

UZAMIS COVID



TOBB ETÜ
Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

10.yıl

Tıp



TOBB ETÜ Yayınları

Uzamiş COVID

Editörler

Prof. Dr. Nejat Akar

Prof. Dr. Zeynep Üstünyurt Konuk



TOBB ETÜ | Tıp
Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi



TOBB ETÜ Yayınları

COVID-19 enfeksiyonundan yitirdiğimiz meslektaşlarımız anısına...

Uzamiş COVID

Editörler

Prof. Dr. Nejat Akar

Prof. Dr. Zeynep Üstünyurt Konuk



TOBB ETÜ | Tıp
Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi



TOBB ETÜ Yayınları

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ: UZAMIŞ COVID”	1
UZAMIŞ COVID: BUZDAĞININ GÖRÜNMEYEN KISMI	3
Prof. Dr. Füsun Öner EYÜBOĞLU	
ÇOCUKLARDA UZAMIŞ COVID	15
Uzm. Dr. Şahika BAYSUN	
COVID-19 VE İNSAN GENETİĞİ	23
Dr. Öğr. Üyesi Parisa SHARAFI	
COVID-19 TANI YÖNTEMLERİ	35
Dr. Öğr. Üyesi N. Yasemin ARDIÇOĞLU AKIŞIN	
COVID-19 VE ETİK	45
Doç. Dr. Perihan Elif EKMEKÇİ	
YENİ KORONAVİRÜS HASTALIĞININ HATIRLATTIĞI BİR GEREKSİNİM: İNFODEMİ YÖNETİMİ	57
Prof. Dr. Dilek ASLAN	
COVID-19’LU HASTADA AKUT DÖNEMDE VE POST COVID DÖNEMDE REHABİLİTASYON YAKLAŞIMLARI	65
Prof. Dr. Belma Füsun KÖSEOĞLU	
ORTOPEDİST GÖZÜYLE UZAMIŞ COVID	79
Dr. Öğr. Üyesi Sancar BAKIRCIOĞLU	
PANDEMİNİN VE COVID-19’UN NÖROLOJİK ETKİLERİ	85
Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan TAŞKIRAN SAĞ	
PANDEMİNİN VE COVID-19 HASTALIĞININ PSİKİYATRİK ETKİLERİ	95
Dr. Öğr. Üyesi Gamze GÜRÇAN	
COVID-19 ve PARAZİTER HASTALIKLAR	103
Doç. Dr. Filiz DEMİREL, Prof. Dr. Ayşegül TAYLAN ÖZKAN	
COVID-19 VE AŞILAMADA TARTIŞMALI KONULAR	113
Dr. Öğr. Üyesi Barış M. POYRAZ	
COVID-19 AŞILARININ KARDİOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI	119
Doç. Dr. Savaş ÇELEBİ	

UZAMIŞ COVID SEMPOZYUMU BİLDİRİ ÖZETLERİ	129
(9-10.Aralık.2022)	
COVID-19 ENFEKSİYONU VE KOROİDAL VASKÜLER İNDEKS ÜZERİNDEKİ ETKİSİ.....	131
Dilara ÖZKOYUNCU KOCABAŞ, Kemal ÖZÜLKEN	
ERGENLERDE KORONAVİRUS-19 FOBİSİNDE BİLİNÇLİ FARKINDALIĞIN ROLÜ: KESİTSEL BİR ÇALIŞMA	132
Rezzan AYDIN GÖRÜCÜ, Serçin TAŞAR	
COVID-19 İLİŞKİLİ AMSAN AÇISINDAN LİTERATÜR İNCELENMESİ	134
Handan Uzunçakmak UYANIK	
BİR METAANALİZ ÇALIŞMASI: TÜRKİYE'DE İLLERE GÖRE PEDIATRİK AŞI REDDİ SEBEPLERİ.....	136
Çağla İlgin KARABAY,Selin KARA, Yasemin ARDIÇOĞLU AKIŞIN, Nejat AKAR	
COVID-19 PANDEMİSİNDE KADINA YÖNELİK AİLE İÇİ ŞİDDET.....	138
Gözde TEKMEN, Gamze GÜRCAN	
TOBB ETÜ HASTANESİ'NDE ÇALIŞILAN SARS-COV-2 PCR VE ANTİKOR SONUÇLARININ İNCELENMESİ.....	140
Rohat ŞAKAR, Ebrar GÜLTEKİN, Parisa SHARAFI, J. Sedef GÖÇMEN, N. Yasemin ARDIÇOĞLU AKIŞIN	
VİTAMİN C, VİTAMİN D VE FARKLI ANTİBİYOTİK KULLANIMI SARS-COV-2 RT-PCR SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ	142
Ebrar GÜLTEKİN, Rohat ŞAKAR, N. Yasemin ARDIÇOĞLU AKIŞIN, J. Sedef GÖÇMEN, Parisa SHARAFI	
ASTİM ATAĞI MI? COVID-19 İLE TETİKLENEN ASTİM ATAĞI MI? ASTMATİK HASTADA COVID-19'UN PULMONER SEMPTOMALARI MI? OLGU SUNUMU	144
Elif Ecem PEHLİVANLI, Zekiye BAYDAR, Zafer ARSLAN	
MIS-C OLGU SUNUMU	146
Esmâ SAK, Zafer ARSLAN	
COVID-19 AŞISI SONRASI MİYOKARDİT OLGU SUNUMU	147
Berrak SOPACI, A. Savaş ÇELEBİ	
COVID-19 VE/VEYA GRUPTA STREPTOKOK ENFEKSİYONLARININ TROMBOSİT SAYISINA ETKİSİ
Selin KARA, Çağla İlgin KARABAY, Yasemin Ardıçoğlu AKIŞIN, Nejat AKAR, Mustafa TURA	

ÖNSÖZ

UZAMIŞ COVID

Yaklaşık üç yıl önce hayatımızdan bu yılları çalan bilinmeyen bir enfeksiyonla karşı karşıya kalmıştık. Resmi kayıtlara göre dünya çapında en az 6 milyon, Türkiye’de ise 100 bin insan kaybına neden olan bu enfeksiyon, bu süreç içinde bize yeni bilgiler kazandırırken, davranışlarımızda da değişim getirdi.

Zaman içinde COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin bir bölümünde sıra dışı-beklenmeyen farklı etkilerin ortaya çıkması ile bu durumun tanımlanması için “Uzamış Covid” terimi ortaya atıldı ve ilginçtir çok da çabuk benimsendi.

Biz de uzamış Covid-19 enfeksiyonunu gözden geçirmek istedik. TOBB ETÜ Tıp Fakültesi öğretim üyeleri gönüllü olarak bir araya gelip bu toplantıyı 9-10.Aralık.2023 günlerinde organize ettik. Bu toplantımızda aşılarda ilgili panelimizde uzun yıllar birlikte çalıştığımız Prof. Dr. Numan Numanoğlu hocamızın da katkılarını aldık.

Bu toplantımızın bir başka önemi de 16.Aralık.2012 günü fakültemizin kuruluşunun Resmî Gazetede o dönemin Başbakanı Recep Tayyip Erdoğan imzasını taşıdığı belgenin yayınlandığı tarihtir. Bu da bu günlerde fakültemizin 10 yılını tamamladığımızı gösteriyor. Gelecekte bu fakültenin önemli bilimsel araştırmalara imza atması en büyük dileğimiz.

Sempozyumu izleyenlerin geri bildirimleri, sempozyum konuşmalarının basılı hale gelmesinin, uzamış Covid’e farkındalığın artmasını sağlayacağını düşündük. Bu nedenle sempozyum konuşmacılarımızdan konuşma metinlerini talep ettik. Elinizdeki kitap böylece ortaya çıktı.

Biz başta bu başarılı sempozyumun ve sempozyum kitabının oluşmasını gerçekleştiren, katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine ve fakültemizin idari personeline teşekkürü borç biliriz.

Prof. Dr. Nejat Akar

Prof. Dr. Zeynep Üstünyurt Konuk

UZAMIŞ COVID:

BUZDAĞININ GÖRÜNMEYEN KISMI

Prof. Dr. Füsün Öner EYÜBOĞLU¹

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre COVID-19 pandemisinin başlangıcından günümüze kadar (Ocak 2023) dünyada 670 milyondan fazla kişinin SARS CoV-2 virüsü ile enfekte olduğu bilinmektedir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren kişilerde %80 oranında iyileşme sağlanırken, %10 oranında ağır hastalık nedeniyle ölümler gelişmekte, %20 oranında ise COVID-19 sonrası yakınmaların geç dönemde uzun süre devam ettiği bildirilmektedir (1,2).

COVID-19 enfeksiyonunda semptom ve klinik bulguların süresine göre hastalık evreleri ve tanımları aşağıda özetlenmiştir;(2,3,4)

- 0-4 hafta: Akut COVID-19
- 4-12 hafta: Sürmekte olan COVID-19
- >12 hafta: Uzamış COVID-19

Akut hastalık erkeklerde daha ağır seyrederken, uzamış COVID kadınlar da daha sık görülmektedir.(2)

UZAMIŞ COVID TANIMI

COVID-19 sonrası semptomların 12. haftadan uzun süre devam etmesi yada iyileştikten sonra yeni semptomların gelişip sürmesi durumu olarak tanımlanır. Başka bir patolojik durum ile açıklanamayan bu semptomlar süreç boyunca dalgalanmalar gösterebilir ya da zaman içinde nüks edebilir.(3,4,5)

Hastaların %50'den fazlasında devam eden semptomlar yaşam kalitesini düşürmekte, günlük aktivite ve işe dönüş süresini olumsuz yönde etkilemektedir. (WHO-A clinical definition of post COVID condition)(6)

1 Türk Toraks Derneği Solunum Sistemi Enfeksiyonları Çalışma Grubu Başkanı, Başkent Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD, Emekli Öğretim Üyesi, fusuneyuboglu@gmail.com

Kronik COVID Sendromu, Post-akut COVID-19 (PASC) literatürde Uzamış (Long) COVID ile ilgili kullanılan eş anlamlı tanımlar olarak yer almaktadır. (6)

Bugüne kadar Uzamış Covid ilişkili 50 üzerinde semptom bildirilmiştir. Bunların en sık görülenleri; yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, depresyon, kas ağrısı, mide barsak problemleri, baş ağrısı, beyin sisi, kafa karışıklığı, odaklanma güçlüğü, düşünceleri kelimelere dökmekte güçlük olarak sıralanmaktadır.(3,4,5,6)

Salgın süresince yapılan araştırmalarda 50 yaş üzerinde olmak, kadın cinsiyet, ağır COVID-19 geçirmiş olmak (5'den fazla semptom varlığı), obezite, diyabet, hipertansiyon, astım, depresyon varlığının uzamış COVID için predispozan faktörler olduğu saptanmıştır (*ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID,NICE,sign*). (3,4,5,6)

COVID-19 pandemisinde ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmalar da mevcuttur. Türk Toraks Derneği *TURCOVID* çalışmasında Göğüs Hastalıkları polikliniklerine başvuran 13 farklı merkezden toplam 504 COVID-19 tanılı hastanın akut hastalık sonrası 12 ay izlendiği bu çalışmada olguların %65'den fazlasında devam eden COVID-19 semptomları saptanmıştır. En sık bildirilen semptomlar nefes darlığı, psikiyatrik semptomlar, yorgunluk, halsizlik olarak saptanmıştır.(7)

Uzamış COVID gelişiminde kadın cinsiyet (1,3-5 kat fazla) ve ağır COVID-19 hastalığı geçirmek en önemli 2 risk faktörü olarak bildirilmektedir. *TURCOVID* çalışmasında da kadın cinsiyetin uzamış Covid için belirleyici bir risk faktörü olduğu saptanırken, hastalık şiddetiyle, uzamış semptom gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Uzamış COVID'de risk faktörlerini daha doğru belirlemek amacıyla geniş popülasyonda yapılacak prospektif tanımlayıcı çalışmaların planlanması gereklidir. (7,8)

Literatürde; yaş, obezite ve komorbid hastalıkların varlığı ile uzamış COVID arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları tarafından yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 40 (± 7.16) olan, %42.9'u kadın, toplam 1301 hastada %15.3 oranında en az 1 komorbid hastalık saptanmıştır. Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Astım Bronşiale Uzamış COVID semptomlarına en sık eşlik eden hastalıklar

olarak bildirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm COVID-19 olgularının %85,3'ü hafif - orta klinik, %14,7 ağır covid tanısıyla ile takip edilmiş ve bu olguların %19,8'inde uzamış COVID geliştiği saptanmıştır. En sık görülen uzamış COVID semptomları myalji, artralji, algı bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü ve halsizlik olarak belirlenmiştir.(9,10)

TURCOVID çalışmasında solunumsal semptom oranının yüksek olması örneklemin solunum semptomu nedeniyle göğüs hastalıkları polikliniklerine başvuran hastalardan oluşması ile açıklanabilir.

