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
47. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, Boehm B, Amiel S, Holt RI, Skyler JS, DeVries JH, Renard E, Eckel RH, Zimmet P, Alberti KG, Vidal J, Gelloneze B, Chan JC, Ji L, Ludwig B. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:546–550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
48. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108125. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125.

49. Connors J, Levy J (2020) Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*
50. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95:834–847. doi: 10.1002/ajh.25829.
51. Zilio M, Mazzai L, Sartori MT, Barbot M, Ceccato F, Daidone V, Casonato A, Saggiorato G, Noventa F, Tremantino L, Prandoni P, Boscaro M, Arnaldi G, Scaroni C. A venous thromboembolism risk assessment model for patients with Cushing’s syndrome. *Endocrine*. 2016;52:322–332. doi: 10.1007/s12020-015-0665-z.
52. 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. doi: 10.1111/jth.14768.
53. Minetto MA, Caresio C, Salvi M, D’Angelo V, Gorji NE, Molinari F, Arnaldi G, Kesari S, Arvat E. Ultrasound-based detection of glucocorticoid-induced impairments of muscle mass and structure in Cushing’s disease. *J Endocrinol Investig*. 2019;42:757–768. doi: 10.1007/s40618-018-0979-9.
54. Blanco C, Marazuela M, Flores J, Alvarez J. Severe respiratory failure secondary to Cushing’s myopathy. *J Endocrinol Investig*. 2001;24:618–621. doi: 10.1007/BF03343903.
55. Schiffrin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb C. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;6:hpaa057.
56. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111:2605–2610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
57. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, Liu YM, Zhao YC, Huang X, Lin L, Xia M, Chen MM, Cheng X, Zhang X, Guo D, Peng Y, Ji YX, Chen J, She ZG, Wang Y, Xu Q, Tan R, Wang H, Lin J, Luo P, Fu S, Cai H, Ye P, Xiao B, Mao W, Liu L, Yan Y, Liu M, Chen M, Zhang XJ, Wang X, Touyz RM, Xia J, Zhang BH, Huang X, Yuan Y, Rohit L, Liu PP, Li H. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126:1671–1681. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
58. ESH Statement on COVID-19. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin-Angiotensin System (RAS) blockers and COVID-19. April 15th 2020.



Bölüm 30

COVID-19 ve Endokrinolojik Acillere Genel Bakış

Şeyma AKKUŞ¹

Gizem GİZLİ²

GİRİŞ

Endokrinolojik acil hastalıkların birçoğu spesifik olmayan belirti ve semptomlara sahiptir. Endokrinolojik aciller sıklıkla eşzamanlı başka bir hastalık tarafından tetiklenir ve teşhisi zorlaştırır. Bazı semptomlar klasik endokrin bozukluklara özgü olsa da bulantı, kusma ve ishal gibi semptomlar o kadar geneldir ki tanı başlangıçta belirsizdir. Hipofiz yetmezliği, adrenal kriz, miksödem koması, tiroid fırtınası, akut hiperkalsemi ve hipokalsemi, hiperglisemik acil durumlar (diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperozmolar durum) ve akut hipoglisemi, belirti ve semptomları tanımlamanın yanı sıra bunların teşhis ve tedavisinde özellikle acil hekimleri sorumludur. Endokrin acil durumlarının erken teşhisi ve hızlı tedavisi esastır ancak objektif tanı araçlarının eksikliği nedeniyle zorlu olmaya devam etmektedir.

COVID-19 enfeksiyonu sırasında meydana gelen endokrin acil durumlar ölümcül olabilir. Virüse bağlı bazı endokrin bozukluklara ek olarak, Graves hastalığı, diyabet ve adrenal yetmezlik gibi önceden var olan çeşitli endokrinopatiler enfeksiyon sırasında akut olarak kötüleşebilir.