UZAMIŞ COVID FIZYOPATOLOJİSİ

COVID-19 sadece akciğerlerde değil çoklu organ tutulumu ile de seyredebilir. SARS CoV-2 virüsü organlarda bulunan Anjiotensin 2 (ACE2) reseptörlerine tutunarak hücre içine girer ve burada hızla çoğalarak yerleştiği organda ciddi hasar geliştirmektedir. Oluşan organ hasarı sonucunda inatçı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Uzamış COVID semptomlarının virusa karşı konakçıda gelişen otoimmün yanıt, immün disregulasyon ve nörotropizme bağlı geliyor olabileceği düşünülmektedir.(11)

Uzamış COVID'in sık geliştiği hayati organlarda olası fizyopatolojik mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir:

Akciğerler:

- a) Alveolde kronik enflamasyon sonucu salınan proinflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) sürekli üretimine neden olur.
- b) Endotel hasarı, fibrotik değişikliklerle sonuçlanan kolajen ve fibronektin biriktiren fibroblastların aktivasyonu tetiklenir.
- c) Endotel hasarı, kompleman aktivasyonu, trombosit aktivasyonu ve trombosit-lökosit etkileşimleri, proinflamatuvar sitokinlerin salınması, normal pıhtılaşma yollarının bozulması ve hipoksi, uzun süreli bir hiperinflamatuvar ve koagulasyon gelişmesine neden olarak tromboz riskini artırabilir. (6,11)

Kalp:

- a) Kardiyomiyositlerin kronik enflamasyonu miyozitle sonuçlanabilir.
- b) Afferent otonom sinir sisteminin işlev bozukluğu, postural ortostatik taşikardi sendromu gelişebilir.

- c) Uzun süreli inflamasyon ve hücresel hasar sonucu fibroblastların hücre dışı matris molekülleri ve kollajen salgılamasına neden olarak fibrozis ile sonuçlanabilir.
- d) Fibrotik değişiklikler sonucu kardiyak fibromiyoblastlarda bir artış eşlik eder, dezmozomal proteinlere verilen hasar hücreden hücreye yapışmanın azalmasına neden olur.(6,11)

Merkezi Sinir Sistemi:

- a) Uzun vadeli immunsupresyon sonucu nöronlara kronik olarak zarar veren glial hücreler aktive olur.
- b) Hiperinflamatuvar ve hiper pıhtılaşabilir durumlar, trombotik olay riskinde artışa yol açar.
- c) Kan-beyin bariyeri hasarı ve düzensizliği sonucunda kan türevli maddelerin ve lökositlerin beyin parankimine patolojik invazyonuna neden olur.
- d) Beyin sapındaki kronik inflamasyon otonomik disfonksiyona neden olabilir.
- e) Bilişsel bozukluğa yol açabilir.

Kronik yorgunluk

- a) Bir dizi merkezi, periferik ve psikolojik faktörler
- b) Beyindeki ve ayrıca nöromusküler kavşaklardaki kronik inflamasyon,
- c) İskelet kasında sarkolemma hasarı ve lif atrofisi ve hasarı gibi mekanizmalar kronik yorgunluk semptomundan sorumlu tutulabilir.(5,6,11)

UZAMIŞ COVID'E BAĞLI SIK GELİŞEN ORGAN KOMPLİKASYONLARI:

Kalp: Myokardiyal inflamasyon, serum troponininde yükseliş, aritmi, kronik taşikardi, tromboembolisme bağlı iskemik kalp hastalığı

Akciğer: Pulmoner fibrosis, organize pnömoni, bronşektazi, hava yolu tutulumu/küçük hava yolu hastalığı, tromboembolik olaylar, pulmoner hipertansiyon, solunum yetmezliği

Kronik dispne, göğüs ağrısı, kronik öksürük, pulmoner fibrosis

Pankreas: Pankreas hasarı, pankreatit

Karaciğer: AST ve ALT yükseklik, karaciğer hasarı

Böbrek: Akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği

Barsaklar: İnatçı ishal, kusma

Vasküler Sistem: İnflamasyon, vasküler duvar hasarı, koagülopati, mikro-anjiyopatiler, trombüsler

Dalak: T ve B lenfositlerde azalma, lenfoid folliküllerde atrofi

Beyin: sisli beyin, deiryum, yorgunluk, uyku bozuklukları, depresyon/anksiyete

Uzamış COVID'e bağlı sistemlerde sık görülen semptomlar Tablo-1 'de özetlenmiştir.(13-17)

UZAMIŞ COVID KLİNİK DEĞERLENDİRME

Uzamış COVID için özgün bir tanısal test yoktur. Uzun süren herhangi bir semptomla gelen hasta önce genel olarak değerlendirilir. Bu hastalarda en sık uygulanan testler:

- Tam kan, Biyokimya testleri
- Akciğer grafisi

Genelde rutin olarak her uzamış semptomu olan COVID hastasına uygulanmaktadır. Bugün geldiğimiz noktada, solunum sistemine ait uzamış COVID semptomu olmayan hastalarda rutin akciğer grafisi ile değerlendirmenin tanıda anlamlı yeri olmadığı kabul edilmektedir.

- Toraks Bilgisayarlı Tomografisi

Kronikleşmiş solunum semptomları varlığında (nefes darlığı,öksürük, göğüs ağrısı, egzersizde hipoksemi veya oksijen desatürasyonu) akciğer grafisinde lineer segmenter atelektaziler, fibrosis ile uyumlu görünümler saptandığı durumda ileri tetkik olarak Toraks Bilgisayarlı tomografisi (BT), toraks yüksek rezolusyonlu BT (YRBT) ile de akciğer parankimi değerlendirilebilir. Pulmoner tromboemboli düşünülen olgular Toraks BT anjiyografi ile değerlendirilebilir.

- Egzersiz tolerans testleri

Özellikle kronik yorgunluk, nefes darlığı ve hipoksemisi olan olgularda başvurulmalıdır. En sık başvuru olanlar 6 dakika yürüme testi ve otur-kalk testi

- Solunum fonksiyon testleri: Solunumsal semptomların (nefes darlığı, kronik öksürük) sadece hastanın beyanına dayanması subjektif olabileceği için yapılan çalışmalarda, solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri incelendiğinde; özellikle restriktif tip solunum fonksiyon kaybı (özellikle zorlu vital kapasite), difüzyon kapasitesinde azalma ve obstrüksiyon saptanmıştır

Bu verilerle hasta beyanının yanında, objektif olarak da solunumsal etkilenenmenin sıklıkla devam ettiği gösterilmiştir.

ESCMID rehberinde, Egzersizde hipoksemi veya oksijen desatürasyonu, nefes darlığı, kuru öksürükde artış, retrosternal ağrı, göğüs ağrısı semptomları 12 haftayı geçiyorsa Kardiyoloji ve Göğüs Hastalıkları konsültasyonları yapılmalı ve gerekli testler (egzersiz tolerans testleri, SFT, difüzyon testi, kan gazı analizi, Toraks YRBT, EKG, Ekokardiyografi, Toraks BT anjiyografisi) planlanması önerilmektedir. (5,6,12,13)

UZAMIŞ COVID AKCİĞER SEMPTOMLARI OLAN HASTALARDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Kişisel önlemler

Kronik dispne nedeniyle başvuran hastada kişisel akciğer koruyucu önlemleri önemlidir. Sigaranın bırakılması, hava kirliliği olan ortamlardan uzak durmak, aşırı sıcak ortamdaki kaçınmak, yoğun ve ağır egzersiz yapmamak önemli kişisel önlemler arasında gösterilmektedir.(4,6,13)

Pulmoner rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon ile ilgili veriler sınırlı ve çelişkili olmakla birlikte, rehabilitasyona alınan hastalarda egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, dispne ve yorgunluk algısı ve işe dönüş konusundaki kanıtlanmış etkinliği gösterilmiştir. Bu sebeple COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen hastaların ihtiyaçlarına yönelik hastane/merkez temelli veya ev temelli kapsamlı pulmoner rehabilitasyon modelleri uygulanmaktadır. Bu amaçla, tele-rehabilitasyon uygulamalarının da kullanıldığı bilinmektedir. Pulmoner Rehabilitasyon olarak nefes egzersizleri, göğüs ekspansiyonunu artıracak egzersizler ve optimal vücut pozisyonunun sağlanmasına yönelik egzersizler uygulanmaktadır. Bu

egzersizlerin gerçek etkileri ile ilgili çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalar konuyu aydınlatacaktır. (14-16)

Pulmoner Fibrozis gelişen olgularda

Hava yolu klirensi sağlanması, bronkodilatör tedavi desteği, modifiye rehabilitasyon (Stretching/germe egzersizleri, vücut rotasyonları, masaj vb) yöntemleri tedavide kullanılmaktadır.

İdiopatik pulmoner fibrosis tedavisinde kullanılan antifibrotik tedaviler fibrosis gelişen ağır COVID-19 hastalarında denenmiştir. Bu olgularda antifibrotik tedavinin sonuçları ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Antifibrotik tedavinin fibrozis gelişen uzamış COVID hastalarındaki etkisi araştırmaya açıktır.(14-20)

Uzamış COVID Akciğere yönelik umut vaad eden tedavi çalışmaları

- Montelukast
- Deupirfenidon
- Leronlimab
- Hiperbarik oksijen tedavisi

İle ilgili deneysel çalışmalar sürmektedir.(13,16,21)

Uzamış COVID Kardiyak patolojilerin tedavisi

● *Postural Ortostatik Taşikarsi Sendromu (POTS)*

Ayakta iken baş dönmesi ve çarpıntıda artış gelişir. Bu olgularda ayakta yada yatarken uzun süreli kan basıncı ve nabız takibi (3dk-10 dk) tanıda önemlidir. Tedavi amacıyla vasküler tonus artırıcı ilaçlar ve kalp hızını düşürücü tedaviler uygulanabilir.

● *Göğüs ağrısı/angina*

Uzamış COVID olgularında gelişen trombotik sürece bağlı olarak iskemik ataklar gelişebilmektedir. Bu olgularda beta bloker ve antiagregan tedaviler önerilir.

● *Kardiyak aritmiler*

Standart aritmi yaklaşımı uygulanması önerilmektedir.

● *Akut Koroner Sendrom*

Standart tedavi uygulanır.

- **Myokardit**

Gelişiminde immunmodulatör tedavi uygulanabilir.

Uzamış COVID ilişkili diğer sistemlere ait sorunlar diğer bölümlerde detaylı tartışılacaktır.(17-21,22)

Sonuç olarak:

COVID-19 geçiren vakalarda %10 oranında gelişen uzamış COVID dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu süreçte yapılan klinik çalışmalar hastalığın şiddeti ile uzamış COVID semptomlarının gelişimi arasında doğrusal bir ilişki olmadığını görüşünü desteklemektedir. Günümüzde uzamış COVID semptomlarının bazı durumlarda çok uzun süre farklı klinikler ile devam edebileceği kabul edilmektedir.

Uzamış COVID’i tanımak ve doğru yönetebilmek için; risk faktörlerinin bilinmesi, hastaların erken saptanması ve sorunlara multidisipliner olarak bütünsel değerlendirerek tedavinin planlanması önemlidir. Tedavi ve takipte entegre ve koordineli **multidisipliner rehabilitasyon** yaklaşımı yaşam kalitesi ve toplum sağlığına önemli katkı sunacaktır.

Kaynaklar

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. <https://covid19.who.int/>
3. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 - NICE, RCGP, and SIGN . (October 2022).
4. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102. Epub 2021 Dec 21.
5. National Institutes of Health (NIH). NIH launches new initiative to study “Long COVID.” <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/nih-launches-new-initiative-study-long-covid> (Accessed on February 26, 2021).
6. World Health Organization (WHO). WHO Global COVID-19 Clinical Platform Case Report Form (CRF) for Post COVID condition (Post COVID-19 CRF). [https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-\(crf\)-for-post-covid-conditions-\(post-covid-19-crf-\)](https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-(crf)-for-post-covid-conditions-(post-covid-19-crf-)) (Accessed on February 18, 2021)
7. Argun Baris S, Baydar Toprak O, Duru Cetinkaya P, Fakili F, Kokturk N, Kul S, et al. The predictors of long-COVID in the cohort of TurkishThoracic Society-TURCOVID multicenter registry: One year follow-up results *AsianPac J Trop Med* 2022; 15(9): 400-409.
8. Fakili F, Cetinkaya PD, Baydar O, Baris SA, Kokturk N, Kul S, et al. Post-discharge mortality in the first wave of COVID-19 in Turkey. *Asian Pac J Trop Med* 2022; 15(11): 479-484.
9. Sarıcaoğlu E, Çınar G, Azap A. AÜTF Uzamiş COVID analizi. Kongre özeti
10. Güner R, Kurtaran B, Eyüboğlu F et al. Post-covid-19 dönemi tanımlar, sorunlar ve İzleme multidisipliner yaklaşım. COVID-19 Akademi Raporları 4-25.
11. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management *BMJ* 2021; 374 :n1648 doi:10.1136/bmj.n1648
12. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B *Lancet.* 2021;397(10270):220. Epub 2021 Jan 8.

13. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021; PMID 33729425.
14. Greenhalgh T, Sivan M, Delaney B, Evans R, Milne R. Long covid—an update for primary care *BMJ* 2022; 378 :e072117 doi:10.1136/bmj-2022-072117
15. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, et al. Clinical outcomes among patients with 1-year survival following intensive care unit treatment for COVID-19. *JAMA* 2022; PMID 35072716
16. Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, Heightman M, Hillman TE, Jacob J, Jarvis HC, Lipman MCI, Naidu SB, Nair A, Porter JC, Tomlinson GS, Hurst JR, ARC Study Group Thorax. 2021;76(4):396. Epub 2020 Nov 10.
17. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *CMI* [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(22\)00092-1/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(22)00092-1/fulltext), <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.018>
18. Peter R S, Nieters A, KrÄusslich H, Brockmann S O, GÄppel S, Kindle G et al. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study *BMJ* 2022; 379 :e071050 doi:10.1136/bmj-2022-071050
19. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2021;27(4):328-37. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>
20. van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med* 2020;176:106272. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106272>
21. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study *BMJ* 2023; 380:e072529.
22. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, et al. COVID-19: Interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J* 2020;56(6):2002197. <https://doi.org/10.1183/13993003.02197-2020>

Tablo-1 Uzamış COVID Semptomları

İlgili Sistem	Semptomlar
Genel Semptomlar	Yorgunluk Ateş Vücut Ağrısı
Solunum Sistemi	Nefes darlığı İnatçı öksürük Göğüsde baskı,ağrı
Kardiyovasküler Sistem	Göğüsde sıkışma Göğüs ağrısı Çarpıntı
Nörolojik semptomlar	Kognitif bozukluklar Konsantrasyon güçlüğü Sisli beyin Hafızada zayıflama Baş ağrısı Uykusuzluk Periferik nöropati Baş dönmesi Deliryum (yaşlı) Hareket bozukluğu Görme bozuklukları
Psikolojik	Depresyon Anksiyete Post travmatik stress sendromu
GIS Semptomları	Abdominal ağrı Bulantı Kusma Diyare Kilo kaybı, iştahsızlık
Kas iskelet sistemi	Eklem ağrısı Kas ağrısı
Dermatolojik	Deri ve saç dökülmeleri
Kulak Burun Boğaz	Tinnitus Kulak ağrısı Boğaz ağrısı Baş dönmesi Tat ve koku kaybı Nasal konjesyon

ÇOCUKLARDA UZAMIŞ COVID

Uzm. Dr. Şahika BAYSUN¹

Pandemi sürecinde izlediğimiz kadarıyla çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatik veya hafif seyirli bir klinik tablo ile seyretmiştir. Çocuklar için hastaneye yatış oranı %2'nin altındayken mortalite oranı %0.03'ün altındaydı. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra SARS-CoV-2 geçiren çocuklarda iki uzun dönem komplikasyonu olabileceğini gördük. Bunlardan biri Multisistemik İnflamatuar Sendrom (MIS-C), diğeri ise Uzamış COVID (post-COVID sendromu/ SARS-CoV-2'nin post akut sekeli – PASC) olarak gözlemlenmiştir.

MIS-C, akut enfeksiyondan 2-6 hafta sonra gelişen nadir ancak hastaların büyük kısmında yoğun bakım desteği gerektiren bir durumdur. Etkilenen çocuklarda gastrointestinal sistem, cilt, müköz membran ve kardiyovasküler sistem tutulumu sıklıkla bildirilmiştir.

Uzamış COVID öncelikle ve daha çok yetişkinlerde tarif edilmiş, COVID'i takiben devamlılık gösteren semptomlarla giden bir durumdur. Tanıyı düşündüren semptomların süresi konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalarda akut enfeksiyonun üzerinden 4 hafta, bazılarında 8 veya 12 hafta geçtikten sonra hala semptomların devam ediyor olması tanım olarak kullanılmıştır. Şimdiye kadar 200'den fazla semptom bildirilmiş olup çoğu hastalığa özel olmayan ve toplumda sık görülen semptomlardır. Bu konuda yetişkinlere kıyasla çocuklara ve adolesanlara dair elimizde çok daha az veri vardır. Bu klinik durumun tanısal bir testi yoktur, bu nedenle hastalığın net bir tanımının olması önemlidir; ancak şimdiye kadar üzerinde fikir birliği oluşturulmuş bir tanım yoktur.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre Uzamış COVID olası veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olanlarda genellikle COVID-19 başlangıcından 3 ay sonra, en az 2 ay süren ve alternatif tanılarla açık-

1 TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Ankara, sahikeyucedeniz@yahoo.com

lanamayan semptomlardan oluşan bir durumdur. Sık görülen semptomlar yorgunluk-tükenmişlik (fatigue), solunum sıkıntısı, bilişsel fonksiyon bozukluğu olup bunlar genellikle günlük hayatı etkileyecek düzeydedir. Semptomlar akut enfeksiyonun iyileşmesinden sonra yeni başlangıçlı olabilir veya enfeksiyondan sonra süregidebilir. Semptomlar azalıp artabilir veya zamanla düzelebilir.

England's National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) tanımına göre ise Uzamış COVID 4 haftadan sonra devam eden semptomlar olarak tanımlanmıştır.

Çocuk ve gençler için üzerinde fikir birliği oluşturulmuş uluslararası bir tanımlama henüz yapılmamıştır. Delphi konsensus metodolojisi ile oluşturulan tanıma göre çocuklarda Uzamış COVID doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan, testten sonra en az 12 hafta süren ve alternatif bir tanı ile açıklanamayan bir veya daha fazla kalıcı fiziksel semptomu olan çocuklarda ve gençlerde görülen durumdur. Semptomlar günlük hayatı etkileyecek düzeydedir, zamanla artıp azalabilir veya düzelebilir.

COVID-19 prevalansı ülkeler arasında farklılıklar gösterdiği için çocuklarda Uzamış COVID sıklığının isabetli tahminini yapmak zordur. Buna ek olarak Uzamış COVID çalışmaları çoğunlukla objektif klinik bulgular yerine hasta veya ebeveynin beyanına dayanmaktadır. Ayrıca çalışmalara alınmış çocuk ve gençlerde geçirilmiş olduğu düşünülen SARS-CoV-2 enfeksiyonu tüm vakalarda test ile kanıtlanmış değildir. Bu faktörlerin prevalans tahminlerinde yanılgılara neden olabileceği düşünülmektedir.

2021 yılı içinde çocuklarla yapılmış 14 çalışmanın analizine göre çocuklarda COVID-19 prevalansı %4 ile %66 arasında değişmektedir. Prevalans çalışmalarındaki bu dikkat çekici farklılığın pek çok nedeni vardır. Çocuklarda Uzamış COVID için ortak, net bir tanımın olmayışı çalışmalara dahil edilme kriterlerini etkilemektedir. Çalışmaların örneklem büyüklük farklılığı, hastaların takip sürelerinin farklılığı, test ile geçirilen enfeksiyonun doğrulanması şeklindeki tanı kriterinin her çalışmada olmaması, objektif klinik parametrelerin kullanılmaması bu farklılığı açıklayabilecek nedenlerden bazılarıdır. Bu çalışmaların bir kısmında hastalarla yüzyüze görüşme yapılırken büyük bir kısmında uzamış semptomlar online, aplikasyon veya telefon görüşmeleri ile yapılan anketler aracılığıyla belirlenmiştir.

Çalışmaların bir kısmında SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmemiş kontrol grubu kullanılırken büyük kısmında kullanılmamıştır. Pandemi sürecinde okulların kapanması, çocukların sosyal ortamlarından koparılması, yakınlarının veya arkadaşlarının COVID'den etkilendiklerini hatta öldüklerini görmüş olmaları, ailelerinin pandemi yüzünden değişen yaşam koşulları gibi durumlar çocukların zihinsel ve duygusal durumlarını ciddi şekilde olumsuz etkilemiştir. Kontrol grubu olmaması durumunda pandemi ilişkili bu bulgularla Uzamış COVID'in psikosomatik bulgularını birbirinden ayırt etmek imkansızdır.

Prevalanstaki farklılığa neden olacak bir diğer faktör de vaka seçim taraflılığı olabilir. Çalışmaların büyük kısmı anket yolu ile yapıldığından semptomları devam edenlerin anketlere geri dönüş ve yanıt verme oranları yüksektir. Bu durum prevalansın olduğundan daha fazla görünmesine neden olabilir.

Bir diğer faktör de neredeyse tüm araştırmaların geniş bir yaş aralığını ele alması olabilir. Küçük çocuklarda ve adolesanlarda Uzamış COVID sıklığının ve özelliklerinin farklılık göstermesi muhtemeldir ve yaşa özel çalışmaların yapılması daha doğru prevalans değerlerine ulaşılmasını sağlayabilir. Tüm bunlara ek olarak çocuk ve adolesan yaş grubunda yapılan araştırma sayısı yetişkinlere göre oldukça azdır, bu da prevalans değerlerinin doğruluğunu etkileyebilir.

Çocuklarda Uzamış COVID ile ilgili ilk yayınlardan biri İsveç'ten Ludvigsson'un makalesidir. Bu vaka sunumunda yaş ortalaması 12 olan 4'ü kız 5 çocuk bildirilmiştir. Hepsinde COVID enfeksiyonundan 6-8 ay sonra devam eden semptomlar raporlanmıştır. Hastaların tamamında yorgunluk, dispne, çarpıntı, göğüs ağrısı; 4'ünde baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve miyalji bildirilmiştir. Yazar o zamana kadar yapılan yayınları taradığında yetişkinlerle ilgili 19 yayında benzer semptomların raporlandığını belirtmiştir.

İtalya'dan kesitsel bir çalışmada COVID geçirmiş 129 çocuğun ebeveyniyle görüşülmüş; %66'sında enfeksiyondan sonraki 60-120. günler arasında en az 1 semptom, %27'sinde 120 günden daha uzun süren en az 1 semptom görülmüştür. Şaşırtıcı olarak testi pozitif olan ancak hastalığı asemptomatik geçirenlerde de uzamış semptomlar olduğu bildirilmiştir.

İngiltere de yapılan *theVirus Watch* çalışmasında 174'ü COVID geçirmiş 4678 çocuk izlenmiştir. Bu çocukların aylık takiplerinde 4 haftadan sonra

uzamış semptom sıklığı COVID geçiren grupta %4.6, kontrol grubunda ise %1.7 olarak belirlenmiştir. Uzamış COVID tanımının daha net hale gelmesi ve çalışmalara uygun kontrol gruplarının dahil edilmesi ile birlikte prevalans tahminleri kademeli olarak aşağıya doğru revize edilmiştir. İngiltere Ulusal İstatistik Ofisi verilerine göre Nisan 2021’de 4-11 yaş arasındaki çocuklarda Uzamış COVID prevalansı %7.4, 11-16 yaş arasındaki çocuklarda %8.2 olarak bildirilirken Eylül 2021’de bu oranlar sırasıyla %3.3 ve %4.6 olarak revize edilmiştir.

Uzamış COVID’in patofizyolojisi ve altta yatan mekanizmaları hala net değildir. Uzamış semptomları olan hastalarda etkili olabilecek 4 mekanizma üzerinde durulmaktadır; virüsün yaptığı kronik doku hasarı, virüsün dokularda persistansı, immün sistem disregülasyonu ve bunu takip eden otoimmün mekanizmalar, ve kronik inflamasyon. Bu mekanizmalardan en çok üzerinde durulan kronik inflamatuvar yanıt ve artmış immün yanıtın dokular üzerinde yaptığı hasardır.

Uzamış COVID’in klinik bulgularının oldukça değişken semptomları, yoğunluğu ve süreleri vardır. Tek veya birden fazla semptom olabileceği gibi semptomlar geçici veya tekrarlayıcı olabilir. Semptomatik veya şiddetli enfeksiyon geçirenlerde de, asemptomatik veya hafif seyirli geçirenlerde de Uzamış COVID bulguları görülebilmektedir. En sık görülen semptomlar Tablo 1’de gösterilmiştir. Okul dönemi çocukları ve adolesanlarda nöropsikiyatrik bulgular daha sık görülürken infant ve okul öncesi çocuklarda respiratuvar bulgular daha ön planda görülmektedir. Literatürdeki çalışmalarda takip süresi uzadıkça semptomların görülme sıklığı da azalmaktadır. Zamanla azalan semptomlar arasında koku bozukluğunun genellikle uyku bozuklukları ve baş ağrısından daha hızlı düzeldiği belirtilmektedir. Bu durum viral enfeksiyonun direkt etkisinden çok psikolojik etkilere bağlı ortaya çıkıyor olabilir.