SARS CoV-2 ile endokrin sistem arasındaki etkileşim birden fazla düzeyde gerçekleşmektedir. Koronavirüslerin konak hücreye giriş yolu olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörü, testis, endokrin pankreas, tiroid ve adrenal ve hipofiz bezleri dahil olmak üzere endokrin organlarda yaygın olarak eksprese edilir (1). ACE-2 reseptörleri çeşitli dokularda yaygın olarak bulunmakta

¹ Uzm. Dr. Şeyma AKKUŞ, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr.seymaakkus@gmail.com

² Dr. Öğr. Gizem GİZLİ, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, gizemgizli@hotmail.com

etmektedirler (34). Aile taraması nedeniyle COVID-19 testi pozitif gelen asemptomatik hastaların rutin replasman dozlarını artırmalarına gerek görülmemiştir (34). Adrenal krizleri önlemek için eğitim (hastalık günü kuralları, sosyal mesafe), ekipman (glukokortikoid preparatları, acil steroid enjeksiyon kiti) ve güçlendirme (steroid acil durum kartı, COVID-19 kılavuzları) ihtiyacı vurgulanmaktadır (34). COVID-19’da glukokortikoid stres rejimlerinin uyarlanmasına ilişkin mevcut kanıtlar hala zayıftır ve standart protokol belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Genel popülasyonun aksine, AY hastalarında hastaneye yatış eşiği adrenal kriz riskleri göz önünde bulundurularak semptomların kötüleşmemesi için düşük tutulmalıdır. Hidrasyon ve elektrolit dengesi yakından izlenmelidir. Klinik durum izin verir vermez, istenmeyen zararlı etkilerden kaçınmak için steroid infüzyonu uygun şekilde azaltılmalıdır (32).

Pandemi ile mücadelede önemli olan aşılar enjeksiyon bölgesinde ağrı, yorgunluk, baş ağrısı, kas ağrıları, eklem ağrıları, titreme ve ateşe yol açabilir. Bu durum AY hastalarında artan glukokortikoid replasman ihtiyacının erken göstergesi olabilir. Bu aşılardan uygulanmasını takiben gelişen primer veya sekonder adrenal yetmezliğin rutin yönetimi hakkında bilgi yoktur ve glukokortikoidlerin aşıya verilen bağışıklık tepkisi üzerindeki potansiyel etkisini henüz bilinmemektedir (35).

SONUÇ

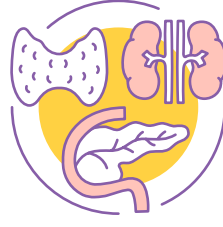
COVID-19 pandemisi yaygın endokrin bozukluklarının yönetimi için bir zorluk teşkil etmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olmaktan korunmak ve COVID-19 enfeksiyonunun komplikasyonlarını önlemek için mevcut endokrin hastalıklarının en iyi şekilde yönetilmesi gerekir. Reçeteli ilaçlara devam etmek ve doktorlarla düzenli iletişim halinde olmak önemlidir. Ek olarak, dünya çapındaki doktorlar sanal klinikler ve çeşitli sosyal platformlar kullanarak hastaları hastalık günü kılavuzları hakkında eğitmeli ve böylece devam eden pandemi sırasında gereksiz hastane ziyaretleri azaltılmalıdır (36).

KAYNAKLAR

1. Abdel-Moneim A, Hosni A. Insights into the possible impact of COVID-19 on the endocrine system. Arch Physiol Biochem. 2021 Mar 3:1-9. doi: 10.1080/13813455.2021.1890131. Epub ahead of print. PMID: 33653188.
2. Garg MK, Gopalakrishnan M, Yadav P, Misra S. Endocrine Involvement in COVID-19: Mechanisms, Clinical Features, and Implications for Care. Indian J Endocrinol Metab. 2020 Sep-Oct;24(5):381-386. doi: 10.4103/ijem.IJEM_440_20. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33489841; PMCID: PMC7810055.
3. Richardson S, S. Hirsch J, Narasimhan M, M. Crawford J, McGinn T, W. Davidson K, et al; and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics, Comorbidities,