Tablo 1: Uzamış COVID Semptomları ve Prevalansı

Kardiyovasküler	Nörolojik/Nöropsikiyatrik
Göğüs ağrısı (%1-31)	Konsantrasyon bozukluğu (%2-81)
Çarpıntı (%4-18)	Uyku bozukluğu (%2-63)
Dermatolojik	Baş dönmesi (%3-20)
Deri döküntüsü (%2-52)	Huzursuzluk ve ruh halinde değişiklik (%5-25)
Gastrointestinal	Baş ağrısı (%3-80)
Epigastrik ağrı (%5-70)	Koku bozukluğu (%12-70)
Karın ağrısı (%1-76)	Tat bozukluğu (%20-70)
İshal (%2-23)	Respiratuar
Kusma (%2-24)	Öksürük (%1-30)
Genel	Dispne (%40-50)
Yorgunluk-bitkinlik (%3-87)	Boğaz ağrısı (%4-70)
Persistan ateş (%2-40)	Nazal konjesyon ve rinore (%1-12)
İştah veya kilo kaybı (%2-50)	
Miyalji veya artralji (%1-61)	

Behnood ve ark. tarafından yapılan meta analiz çalışmasında pandeminin başlangıcından Temmuz 2021'e kadar yapılmış, tümü çocuklarla ilgili, 8'i kontrollü 22 çalışma gözden geçirilmiştir. Uzamış semptomların çoğunun sıklığı SARS-CoV-2 pozitif vakalar ve kontrollerde benzer bulunmuştur. En sık görülen semptomlar enfeksiyon geçiren grupta yorgunluk (%39), baş ağrısı (%23), dispne (%23) iken kontrol grubunda yorgunluk (%24), baş ağrısı (%14.2) olarak belirlenmiştir. Birden fazla fiziksel semptom görülme sıklığı vaka grubunda daha fazla olmasına rağmen mental durum, kendini iyi hissetme, yorgunluk-tükenmişlik skorları açısından vaka ve kontrol grubunda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada dikkate değer olan bir bulgu da enfeksiyon geçirmiş olan ve enfeksiyon geçirmemiş kontrol grubundaki tüm çocukların %40'ının mutsuzluk, duygusal modda düşüklük, üzüntü ve endişe hissettiklerini bildirmeleridir. Bu da enfeksiyon durumundan bağımsız olarak pandemi etkisi olarak düşünülebilir.

5 kontrollü çalışmada bilişsel bozukluklar, baş ağrısı, koku kaybı, boğaz ağrısı ve göz ağrısı enfeksiyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak

daha yüksek bulunmuştur. Karın ağrısı, öksürük, kas ağrısı, uyku bozukluğu, baş dönmesi, dispne açısından ise iki grup arasında farklılık bulunmamıştır.

2022’de yayımlanmış Stephenson ve ark.’ın çalışması Temmuz 2021’den sonraki 1 yıllık sürede yapılan çocuklarla ilgili çalışmaların analizi şeklindedir. 4’ü kontrollü toplam 14 çalışma taranmıştır. En sık görülen bulgular önceki araştırma ile uyumlu olacak şekilde yorgunluk, baş ağrısı ve dispnedir. Uzamış semptom sıklığı da önceki meta analizde olduğu gibi enfeksiyon grubu ve kontrol grubunda benzerdir.

2022 yılında yapılmış 3 büyük İskandinav çalışması nüfus verileri hakkında bilgi vermektedir. Norveç’ten yapılan çalışma COVID-19 geçiren çocukların ilk 6 aya kadar birinci basamak sağlık hizmetleri kullanımında artış olduğunu göstermiştir. Danimarka’dan bildirilen bir diğer çalışma çocukların yaşına bağlı olarak %25-46’sında Uzamış COVID semptomlarının 1-5 ay içerisinde iyileşmediğini göstermiştir. Üçüncü çalışma yine Danimarka’dan yapılmış bir çalışmadır ve SARS-CoV-2 geçiren çocuklarda uzamış semptom sıklığının daha fazla olduğunu ve istirahat sürelerinin daha uzun olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmalara eleştirel şekilde yaklaşan yazılar da yayımlanmıştır. Bu çalışmalarda Uzamış COVID olarak düşünülen bulguların aslında akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile net bir bağlantısı olmayabileceği çünkü enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen çocuklar arasında semptomların çeşitliliğini ve prevalansını benzer bulan başka nüfus çalışmalarının da olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bu bilgiler ışığında; yaş gruplarının ve semptomların ayrı ayrı ele alındığı, daha geniş vaka ve kontrol grubu içeren çalışmaların gerekliliği üzerinde durmuşlardır.

Sonuç olarak, çocuklarda Uzamış COVID klinik bir problem olmakla birlikte vakaların çoğunda prognozu iyidir. SARS-CoV-2 pediatrik popülasyonda genel olarak hafif bir enfeksiyon olmaya devam ettiğinden Uzamış COVID prevalansı çocuklara yönelik aşı ile ilgili politika ve ebeveyn kararında risk-fayda denkleminde de kritik bir faktör olabilir.

Kaynaklar

- Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, Motta M, Skenderaj K, Grandinetti R, Bergomi A, Antodaro F, Zona S, Esposito S. Long COVID in children and adolescents. *Life* 2022; 12: 285
- Stephenson T, Shafran R, Ladhani SN. Long COVID in children and adolescents. *Current Opinion* 2022; 35: 461-467
- Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, Natalia Rojas, Emma Dalrymple, Snehal Pinto Pereira, Manas Soni, Marian Knight, Emily Y Cheung, Isobel Heyman, CLoCk Consortium, Roz Shafran. Long COVID (post COVID-19 condition) in children : a modified Delphi process. *Arc Dis Child* 2022; 107:674-680
- Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents?. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2021; 40: 482-487
- Ludvigsson, J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021, 110, 914–921.
- Buonsenso, D.; Munblit, D.; De Rose, C.; Sinatti, D.; Ricchiuto, A.; Carfi, A.; Valentini, Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021, 110, 2208–2211.
- Miller, F.; Nguyen, V.; Navaratnam, A.M.; Shrotri, M.; Kovar, J.; Hayward, A.C.; Fragaszy, E.; Aldridge, R.W.; Hardelid, P. Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: Evidence from a household cohort study in England and Wales. *medRxiv* 2021.
- Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022;84(2):158-170.
- Magnusson K, Skyrud K D, Suren P, Greve-Isdahl M, StÅ,rdal K, Kristoffersen D T et al. Healthcare use in 700 000 children and adolescents for six months after covid-19: before and after register based cohort study *BMJ* 2022; 376
- Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022 Apr;181(4):1597-1607.
- Kikkenborg Berg S, Palm P, Nygaard U, Bundgaard H, Petersen MNS, Rosenkilde S, Thorsted AB, Ersbøll AK, Thygesen LC, Nielsen SD, Vinggaard Christensen A. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 Sep;6(9):614-623.

- Rytter MJH. Difficult questions about long COVID in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Sep;6(9):595-597
- Marchetti F, Cozzi G. Are we mislabelling long covid in children and adolescents? *BMJ*. 2022 Mar 18;376:o705
- Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. Long covid in children and adolescents. *BMJ*. 2022;376:o143.
- Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert J, Kirsten C, Kahre E, Haag L, Schumm L, Czyborra P, Berner R, Armann JP. Comparison of mental health outcomes in seropositive and seronegative adolescents during the COVID19 pandemic. *Sci Rep*. 2022 Feb 10;12(1):2246.

COVID-19 VE İNSAN GENETİĞİ

Dr. Öğr. Üyesi Parisa SHARAFI¹

SARS-COV-2 salgını, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Corona Virus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmış olup daha sonrasında 12 Ocak 2020 tarihinde, 2019-yeni Koronavirüs (2019-nCoV) olarak yeniden adlandırılmıştır. COVID-19 hızla birçok ülkeye yayıldıktan sonra 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından resmen pandemi olarak ilan edilmiştir. Şu ana kadar tüm dünyadaki toplam vaka sayısı yaklaşık 650 milyon, vefat eden hasta sayısı ise 7 milyondur.

SARS-COV 2'NİN GENETİK YAPISI

Koronavirüsler, insanlar dahil olmak üzere pek çok canlıyı enfekte edebilen virüs ailesidir. Bu ailede bulunan pek çok virüs yaklaşık olarak 50 yıldır bilinmektedir. Örneğin bu grubun öncüsü olan mürin Koronavirüsü yani JHM, 1947 yılında rapor edilmiştir. İnsan Koronavirüsleri ise 1960'lı yılların ortalarında tespit edilmiştir. İnsanları enfekte eden 7 farklı Koronavirüs bulunmaktadır. Bu virüslerin isimleri aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu virüsler insanlarda solunum yolu enfeksiyonuna neden olur (1).

Virüs	Cins
İnsan CoV-220E	<i>AlfaKoronavirüs</i>
İnsan CoV-NL63	<i>AlfaKoronavirüs</i>
İnsan CoV-HKU1	<i>BetaKoronavirüs</i>
İnsan CoV-OC43	<i>BetaKoronavirüs</i>
SARS-CoV	<i>BetaKoronavirüs</i>
MERS-CoV Beta	<i>BetaKoronavirüs</i>
SARS-CoV-2 veya 2019-Yeni Koronavirüs (2019-nCoV)	<i>BetaKoronavirüs</i>

1 TOBB ETÜ Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ANKARA, psharafi@etu.edu.tr

“Corona” terimi Latince taç anlamına gelmekte olup, virüs adını formunda bulunan taç benzeri yapılardan almaktadır. Bu virüslerin replikasyonu solunum ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşir. Koronavirüs ailesi, tek zincirli, pozitif polariteli, segmentsiz, zarflı pleomorfik RNA virüsleridir. Koronavirüsler en büyük pozitif polariteli RNA genomuna sahip virüs ailesidir. Genomun büyük olması, virüsün replikasyon sırasında konak hücreye daha az bağımlı olmasına yol açmaktadır. Bu nedenden dolayı diğer virüslere göre çok daha dayanıklıdır. Virüs pozitif polariteli olduğu için genom, direkt kalıp olarak kullanılır ve çeşitli yapısal ve yapısal olmayan proteinler kodlanır. Öncelikle genomik RNA kalıp olarak kullanılıp poliprotein 1a/1ab transkripsiyonu gerçekleşir ki, buradan replikasyon-transkripsiyon kompleksini (RTK) oluşturmak üzere yapısal olmayan proteinler (nsp) kodlanır. Daha sonra, subgenomik RNA (sgRNA), RTK tarafından sentezlenir. Genel bilgiler ışığında RNA virüslerinin replikasyonunda mutasyon oranları DNA virüslerinden çok daha yüksek olduğundan, RNA virüslerinin genom büyüklüğü genellikle 10 kb'den daha küçüktür. RNA virüslerinin replikasyonu sırasında, kopyaladıkları baz miktarı arttıkça virüslerin hata yapma olasılıkları da artar, bu da yeni bir mutasyon gelişmesine neden olur. Ancak Koronavirüs genomu, RNA virüsleri içerisinde en büyük genoma sahiptir ve uzunluğu 30 kb'dır. Genomun bu kadar büyük olması ve RTK'nın kendine özgü özelliklerine sahip olması nedeniyle SARS-CoV-2 virüsü mutasyonlara karşı daha dirençli olup virüsün devamlılığının sağlanmasına neden olur (2).

Tipik bir Koronavirüsün genomu en az altı okuma çerçevesi (open reading frame-ORF) içerir. İlk ORF'ler (ORF1a/b), tüm genom uzunluğunun yaklaşık olarak üçte ikisini oluşturur ve 16 adet yapısal olmayan protein kodlar (nsp 1-16). Genomun kalan üçte birini oluşturan diğer ORF bölgelerinden, en az dört adet yapısal protein kodlanır (Spike-çıkıntı (S), Membran (M), Envelope-zarf (E), Nükleokapsit (N)). Ayrıca, virüse özgü, HE proteini, 3a/b proteini, 4a/b proteini bulunmaktadır (1).

Yapısal proteinler; viriyonun bir araya getirilmesi, virüsün enfeksiyon patogenezinde ve ilaç geliştirilmesi için büyük rol oynamaktadır. Yapısal olmayan proteinlere gelince, çoğunun viral replikasyondaki görevi açıklanmış bazılarının görevi ise hala tam olarak açıklanamamıştır. Yapısal olmayan pro-

teinlerin mutasyonlara karşı daha fazla korunduğunu, yapısal proteinlerin ise mutasyon geçirerek yeni formlar ortaya çıkıyor bu da virüsün yeni konaklara adaptasyonu konusunda ona kolaylık sağladığını düşündürmektedir.