- and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 Apr 22;323(20):2052–9.
4. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 May 9;1932296820924469.
 5. KORKMAZ, Hakan. “COVID-19 ve Diabetes Mellitus Yönetimi.” *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1: 171-175.
 6. Mencütekin, Y. K., & Gençtürk, N. (2021). COVID-19’lu diabetic hastanın bakımı. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 3(1), 105-110.
 7. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need beter care. *Metabolism*. 2020;107:1-2.
 8. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020;10(1):14790.
 9. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia* 2020; 63:1440–52.
 10. Tan H, Wang C, Yu Y. H1N1 influenza: the trigger of diabetic ketoacidosis in a young woman with ketosisprone diabetes. *Am J Med Sci* 2012; 343(2): 180-183. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182376cc4.
 11. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2009;47(3):193-199.
 12. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(6):297-298.
 13. Fountain J, Lappin S. Physiology, renin angiotensin system. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020.
 14. SÖNMEZ, Alper. 3.2. HİPERGLİSEMİK ACİLLER. TC Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1151 ISBN: 978-975-590-744-4, 16.
 15. Goldman L, Schafer A. Hipoglisemi/ Pankreatik Adacık Hücre Bozuklukları. In: Serhat ÜNAL, ed. Goldman’s Cecil Medicine. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri, 2015:1499-1504
 16. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Miki Matbacılık San ve Tic Ltd Şti Ankara 2019;12:137-140
 17. AZAL, ÖMER, et al. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2018. 2018.
 18. ETÇİOĞLU, Erkut; AYDIN, Abdülkadir. Ketoasidoz Tablosuyla Prezente Olan Yeni Tanı Diabetes Mellitus ve COVID-19 Birlikteliği: Olgu Sunumu. *Abant Tıp Dergisi*, 10.2: 290-294.
 19. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Nov 25:1–13. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z. Epub ahead of print. PMID: 33241508; PMCID: PMC7688298.
 20. Şandru F, Carsote M, Petca RC, Gheorghisan-Galateanu AA, Petca A, Valea A, Dumitraşcu MC. COVID-19-related thyroid conditions (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Jul;22(1):756. doi: 10.3892/etm.2021.10188. Epub 2021 May 13. PMID: 34035853; PMCID: PMC8135141.
 21. Recurrent Graves’ disease post SARS-CoV-2 infection Annalisa Montebello
 22. Pastor S, Molina Á Sr, De Celis E. Thyrotoxic Crisis and COVID-19 Infection: An Extraordinary Case and Literature Review. *Cureus*. 2020 Nov 2;12(11):e11305. doi: 10.7759/cureus.11305. PMID: 33282582; PMCID: PMC7714732.
 23. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020 Oct;81(5):507-510. doi: 10.1016/j.ando.2020.09.001. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32950466; PMCID: PMC7498405.
 24. Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020 Aug 25;13(8):e237336. doi: 10.1136/bcr-2020-237336. PMID: 32843467; PMCID: PMC7449350.
 25. Harris A, Al Mushref M. Graves’ Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *AACE Clin*

- Case Rep. 2021 Jan-Feb;7(1):14-16. doi: 10.1016/j.aace.2020.12.005. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33521256; PMCID: PMC7834282.
26. Dixit NM, Truong KP, Rabadia SV, Li D, Srivastava PK, Mosaferi T, Calfon Press MA, Donangelo I, Kelesidis T. Sudden Cardiac Arrest in a Patient With Myxedema Coma and COVID-19. *J Endocr Soc.* 2020 Aug 28;4(10):bvaa130. doi: 10.1210/jendso/bvaa130. PMID: 32984743; PMCID: PMC7499619.
 27. Almeida MQ, Mendonca BB. Adrenal insufficiency and glucocorticoid use during the COVID-19 pandemic. (2020). *Clinics*, 75.
 28. Machado IF, Menezes, IQ, Figueiredo SR, Coelho FMA, Terrabuio DR, Ramos DV, Almeida MQ. Primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal infarction in COVID-19: a case report. (2021). *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*.
 29. Carosi G, Morelli V, Del Sindaco G, Serban AL, Cremaschi A, Frigerio S. Adrenal insufficiency at the time of COVID-19: a retrospective study in patients referring to a tertiary center. (2021). *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 106(3), e1354-e1361.
 30. Siejka A, Barabutis N. Adrenal insufficiency in the COVID-19 era. (2021). *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 320(4), E784-E785.
 31. Heidarpour M, Vakhshoori M, Abbasi S, Shafie D, Rezaei N. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report. (2020). *Journal of medical case reports*, 14(1), 1-4.
 32. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? (2020). *Journal of Endocrinological Investigation*, 43, 1169-1170.
 33. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, Lenzi A. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. (2020). *Journal of endocrinological investigation*, 43(8), 1141-1147.
 34. Arlt W, Baldeweg S E, Pearce S H, Simpson H L. Endocrinology in the time of COVID-19: management of adrenal insufficiency. (2020). *European journal of endocrinology*, 183(1), G25-G32.
 35. Katznelson L, Gadelha M. Glucocorticoid use in patients with adrenal insufficiency following administration of the COVID-19 vaccine: a pituitary society statement. (2021). *Pituitary*, 24(2), 143-145.
 36. Pal R, Bhadada SK. Managing common endocrine disorders amid COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Sep-Oct;14(5):767-771. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.050. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32521463; PMCID: PMC7271862.