S proteini; virüs yüzeyinde, viral zarfın üzerinde çıkıntılar şeklinde olup, reseptöre bağlanma ve membran füzyonu ile virüsün konak hücreye tutunmasını sağlamaktadır. S proteininin S1 ve S2 ilmekleri vardır, temel olarak S1 ilmeği konak hücre reseptörüne bağlanmasından, S2 ilmeği ise membran füzyonundan sorumludur. Bu da, virüsün neden saatlerce veya günlerce çeşitli yüzeylerde canlı kalabildiğini açıklamaktadır (3).

Ayrıca, füzyon sonrası sivri uçları, füzyon öncesi sivri uçlara benzer şekilde, yüzeylerinde eşit aralıklı konumlarda glikanlara veya şeker moleküllerine sahiptir. Füzyon sonrası sivri uçlar, bağışıklık sisteminin dikkatini dağıtan tuzak görevi görebilir (Not: Glikanlar, virüsün bağışıklık tespitinden kaçınmasına yardımcı olur (4).

M proteini: Virüs oluşumu ve salınımda çok önemli rolü olan zarf proteini. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlı hale gelmesinde önemlidir. “Toll-like” reseptör bağımlı mekanizma ile Interferon beta(IFN-beta) yolağının aktive edilmesini sağlar.

N proteini: Virüs oluşumu ve salınımda çok önemli rolü olan zarf proteini. İnterferon antagonisti olarak davranır, böylece virüsün bağışıklık sistem tarafından yok edilmesi inhibe edilmiş olur.

E proteini: Viral parçaların bir araya getirilmesi (assembly), virüs salınımı ve patogeneizde rol oynar.

Hemaglütinin Esteraz Proteini: Zarf üzerinde bulunur, daha spesifik olarak beta Koronavirüslerde bulunan bir proteindir. Virüsün sialik asit içeren reseptörlere tutunmasını sağlar.

SARS-COV-2’NİN GENETİK ÇEŞİTLİLİĞİ

SARS-CoV-2’deki genetik çeşitlilik, virüsün konak hücreye uyumluluğu, hayatta kalması ve muhtemelen patogenezi için kritik öneme sahiptir. Koronavirüslerin doğal konağı yarasalardır ve gelişimleri yarasalarda şekillenir (insanlardaki SARS-COV çoğunlukla yarasa da bulunan türden türemiştir). Çin’in Yunnan eyaletinde toplanan yarasa SARS-ilişkili Korona-

virüslerin (SARScov; RaTG13) dizileri ile yeni virüsün tüm dizisi arasında %96,2 oranında benzerlik bulunmaktadır. SARS-CoV (yaklaşık %79) veya MERS-CoV (yaklaşık %50) genomları ile bu derece bir benzerlik bulunmamaktadır. “Global Initiative on Sharing All Influenza Data”nın (GISAID) 2021 verilerine göre, SARS-CoV-2 virüsünün yılda yaklaşık 8×10^{-4} nükleotit/genom mutasyon oranı bulunmaktadır. Mutasyonun RNA virüslerindeki en önemli evrim mekanizmalarından birisidir (en çok görülen mutasyonlar sırasıyla; yanlış anlam mutasyonu, “synonymous” mutasyonu, insersiyon, delesyon, ve rekombinasyon). Örnek: SARS-CoV-2’nin SARS-CoV ile aynı reseptörü yani anjiyotensin dönüştürücü enzim II (ACE2)’yi kullandığı doğrulanmıştır. RBB’deki altı adet önemli aminoasit rezidüsünün beşi, SARS-CoV-2 ve SARS-CoV’da farklı olarak bulunmuştur. SARS-CoV-2’deki reseptör bağlanma motifinin muhtemelen pangolin ve RaTG13 (Yarasa)’te bulunan Koronavirüs suşları arasında bir rekombinasyonun meydana gelmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (5).

L-Tipi ve S-Tipi Koronavirüs: Korona virüs Wuhan’da ilk oluştuğunda S tipi şeklindeydi ancak mutasyonlar sonucunda L tipi ortaya çıktı. Ancak L tipinin yayılma hızı daha yüksek olduğundan L tipi yaklaşık %70 ve minör tip olan S tipi ise %30 oranına sahipti. L-tipi, S tipi SARS-CoV-2’nin ata varyasyonudur. L tipinin, S tipine göre daha yüksek bir yayılım oranına sahiptir. L tipi, S tipinden daha fazla sayıda türemiş mutasyonlara sahiptir. L tipi yeni gelişmesine rağmen daha hızlı yayılmaktadır ve insanlarda daha hızlı replike olmaktadır (5).

Birçok yönden virüsler aileler gibidir - kuzenleri, teyzeleri, amcaları, büyükanlıları ve büyükbabaları olan dev, karmaşık, geniş aileler. Tıpkı insan ailelerinde olduğu gibi, bilim adamları virüsler için her bir üyenin (veya varyantın) diğerleriyle nasıl ilişkili olduğunu gösteren soy ağaçları oluşturabilirler. Çocuklar birbirlerine ebeveynlerle, kuzenler ise büyükanne ve büyükbabaları aracılığıyla bağlanır. Virüsler için bu aile ağaçları, biyologlara bir virüsün zaman içinde nasıl geliştiği ve gelecekte ne gibi değişiklikler beklenebileceği konusunda fikir verir. Pandemi sırasında, COVID-19 hastalığına neden olan Koronavirüs SARS-CoV-2’nin soy ağacı, herkesin beklediğinden daha fazla sürprize sahipti. SARS-CoV-2 ailesinin dünyadan sakladığı iki büyük sürpriz akrabası olduğu ortaya çıktı. Bu akrabalar, 2020 sonbaharında birdenbire

ortaya çıktıklarında, dünyayı sadece şok etmekle kalmadılar, aynı zamanda evrimsel biyologların pandeminin geleceği hakkındaki anlayışlarını sorgulamalarına da neden oldular (6).

SARS-CoV-2 ilk ortaya çıktığında, birçok virolog onun nasıl gelişeceğini bildiklerini düşünerek, yavaş ve minimum düzeyde olacağına karar verdiler. Aslında, SARS-CoV-2 soy ağacı, bir ana gövdesi ve birkaç küçük dalı göğe yükselen genç bir fidan gibi oldukça basit görünüyordu. Ardından Aralık 2020'de pandeminin seyri değişti. Güney Afrika ve Birleşik Krallık'taki bilim adamları, virüsün ilk iki varyantını tespit ettiler; alfa ve beta. Bir anda virüs hızla değişmeye başladı. Daha önceki varyantlarda olduğu gibi sadece birkaç mutasyona sahip olmak yerine, bu varyantların her biri de yaklaşık 20 mutasyona sahipti. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 soy ağacı daha karmaşık ve ilginç hale geldi. Ana gövdeden bir grup varyant için dallar oluştu. Gama, Lambda ve Mu ortaya çıktı (ancak bu varyantların hiçbiri dünya çapında yayılmadı). Ağacın tepesinde, düzinelerce delta dalı oluştu. Bu sayede Kasım 2021'de bilim adamları, SARS-CoV-2 soy ağacının ve pandeminin geleceğini Delta varyantı üzerinden devam edeceğini öngördüler. Ancak ağaç aslında devasa bir dal saklıyordu. Botswana ve Güney Afrika'daki bilim adamları, 2021 yılının sonlarında son derece hızlı bir şekilde yayılan yepyeni bir varyant keşfettiler. Dünya Sağlık Örgütü bu varyanta Omikron adını verdi. Bilim adamları bu varyantın soy ağacındaki yerini belirlemek için genom dizisini çıkarttılar ama Omikron neredeyse bir yetim gibiydi. Ağaçta yakın akrabası yoktu. Genleri diğer genom dizilerinden çok farklı görünüyordu. Sanki SARS-CoV-2 soy ağacındaki bu devasa dal bir gün yoktan var olmuş gibiydi. Yüksek derecede bulaş özelliğine sahip Omikron varyantı BA.1 ve kardeşi BA.2, dünyanın dört bir yanına patlamış bir şekilde yayılmaya hazır olarak dalın sonundaydı. Omikron BA.1 dünyayı kasıp kavurmaya devam etti; BA.2'nin şimdi Güney Afrika'yı devraldığı bildiriliyor (7).

Diğer bir olasılık ise, bu Omikron dalının zamanla yavaş yavaş büyüdüğü, ancak bilinmeyen bir nedenle bilim adamlarının bunu gözden kaçırdığıdır. Belki virüs bir kemirgen gibi başka bir hayvanın içinde evrimleştiği ve sonra tekrar insanlara sıçradığı için gözden kaçtı. Belki de virüs, kronik bir enfeksiyonu olan bir kişinin içinde çok hızlı geliştiği için görünmez oldu. Bir başka görüş ise, bilim insanlarının yeterince yakından izlemediği Afrika'nın bazı

bölgelerinde yayılmış olması idi. Ancak bu hipotezlerden hangisinin doğru olduğu bilinmemektedir. Bu bilinmezlik, pandeminin geleceği hakkında çok fazla belirsizlik getirmektedir ve bilim adamlarının muhtemelen zaman içinde tamamen kontrol altında çoğalan, mutasyona uğrayan ve gelişen bir SARS-CoV-2 varyantları havuzundan habersiz oldukları anlamına gelmektedir.

Kısacası bu belirsizlik ile bir sonraki varyantları tahmin etmek mümkün değildir ve bu da önceki varyantlardan daha ölümcül olan yeni bir varyantın ortaya çıkma olasılığını arttırmaktadır (7).

SARS-CoV-2 soy ağacı (Emma Hodcroft ve Bern Üniversitesi tarafından yayımlanan görüntü modifiye edilmiştir)



GENETİĞİMİZ VE COVID-19 ARASINDAKİ BAĞLANTI

Pandemi döneminde SARS-COV 2 ile enfekte olan bireyler hastalığı farklı şekilde geçirdiler; bazıları hastalığı hafif veya asemptomatik olarak atlatırken, bazıları ise ağır ve hayatı tehdit eden semptomlar ile geçirdiler hatta hayatlarını kaybettiler. Bu da bireyler arasındaki genetik varyantların hastalığın gelişiminde ne kadar önemli olabileceğini göstermektedir. Bazı hastalıkların temeline baktığımızda bazı genetik varyantların ve polimorfizimlerin, hastalıkların seyrini nasıl değiştirdiğini görebiliriz. Paradoksal olarak, *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olmuş insanların %10'undan daha azında tüberküloz (TB) geliştiği gözlenmiştir. Otozomal resesif interlökin-12 reseptörü $\beta 1$ (IL12RB1) ve tirozin kinaz 2 (TYK2) eksiklikleri dahil olmak

üzere nadir doğuştan bağışıklık hataları, TB’li birkaç kişide tanımlanmıştır. TYK2(P1104A) polimorfizmi için homozigotluk, yüksek TB gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Antik DNA’nın analiz sonucunda, güçlü negatif seçim nedeniyle Avrupa’da son 2.000 yılda TYK2(P1104A) sıklığının büyük ölçüde azaldığı gösterildi. DARC kemokin reseptöründeki otozomal resesif eksikliğin Plasmodium vivax’a direnç kazandırdığı keşfedilmiştir. Ayrıca, (CCR5) otozomal resesif eksikliği HIV-1’e karşı direnç göstermiştir. Son olarak ta, FUT2 enziminin otozomal resesif eksikliği norovirüslere karşı direnç gösterdiği görülmüştür. Aynı doğrultuda, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna doğal olarak dirençli olan bireylerin belirlenmesi ve genetik olarak analiz edilmesi önemlidir. (9). Bu düşünceden yola çıkarak SARS-CoV-2 hastalığının seyrini olumlu - olumsuz olarak etkileyebilecek genleri iyi ve kötü genler olarak sınıflandırabiliriz.

Kötü Genler: Yapılan çok uluslu araştırmaya göre; Türkiye’den 60, dünyadan 600 olmak üzere (28 ülke) toplam 660 ağır Covid-19 hastasının genomlarını incelendi. Bunun sonucunda hastalığı ağır geçiren kişilerin, interferon sinyal ileti yolunda yer alan genlerinde doğuştan gelen mutasyonları tespit edildi. Hastalığı ağır geçirenlerde vücudu virüslerden koruyan ve 17 proteinden oluşan tip I interferon bulunmadığı tespit edildi. Araştırmada, ağır Covid-19 hastalarının yüzde 10’undan fazlasında antikorlarının virüsü değil, bağışıklık sisteminin kendisini hedeflediği ortaya çıktı. Yine ağır Covid-19 hastalarının yaklaşık yüzde 4’ünde doğuştan gelen genetik mutasyonların olduğu gösterildi (10).

İyi (Şanslı) Genler: Araştırmacılar tarafından bir Neandertal OAS1 izoformunun, Avrupa kökenli bireyleri COVID-19 duyarlılığına ve ciddiyetine karşı koruduğu açıklandı (14,134 hasta ve 1.2 milyon kontrol). Koruyucu gen varyantı (rs10774671-G), OAS1 geni tarafından kodlanan proteinin uzunluğunu belirlemektedir. İnterferon indükleyici gen, 2’,5’-oligoadenilatları (2-5As) sentezleyen bir proteini kodlamaktadır. Bu protein, doğuştan gelen hücrel antiviral yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca yine bu protein hücre büyümesi ve apoptoz gibi diğer hücrel süreçlerde de rol oynamaktadır (11).

İngiltere’de yer alan Newcastle Üniversitesi tarafından yönetilen çalışma, “HLA-DRB1*04:01” adlı genin asemptomatik kişilerde üç kat daha sık bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca araştırmada, bu gene sahip kişilerin şiddetli

Covid-19'a karşı daha iyi bir korumaya sahip olduğu ifade edilmektedir. İngiltere'de 1600 hasta üzerinde yapılan çalışmaya göre, HLA-DQB1*06 adlı bir gen varyasyonuna sahip kişilerin aşılardan sonra diğerlerine göre daha büyük bir antikor yanıtına sahip oldukları bulunmuştur (12).

Covid ve Mikrobiyom etkisi: Diğer taraftan ise uzmanlar tarafından bağışıklık sistemi güçlü olmayanlarda hastalığın vücuda daha hızlı ve kolay yayıldığı gösterilmiştir. İnsan bağırsağı mikrobiyotası, özellikle bağışıklık sistemi homeostazını düzenleyerek patojenlere karşı koruyucu tepkiler sağlamada çok önemli bir rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki veya metabolitlerindeki herhangi bir değişiklik, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi solunum virüslerine karşı bağışıklık sisteminin antiviral aktivitesini bozabilmekte ve bağışıklık düzensizliğine neden olabilmektedir (Sette ve Crotty, 2021).

Bu konuda yapılan bir çalışmada, aktif sporcuların enfeksiyon sırasında COVID-19'a karşı daha iyi koruma sağlayabilecek, hareketsiz deneklerden daha çeşitli bir mikrobiyoma sahip olup olmadığı hipotezi test edildi. Bu çalışma ile iki grup arasında bir fark bulunmadığı ancak, tüm hastaların gayta mikrobiyom analizi sonucunda COVID-19 enfeksiyonu sırasında filum düzeyinde *Bacteroidetes*'lerin yükseldiği tespit edildi. *Bacteroidetes*'in Toll benzeri reseptör 4'ü (TLR4) ve ACE2'ye bağımlı sinyali baskılayabildiği ve böylece proinflatuar sitokinlere karşı direnci artırabildiği bilinmektedir. Bu nedenle *Bacteroidetes*'in ağır COVID-19 enfeksiyonuna karşı koruma sağladığı öne sürülmektedir (13).

Uzamiş Covid: Birçok kişi, COVID-19'a neden olan virüs SARS-CoV-2 ile enfekte olduktan birkaç gün veya hafta sonra tamamen iyileşir. Bazı bireyler COVID-19'dan iyileşiyor gibi görünsede, daha sonra bu semptomların geri döndüğü veya birkaç ay içinde yeni semptomlar geliştiği görülmektedir. Enfekte olduklarında hiçbir semptomu olmayan kişilerde bile daha sonra yeni semptomlar gelişebilir. Hafif veya şiddetli COVID-19, uzun süreli semptomlara yol açabilir. Bu durumun yine genetik varyantlarla ilgili olabileceği düşünülmektedir (14).

Vücut kitle indeksi ve altta yatan sağlık sorunları gibi bir dizi risk faktörü önceden tanımlanmıştır. Buna rağmen Sheffield Üniversitesi ve Stanford Medicine'den araştırmacılar, yapay zeka teknolojisini kullanarak, solunum des-

teği gerektiren veya ölümcül düzeyde ağır COVID-19 vakalarının gelişimiyle bağlantılı 1.000'den fazla polimorfizm belirlediler. Bu polimorfizmlerden 585'ine sahip isek, bu bizi hastalığı ağır geçireceğimiz konusunda oldukça duyarlı hale getirebilir ve hastalığa yakalanmamak için gerekli tüm önlemler alınmalıdır (15).

Sonuç

Bağışıklık sisteminin güçlü olup olmadığını ölçümlemek çok mümkün değildir. Bağışıklık sisteminin güçlü olup olmadığını kesin olarak belirleyen, herhangi bir test bulunmamaktadır. Mevcut testler sadece yol gösterici olabilmektedir (16). Ancak Koronavirüsten korunmak için bağışıklık sistemini, dengeli ve sağlıklı beslenme bunun yanında spor gibi bedensel aktivitelerle güçlendirilebilmek mümkündür.

Kaynaklar

- 1) Andreakos E, Abel L, Vinh DC, Kaja E, Drolet BA, Zhang Q, O'Farrelly C, Novelli G, Rodríguez-Gallego C, Haerynck F, Prando C, Pujol A, COVID Human Genetic Effort, Su HC, Casanova JL, Spaan AN. "Author Correction: A global effort to dissect the human genetic basis of resistance to SARS-CoV-2 infection". *Nat Immunol.* 2022 Feb;23(2):341. doi: 10.1038/s41590-021-01096-9.
- 2) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi COVID-19 E-kitap. Bölüm 1: "COVID-19 Salgınına Genel Bir Bakış". Editörler: Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu. ISBN: 978-605-136-477-3.
- 3) Babszky G, Torma F, Aczel D, Bakonyi P, Zoltan Gombos Z, Feher J, Szabó D, Ligeti B, Pongor S, Balogh L, Pósa A, Radak Z. "COVID-19 Infection Alters the Microbiome: Elite Athletes and Sedentary Patients Have Similar Bacterial Flora". *Genes (Basel).* 2021 Oct 4;12(10):1577. doi: 10.3390/genes12101577.
- 4) Baradaran Ghavami S, Pourhamzeh M, Farmani M, Raftar SKA, Shahrokh S, Shpichka A, Asadzadeh Aghdaei H, Hakemi-Vala M, Hossein-Khannazer N, Timashev P, Vosough M. "Cross-talk between immune system and microbiota in COVID-19". *Expert. Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;15(11):1281-1294. doi:10.1080/17474124.2021.1991311.
- 5) Guo K, Barrett BS, Morrison JH, Mickens K, Vladar EK, Hasenkrug KJ, Poeschla EM, Santiago ML. "Interferon resistance of emerging SARS-CoV-2 variants". *Proc Natl Acad Sci U S A,* 2022 Aug 9;119(32):e2203760119. doi: 10.1073/pnas.2203760119.
- 6) Michaelleen Doucleff, "Take a look at SARS-CoV-2's family tree. It's full of surprises". 2022. Georga Public Broadcstng
- 7) Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. "Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection". *Genomics:*2021;113;1;2;1221-1232. DOI: 10.1016/j.ygeno.2020.09.059
- 8) Sa Ribero M, Jouvenet N, Dreux M, Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog.* 2020 Jul 29;16(7):e1008737. doi: 10.1371/journal.ppat.1008737.

- 9) Sette A, Shane Crotty Sh. “Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19”. *Cell*, 2021 Feb 18;184(4):861-880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007.
- 10) van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. “Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV -2) compared to SARS-CoV -1”. . *N Engl J Med*. 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
- 11) Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. “SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development”. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 25;10:587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
- 12) Zhang S, Cooper-Knock J, Weimer AK, Shi M, Kozhaya L, Unutmaz D, Harvey C, Julian TH, Furini S, Frullanti E, Fava F, Renieri A, Gao P, Shen X, Timpanaro IS, Kenna KP, Baillie JK, Davis MM, Tsao PS, Snyder MP. “Multiomic analysis reveals cell-type-specific molecular determinants of COVID-19 severity”. *Cell Syst*. 2022 Aug 17;13(8):598-614.e6. doi: 10.1016/j.cels.2022.05.007.
- 13) Zhou S, Butler-Laporte G, Nakanishi T, Morrison DR, Afilalo J, Afilalo M, Laurent L, Pietzner M, Kerrison N, Zhao K, Brunet-Ratnasingham E, Henry D, Kimchi N, Afrasiabi Z, Rezk N, Bouab M, Petitjean L, Guzman C, Xue X, Tselios C, Vulesevic B, Adeleye O, Abdullah T, Almamlouk N, Chen Y, Chassé M, Durand M, Paterson C, Normark J, Frithiof R, Lipssey M, Hultström M, Greenwood CMT, Zeberg H, Langenberg C, Thysell E, Pollak M, Mooser V, Forgetta V, Kaufmann DE, Richards JB. “A Neanderthal OAS1 isoform protects individuals of European ancestry against COVID-19 susceptibility and severity”. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):659-667. doi: 10.1038/s41591-021-01281-1.
- 14) Babszky G, Torma F, Aczel D, Bakonyi P, Zoltan Gombos Z, Feher J, Szabó D, Ligeti B, Pongor S, Balogh L, Pósa A, Radak Z. “COVID-19 Infection Alters the Microbiome: Elite Athletes and Sedentary Patients Have Similar Bacterial Flora”. *Genes (Basel)*. 2021 Oct 4;12(10):1577. doi: 10.3390/genes12101577.
- 15) Zhang S, Cooper-Knock J, Weimer AK, Shi M, Kozhaya L, Unutmaz D, Harvey C, Julian TH, Furini S, Frullanti E, Fava F, Renieri A, Gao P, Shen X, Timpanaro IS, Kenna KP, Baillie JK, Davis MM, Tsao PS, Snyder MP. “Multiomic analysis reveals cell-type-specific molecular determinants

of COVID-19 severity”. *Cell Syst.* 2022 Aug 17;13(8):598- 614.e6. doi: 10.1016/j.cels.2022.05.007.

- 16) Baradaran Ghavami S, Pourhamzeh M, Farmani M, Raftar SKA, Shah-rokh S, Shpichka A, Asadzadeh Aghdaei H, Hakemi-Vala M, Hossein-Khan-nazer N, Timashev P, Vosough M. “Cross-talk between immune system and microbiota in COVID-19”. *Expert. Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;15(11):1281-1294. doi:10.1080/17474124.2021.1991311.

COVID-19 TANI YÖNTEMLERİ

Dr. Öğr. Üyesi N. Yasemin ARDIÇOĞLU AKIŞIN¹

Dünya genelinde iki milyondan fazla insanın ölümüne neden olan COVID-19 pandemisi, enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi, salgınların kontrol altına alınması ve hastalık süreci ve komplikasyonlarının değerlendirilmesi açısından laboratuvar testlerinin kritik önemini açıkça göstermiştir (1).

SARS-CoV-2'nin bulaşıcılığın yüksek olması, salgının kontrol altına alınmasını güçleştiren ana etmendir. Hastalığın bulaş hızı göz önüne alındığında yayılımın azaltılabilmesi için enfeksiyonun olabildiğince erken ve doğru şekilde tanısı gerekmektedir. Bu durum dünyanın her yerinde hastalar ve insan nüfusu için tanı testleri ihtiyacı doğurmuştur. Tanı yanı sıra hasta takibinde yardımcı olması amacıyla birçok örgüt ve üretici çok sayıda COVID-19 testi/belirteci geliştirmiştir. Ülkeler test kapasitesine, halk sağlığı kaynaklarına ve virüsün toplumdaki yayılmasına bağlı olarak farklı testler kullanılmıştır. Bu tanı testleri ile enfekte kişilerin belirlenmesi pandeminin kontrol altına alınmasında önemli olmuştur (1,2).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), asemptomatik kişilerin test edilmesini önermezken, üç grubun test edilmesine öncelik vermiştir (3).

- COVID-19 ile uyumlu bulgularla hastaneye başvuran hastalar
- Risk grubunda olan diğer semptomatik kişiler
- Hastalık başlangıcından itibaren 14 gün içinde COVID-19 olduğundan şüphelenilen veya tanısı konan birisiyle yakın temasta bulunan kişiler ya da pandemiden etkilenen bir bölgede seyahat geçmişi olan kişiler.

Dünyada ve ülkemizde hastalığın tanısında ve takibinde, uluslararası sağlık otoritelerince önerilen çeşitli moleküler mikrobiyolojik, serolojik, biyokimyasal ve hematolojik testler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 laboratuvar tanısında altın standart yöntem olarak belirlenen virüsün varlığını saptamaya yönelik aktif

1 TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD,yardicoglu@gmail.com

enfeksiyonun teşhisini sağlayan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yanında virusa ait antijenlerin de tespiti yapılarak hastalığın tanısı konulmaya başlanmıştır. Bunun yanında, gerek virüse gerek aşılara karşı vücutta oluşan bağışıklık yanıtın saptanmasına yönelik serolojik testler ve hastalık sürecinin, mortalite ve morbiditesinin değerlendirilmesi için biyokimyasal, immünolojik ve hematolojik testler sıklıkla kullanılmıştır (4).