Bölüm 31

COVID-19 ve Endokrinolojide Kullanılan Ajanlar Nelere Dikkat Etmek Lazım?

Özlem ÇELİK AYDIN¹

GİRİŞ

COVID-19 enfeksiyonu sırasında hastalarda sıklıkla komorbid hastalık olarak endokrinolojik hastalıklar görülmektedir ve bu sebeple çoklu ilaç kullanımları gerçekleşmektedir. Bu konudaki literatür bilgisi her geçen gün artmaktadır. Endokrinolojik hastalığı olan COVID-19 hastalarının tedavilerinde düzenlemeler güncel literatür bilgileri eşliğinde düzenlenmelidir. Bu derlemede başlıca endokrinolojik hastalıkların tedavilerinde kullanılan ilaçlara yönelik hastaların tedavisinde önemli olabilecek hususlar özetlenmektedir.

ANTİTİROİD İLAÇLAR VE TİROİD SİSTEM HASTALIKLARI

Antitiroid ilaç alan hastaların % 0,2-0,5'i özellikle tedavinin ilk aylarında nötropeni (nötrofil sayısı $< 1,0 \times 10^9/L$) veya agranülositoz (nötrofil sayısı $< 0,5 \times 10^9/L$) gelişme riski altındadır [1]. Nötropeni semptomları COVID-19 semptomları ile benzerlik göstermektedir bu nedenle klinik olarak ayrımları zordur. COVID-19 hastalığından ölen hastaların %50'sinde birlikte var olan sekonder enfeksiyonlar mevcuttur. Nötropeni varlığının bu tür koenfeksiyon riskini artırması ve dolaşısıyla hastalık şiddetini artırması olasıdır. Nötropeni düşündüren semptomları olan hastalarda antitiroid ilaçların kesilip acil bir tam kan sayımı ölçümü yapılması gerekir [1].

Pandemi şartlarında sağlık kaynaklarının sınırlı olabilmesi nedeniyle nötropeni düşündüren semptomların başlangıcında tam kan sayımını kontrol etmek her zaman mümkün olmayabilir. Bu olağanüstü durumda hastaların antitiroid ilacı

¹ Uzm. Dr. Özlem ÇELİK AYDIN, Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Farmakoloji Bölümü ozlemclk_89@hotmail.com

SONUÇ

COVID-19 enfeksiyonu ile uzun süredir tüm dünya ile birlikte hekimlerin mücadelesi devam etmektedir. COVID-19 pandemisinin endokrinolojik hastalıklar ile yönetiminde önemli olabilecek antitiroid ilaçlar, D vitamini, antidiyabetikler, menapozal hormon tedavisi, hormonal kontraseptiflerle ilgili tedaviyi ilgilendiren noktalar, osteoporoz tedavisinin düzenlenmesi, adrenal yetmezlik ve hipofiz hastalıkları varlığında gündeme gelebilecek konular özetlenmiştir. Bu konuda yapılacak çalışmalar ışığında yeni güncellemelerle birlikte daha iyi bir COVID-19 yönetiminin sağlanması umulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Boelaert, K., et al., *Management of hyperthyroidism and hypothyroidism*. Endocrinology, 2020. **183**: p. G33-G9.
2. Mohan, M., J.J. Cherian, and A. Sharma, *Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19*. PLoS Pathog, 2020. **16**(9): p. e1008874.
3. Martineau, A.R., et al., *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data*. bmj, 2017. **356**.
4. Liu, G., T. Hong, and J. Yang, *A Single Large Dose of Vitamin D Could be Used as a Means of Coronavirus Disease 2019 Prevention and Treatment*. Drug Des Devel Ther, 2020. **14**: p. 3429-3434.
5. Crouse, A.B., et al., *Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes*. Frontiers in Endocrinology, 2021. **11**: p. 1081.
6. Sulu, C. and P. Kadioğlu, *Dealing with COVID-19: Through Endocrinologist's Eyes*. Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism, 2020. **24**(4).
7. Bornstein, S.R., et al., *Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020. **8**(6): p. 546-550.
8. Yu, E.W., et al., *Osteoporosis management in the era of Covid-19*. Journal of Bone and Mineral Research, 2020. **35**(6): p. 1009-1013.
9. Ramírez, I., et al., *Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia*. Maturitas, 2020. **137**: p. 57-62.