AKTİF ENFEKSİYONUN TEŞHİSİ

- Serolojik/Antijen testi
- Moleküler testler (Altın Standart)

Geçmiş enfeksiyon/bağışıklık göstergesi

- Serolojik/Antikor testleri

Takipte kullanılan testler

- Biyokimyasal, immünolojik ve hematolojik testler

SARS-COV2 ANTİJEN TESTİ

COVID-19 hastalığının serolojik tanısında viral proteinlerin saptanmasına yönelik antijen testlerinin yeri vardır. SARS-CoV-2 antijen testleri genellikle virüsün nükleokapsid antijeninin saptanmasına yönelik testler olup, solunum yolu örnekleri (nazofarengal veya nazal numune) kullanılarak yapılmaktadır. Kullanımında amaç, testin performansını ve sonuçların raporlanmasını hızlandırmak ve kolaylaştırarak erken teşhis konulmasını sağlamak ve bulaşma riskini azaltmaktır (5).

Hızlı antijen testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü moleküler yöntemlere kıyasla düşük olduğu belirtilmektedir. Yüksek viral yükü sahip olguların saptanmasında başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Ancak, viral yükün düşük olduğu hastalarda hatalı negatif sonuç verebilen antijen testleri, hızlı bir değerlendirmenin gerektiği ve RT-PCR testinin yapılamadığı durumlarda kullanılmaktadır. Testler 15-30 dakika içinde sonuç verebilmektedir ve semptomlar başladıktan 5-7 gün içerisinde aktif olguların saptanması amacıyla kullanılabilir. Viral antijenlerin saptanmasının viral yükün miktarı ile ilişkili olduğu ve semptomların başlamasından sonraki günlerin sayısı ile viral yük azaldığı unutulmamalıdır. Antijen testinin negatif sonuç vermesi durumunda

yanıtının belirlenmesi prensibine dayanır. Bunlar immunokromatografik yöntemlerle saptanan hızlı antikor testleri (IgM, IgG ve IgM/IgG) veya immunoassay yöntemleri (IgM, IgG ve IgA) ile yapılan ölçümlerdir. Rekombinant teknolojiyle üretilmiş N ve S antijenini tek/birlikte içeren ticari serolojik test kitleri de geliştirilerek FDA (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi) onayıyla kullanıma sunulmuştur. Bu testlerin tam kan veya serumda analizleri yapılmaktadır (6,9,10).

SARS CoV-2'ye karşı gelişen IgM yapısındaki antikorlar aktif veya yeni bir enfeksiyonun göstergesi olabilmektedir. Bu antikor yanıtının genellikle semptomların başlangıcından 3-7 gün sonrasında oluştuğu ve yaklaşık 3 hafta sürebildiği bilinmektedir. En yaygın antikor türü olmasına rağmen IgG antikorları, enfeksiyondan yaklaşık 7- 10 gün sonrasında oluşmakta ve daha uzun süre (≥ 10 hafta) kalıcılık göstermektedir (10,11).

Anti-SARS-CoV-2 antikorlarının üretim kinetiği, temelde IgG ve IgM'nin tespit edilmesiyle belirlenmektedir. Bununla birlikte, IgA saptanması, klinik belirtilerin başlangıcından ortalama 5 gün sonra IgM saptanması ile eşzamanlı olmaktadır. IgM ve IgA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü IgG'ye göre daha düşüktür. Kantitatif sonuçların anlamı henüz bilinmemektedir. Hastalığı geçiren ve antikor pozitif olan hastanın, ikinci SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kesin olarak korunduğuna dair yeterli ve net bilimsel kanıt da yoktur (11,12).

Yapılan araştırmalarda, bu testlerin hastalığın erken tanısında kullanmak yerine daha çok kitlesel taramalarda (serosürveyans, atak hızı, olgu ölüm hızı ve toplumdaki bağışıklık durumunun saptanması ve sağlık personelinin risk değerlendirmesi) faydalı olabileceği ifade edilmiştir. Antikor oluşumu bağışık yanıtı göstermektedir. Ancak her zaman enfeksiyona karşı koruyuculuğu göstermeyebilir. Orta-ağır şiddetli enfeksiyon geçirenlerin %90'ından fazlasında saptanabilmekte, hastaların küçük bir yüzdesinde, özellikle genç erişkin ve hafif seyirli olgular antikor geliştirmemektedir. Genel olarak antikorlar 2-3. ayda da düşmeye başlamaktadır. Klinik olarak akut vakaları tanımlamak, tedavinin takibi veya temaslı izleme amacıyla bağımsız bir tanı aracı olarak kullanılması gerektiği unutulmamalıdır (11,12). DSÖ, SARS-CoV-2'yi saptamaya yönelik yalnızca tek bir serum örneği alınacaksa; semptomların başlangıcından en az 3 hafta sonra alınan örnekle antikor testi yapılmasını önermektedir. Akut enfeksiyon tanısında PCR veya antijen testleri yerine, tedavinin takibi

veya temaslı izlemede, koruyucu bağışıklığın gelişip gelişmediğini kesin olarak belirlemede kullanılamaması gerektiği akılda tutulmalıdır (4).

Bağlayıcı antikor sonuçları değerlendirirken, sonuç negatifliği; daha önce enfeksiyon veya virüse maruz kalmamış veya enfeksiyonu takiben çok erken test edilen bireylerde (enfeksiyon dışlanamaz), serokonversiyonda gecikme olduğunda veya immünsüprese hastalarda görülebilir. Pozitif sonuçlar ise; yeni veya geçmiş enfeksiyonda, aşılama sonrası immün yanıt oluşumunda görülebilir (10,11).

Hastaların >% 95'inde 2 hafta sonra antikor pozitifleşir. Elde edilen pozitif sonuçlar bize hastanın ne zaman enfekte olduğu konusunda veya virüs yayıp yaymadığı konusunda bilgi vermemektedir. Ayrıca kullanılan testin analitik özelliklerine ve geçirilen hastalığın şiddetine göre (klinik ne kadar ciddi ise antikor miktarı ve kalış süresi o kadar fazla) kişinin immunitesi farklı değerlendirilebilir (10-12).

Antikor testi negatif, ancak RT-PCR pozitif olduğunda bu sonuç, antikor testinin performansına bağlı olabileceği gibi kişide geç serokonversiyon gelişme olasılığını da akla getirmelidir. %5-10 hastada serumda IgG saptanmayabilir (11).

Bunun yanında, COVID- 19 şüphesi yüksek ve tekrarlayan PCR negatif olgularda duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksek olduğu için semptomlar geçtikten 3-4 hafta sonra IgG bakılması geçirilmiş enfeksiyonun tanısının konulmasında kullanılabilir (8).

Seroepidemiolojik çalışmalarda da antikor sonuçlarının yeri vardır. Salgının izlenmesi, salgına yönelik kararların alınması, atak hızı, olgu ölüm hızı ve toplumdaki bağışıklık durumunun saptanması ve sağlık personelinin risk değerlendirmesi için faydalı olabilir (11).

Ayrıca, Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) tanısında, konvelesan plazma donörlerinin belirlenmesi, S/N antikor farkı ile enfeksiyon/aşı (S aşısı) ayırımının yapılmasında da yol gösterici sonuçlar elde edilmektedir (11).

Nötralizan Antikorlar: Bu tür antikorlar, virüsü bağlayarak enfektivite kaybına yol açarlar ve konakçı hücrelere viral girişi engellerler. S proteinini nötralize edici antikorlar, virüs tarafından konak hücrelere girmek için kullanılan ACE-2 reseptörüne SARS-CoV-2 erişimini önlerler. Enfeksiyon sonrası

immün korumanın değerlendirilmesi açısından; infeksiyonu geçirmiş ama antikor sonucu negatif kişilerde hücresel bağışıklık olup olmadığını görmek için, yetersiz ya da düşük antikor düzeyi olan kişilerde, infeksiyonu asemptomatik geçirilip geçirilmediğini görmek için ve uzun süreli bağışıklık varlığını saptamak için kullanılabilirler. Bunun yanında, aşı etkinliğinin değerlendirilmesi ve terapötik veya profilaktik kullanımlar için konvelesan plazma seçimi sırasında kullanılan güvenilir testlerdir. Biyogüvenlik seviye 3 olan laboratuvarlarda çalışılması gerektiğinden test edilmeleri zordur. Virüs nötralizasyon testi, pseudovirüs nötralizasyon testi veya yarışmalı nötralizasyon testleri ile analizleri yapılmaktadır (13).

COVID-19 HASTALARIYLA İLİŞKİLİ BİYOBELİRTEÇLER

COVID-19 hastalarının takibinde ve prognozun değerlendirilmesinde bazı biyokimyasal, immunolojik ve hematolojik biyobelirteçler kullanılmaktadır (14).

Biyokimyasal Belirteçler

Albümin: SARS-CoV-2'nin hücreye giriş mekanizmasında rolü olduğu bilinen ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonunun down regülasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Düşük serum albümin düzeylerinin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Aminotransferazlar: Genel olarak artış gözlenmiştir. Artış miktarı ile hastalığın şiddeti arasında doğrudan bir ilişki tespit edilmemiştir. Yüksekliğinin sitokin fırtınası sendromundan ve ilaca bağlı karaciğer hasarından kaynaklandığı da ileri sürülmektedir.

Total Bilirubin: Hepatosellüler hasara ve kolestatik karaciğer hastalıklarına bağlı olarak bilirubin artışı da görülür. Aminotransferaz enzimleri ile birlikte genellikle arttığı gözlenmiştir. Altta yatan herhangi bir karaciğer hastalığı yoksa etkinin direkt olarak viral enfeksiyondan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Böbrek Fonksiyon Testleri: COVID-19 böbrek hücrelerinde hasara yol açabilir. Üre ve kreatinin düzeylerinin genellikle yüksek olduğu ve glomerüler filtrasyon hızının da <60 mL/dk/1,73 m² olduğu gözlenmiştir. Hastanede kalış

süresi boyunca hastalarda kreatinin artışı ile birlikte proteinüri ve hematüri de gözlenmektedir.

Elektrolitler: Plazma sodyum, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonlarının düşük olduğu gözlenmiştir. COVID-19 açısından yüksek bir risk taşıyıp taşımadığı tam olarak kanıtlanamamıştır.

Glukoz: Hastanede yatış süreci boyunca hastalığın prognozunu değerlendirmek için kullanılabilir. Diyabetli COVID-19 hastalarında ARDS, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine ilerleme riski yüksektir. Diyabetli hastalarda glukozun normal değerlerde tutulması ko-morbidite açısından önemlidir.

Laktat Dehidrogenaz: Şiddetli COVID-19 hastalarında akciğer hasarını ve doku harabiyetini gösteren potansiyel bir belirteç kabul edilmektedir. İleri yaş, hipertansiyon ve başvuru anındaki yüksek LDH düzeylerinin hastane ölüm oranlarındaki artış ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

İnflamasyon Belirteçleri

C-Reaktif Protein: Hastaların çoğunda yüksek olarak tespit edilmiş ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sepsis ve mortalite açısından erken bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı: Genellikle hafif yüksek olarak tespit edilmiştir. CRP ile birlikte değerlendirilir.

Sitokinler: Kritik hastalarda yüksek sitokin düzeyleri inflamatuvar fırtınanın etkisiyle görülür. Hastalığın gidiş patogenezinde rolleri vardır. Yapılan çalışmalarda IL-6, IL-2, IL-10 ve IFN düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. İnflamasyondaki artış özellikle IL-6 aracılığıyla sitokin fırtınasına yol açabilir.

Ferritin: Makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonu sonucu artış gösterir. Sitokin fırtınasında orta düzeyde bir artış gösterir. Sepsis mortalitesinde prediktif bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Prokalsitonin: İlerleyici olarak artış gösteriyorsa kötü prognoza işaret eder. Sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak da gelişmiş olabilir.

Hematolojik Testler

Tam Kan Sayımı: Hemogloblin düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığı gözlenmiştir. Ciddi hastalık belirtisi olanlarda hafif düzeyde lökositöz gözlenmişken, kaybedilen hastalarda anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. Lökosit düzeylerindeki artış kliniğın kötüye gidişini gösteren bir parametredir. İnflamatuvar süreç nötrofillerin sentezini uyarırken lenfositlerin apoptozisini hızlandırabilir. Nötrofillerde artış; lenfosit, monosit ve eozinofillerde azalma saptanmıştır. (nötrofil/lenfosit oranındaki –NLR- artış ile izlenebilir). NLR hastalığın şiddeti ve mortaliteyi göstermede önemli bir belirteç kabul edilmiştir. CD4+ ve CD8+ T hücre sayılarında azalma olduğu gözlenmiştir. COVID-19 nedeniyle ölen hastalarda lenfopeni çok sık rastlanan bir bulgudur. CD4+ ve CD8+ T hücre sayıları ile birlikte lenfosit sayısının prognoz ve hastalığın şiddetini göstermede önemli bir belirteçtir. Düşük trombosit sayısının hastalığın şiddeti ve mortalite riski ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Koagülasyon Testleri: Pıhtılaşma bozukluğuna eğilim olduğu gözlenmiştir. Yoğun bakım hastalarının D-dimer düzeylerinin yoğun bakımda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Protrombin zamanı ve D-dimer düzeyleri hastalığın şiddeti ile ilişkili belirteçlerdir. Önemli bir komplikasyon olan yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK) tanı ve değerlendirilmesinde koagülasyon testleri önem taşımaktadır.

Kardiyak Testler

B-tipi Natriüretik Peptit (BNP/NT-proBNP): Kritik COVID-19 hastalarında NTproBNP düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu gözlemlenmiştir.

Kardiyak Troponinler (TnT/TnI): COVID-19 tromboz ve miyokard infarktüsünü arttırabilen ciddi inflamatuvar olaylara yol açabilir.

Creatin Kinaz (CK/CK-MB) –Miyogloblin: Miyokard hasarına bağlı yüksek olduğu gözlenmiştir.

Bu belirteçler, COVID-19'un hastalık şiddetini, ilerleme ile prognozunu ve tedavi etkinliğini değerlendirme açısından önemlidir. Aynı zamanda SARS-CoV-2'ye karşı inflamatuvar konak yanıtı hakkında bilgi verebilir ve sepsisli hastalardakine benzer şekilde organ disfonksiyonunun erken belirteçleri olarak sayılabilirler. Şiddetli ve şiddetli olmayan vakalar arasında ayırım

yapabilmek, düşük ya da yüksek mortalite-morbidite riski (ARDS, DİK ve çoklu organ yetmezliği) olanları belirleyebilmek açısından oldukça önemlidir. Özellikle çocuklarda şiddetli enfeksiyonu değerlendirmek için lenfosit sayısı ve C-reaktif protein düzeyleri takip edilmelidir. Bakteriyel ko-enfeksiyonun değerlendirilmesi için prokalsitonin düzeyleri izlenmeli ve IL-6 düzeyleri potansiyel bir prognoz göstergesi olarak değerlendirilmelidir. Ne yazık ki, COVID-19 tanısı koymak veya klinik seyrini tahmin etmek için yeterince duyarlı veya spesifik olan bir biyobelirteç veya biyobelirteç kombinasyonu bulunmamaktadır (14-17).

UZAMIŞ COVID

Uzamiş COVID şüphesi varsa ilk yapılması gereken başlangıçtaki COVID-19 enfeksiyonunu doğrulamaktır (eski PCR, anamnez, antikor düzeyleri). Geçirilmiş enfeksiyon doğrulandıktan sonra benzer klinik bulgulara neden olan hastalıklar gözden geçirilip ekarte edilmelidir. Semptomların COVID-19'dan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirleyen bir test yoktur. Çalışmalar uzamiş COVID'de kontrolsüz bağışıklık sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan biyobelirteçleri tanımlamak ve teşhis etmek için laboratuvar testleri geliştirmek yönündedir. Bu testler; IL-6 ve IFN gibi inflamatuvar sitokinler, akış sitometrisi ile ölçülebilen monositler, COVID-19 proteinlerinin neden olduğu vasküler hasara yönelik belirteçler veya bağışıklık testlerinin yeni standartlaştırılmış versiyonları olabilir (18,19).

Kaynaklar

- 1) Temel A, Ateş A, Eraç B, COVID-19 Pandemisinde Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri, Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2021;51(2):99-108
- 2) Gorbalenya A, Baker S, Baric R, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5:536-44.
- 3) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>
- 4) WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance 1-7, World Health Organization. [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>] (Erişim tarihi: 19/01/2021).
- 5) World Health Organization (2020). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance, 11 September 2020.
- 6) Zayed RA, Omran D, Zayed AA, COVID-19 clinical and laboratory diagnosis overview. Journal of the Egyptian Public Health Association, 2021, 96:25.
- 7) Vashist SK. In vitro diagnostic assays for COVID-19: Recent advances and emerging trends. Diagnostics. 2020;10(4):1-7.
- 8) Zhong L, Chuan J, Gong B, et al. Detection of serum IgM and IgG for COVID-19 diagnosis. Sci China Life Sci. 2020;63(5);777-80.
- 9) Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. Rev Med Virol. 2020;30(3):e2106.
- 10) Jin Y, Wang M, Zuo Z, et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. Int J Infect Dis. 2020;94:49-52.
- 11) https://www.ekmud.org.tr/etkinlikler/arsiv?page=3&sort=Events.end_date&direction=desc
- 12) Zhao R, Li M, Song H, et al. Early detection of SARSCoV-2 antibodies in COVID-19 patients as a serologic marker of infection. Clin Infect Dis. 2020;71(16):2066- 72.
- 13) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing/antibody-tests-guidelines.html#:~:text=FDA%20has%20issued%20an%20EUA,using%20cells%20or%20infectious%20virus.>

- 14)Bozkurt I, Tezcan Keleş G, COVID-19 Hastalığı Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Laboratuvar Testleri, Laboratory Tests Used in the Diagnosis and Treatment of COVID-19 Disease. CBU-SBED, 2021, 8(2): 380-387.
- 15)Sarhan AR, Hussein TA, Flaih MH, Hussein KR. A Biochemical Analysis of Patients with COVID-19 Infection. Biochem Res Int. 2021;2021:1383830. doi: 10.1155/2021/1383830.
- 16)<https://www.ifcc.org/resources-downloads/ifcc-information-guide-on-covid-19introduction/5-biochemical-monitoring-of-covid-19-patients/>
- 17)Rutledge AC, Choi Y, Karp I, Bhayana V, Stevic I, Biochemistry tests in hospitalized COVID-19 patients: Experience from a Canadian tertiary care centre. Clinical Biochemistry,2021;95:41-48.
- 18)<https://www.aacc.org/cln/articles/2021/november/evolving-approaches-to-testing-and-treatment-for-long-covid>
- 19)<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>

COVID-19 VE ETİK

Doç. Dr. Perihan Elif EKMEKÇİ¹

SALGIN VE BULAŞICI HASTALIKLARIN TARİHSEL ARKA PLANI

İnsanlık tarihinde yerleşik hayata geçmek avcı toplayıcı dönemin temel mortalite ve morbidite nedeni olan travmalar ve açlık gibi sağlık risklerini azaltmış ancak insanlığı yeni ve bin yıllar sürececek bir mücadele ile tanıştırmıştır: bulaşıcı ve salgın hastalıklar.

Yerleşik yaşama geçmek, tarım ile uğraşmak, hayvanları avlamak yerine besleyerek çoğalmalarını sağlamak yerleşik hayatın temel unsurları arasında yer alır. Depolanan besin kaynakları toplu yaşam alanlarına daha fazla insanın ve hayvanın gelmesine ve bir arada yaşama kültürünü geliştirmesine yol açmıştır. Yerleşik yaşam alanlarında insanlar köpek, kedi, koyun, keçi, domuz, at ve tavuk gibi hayvanları yetiştirmeye başlamıştır. Böylece daha öncesinde sadece bu hayvanlara özgü olan bazı mikroorganizmalar insanlarla karşılaşmaya başlamıştır. Salmonella, polio, kolera, tifo, viral hepatitler, boğmaca ve difteri hayvanlarla bir arada yaşam tarzının getirdiği hastalıklar arasında yer almaktadır. Domuzlardan insana geçtiği düşünülen ascaris ishal ve malnutrisyonun en sık etkenleri arasına girmiştir. Ayrıca, sinekler, böcekler gibi vektörler ve parazitler de yerleşim alanlarına ilgi duymuş ve bulaşıcı etkenlerin insan organizması ile buluşmasını sağlamıştır. Örneğin, Mısır'da Nil, Çin'de Sarı Nehir çevrelerindeki yumuşak ve nemli toprakta tarım yapan insanların derilerine penetre olan schistosomiasis “ölümcül parazit” olarak tıp tarihinde yer almaktadır.

Bulaşıcı hastalıklar ticaret ve savaşlar ile toplumlar arasında taşınarak nüfusu hızla artan toplumlardaki immünitesi zayıf jenerasyonları hedef almış, çoğu zaman nüfus artışını sınırlayan en etkili unsur olmuştur. Orduların hareketi mikroorganizmaların taşınmasına ve salgınların savaş koşulları nedeniyle daha yıkıcı sonuçlar doğurmasına yol açmıştır. Tarih boyunca savaş ve salgın

¹ TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Tıp tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Ankara, p.ekmekci@etu.edu.tr

hastalık birlikteliği pek çok toplum için dönüm noktası oluşturmuştur. Örneğin MÖ 431-404 yılları arasında veba salgını Afrika'dan başlayıp Pers topraklarına, oradan Mısır'a ve son olarak Yunan topraklarına ulaşmış ve Atina ordusunun dörtte birinin kaybedilmesiyle Batı uygarlığına hâkim olan Yunan hegemonyasına önemli bir darbe vurmuştur. ¹ Antonine vebası ise, MÖ 146'da Makedonya ve Yunanistan'da başlamış, İskenderiye, Mısır ve tüm Roma topraklarında etkili olarak MS165-180 yılları arasında toplumun üçte birinin ölümüne neden olmuştur. Ortaçağ'da Avrupa'da veba salgınları çok etkili olmuş, 1347-1350 yılları arasında sadece Avrupa'da 20 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır.

Antimikrobial tedavinin bulunması bakteri kaynaklı salgınların sınırlandırılmasına yol açsa da viral etkenlerin yol açtığı pandemiler yıkıcı sonuçlar yaratmaya devam etmiştir. Enflüanza ² virüsüne tıp tarihinde ilk kez MÖ 412 Yunan yazılarında rastlanmaktadır. İlk enflüanza pandemisi 1580 yılında Asya'da başlamış ve Kuzey Afrika, Avrupa ve Kuzey Amerika'ya kadar ulaşmıştır. Takip eden yüzyıllarda 10-50 yıllık intervallerle enflüanza pandemisine rastlanmıştır. 1918-1919 yılları arasında "medical holocaust" olarak da adlandırılan İspanyol Gribi salgını yaşanmış, devam eden Birinci Dünya Savaşı'nın da etkisi ile toplamda 25-50 milyon insanın ölümüne yol açmıştır.

Salgınlara yönelik yanıt çalışmalarında yerel karantina önlemlerinin yeterli olmadığını anlaşılması uluslararası düzeyde bazı arayışlara yol açmıştır. Bu kapsamda, 1851 yılında Paris'te düzenlenen International Sanitary Conference ardından 1892 yılında International Sanitary Convention yayınlanmış ardından Pan America Sanitary Bureau (1902) ve Office International d'Hygie (1907) gibi bölgesel uluslararası oluşumlar bir araya getirilmeye başlanmıştır. Bu bölgesel yapılanmalar 1948 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) kurulmasıyla ortadan kalkmıştır. DSÖ salgın ve bulaşıcı hastalıklara yönelik önleme çalışmalarına devam etmiş ve 1951 yılında International Sanitary Regulations³ (ISR) yayınlanmıştır. Seyahat ve ticareti öncelikli korunacak değerler arasında gören bu düzenleme, kolera, sarıhumma, veba, tifüs ve çiçek -1981

¹ Bu salgının çiçek, kızamık, tífüs, sifiliz hatta ergotizm olabileceğine dair bazı spekülasyonlar vardır.

² İngilizce "influenza", İtalyanca "influenza". İnsanlardaki olumsuz ve ölümcül etkisi nedeniyle bu ismi almıştır.

³ International Sanitary Regulations 1969 yılında International Health Regulations adını almıştır.

yılında eradike edilene dek- hastalıklarından oluşan kısıtlı bir bildirim zorunlu hastalıklar listesini kullanmış, göç, şehirleşme, sağlığın sosyal belirleyicilerine erişim engelleri, ekonomik sorunlar ve biyoterrorizm gibi halk sağlığı unsurlarını göz ardı etmiştir. Bu kısıtlılıkların giderilmesi amacıyla International Health Regulations (IHR) revize edilmiş ve biyolojik, kimyasal, nükleer ve çevresel riskleri de kapsayan, belirli bir hastalık listesi yerine “public health emergency with international concern” kavramını kullanan ve halk sağlığı acil durumlarına hazırlığı önceleyen yeni bir salgın yönetimi paradigması geliştirilmiştir.

Bu yeni paradigmanın en önemli eksikliği pandemi gibi halk sağlığı acil durumlarında bu durumu yönetmek amacıyla alınan kararların büyük kısmının değer temelli olduğunun göz ardı edilmiş olmasıdır. HIV, Zika, Sars ve son olarak henüz içinde bulunduğumuz Covid-19 salgınları bize açıkça göstermiştir ki yeni viral ajanların neden olduğu pandemilerde pek çok bilinmez vardır. Söz konusu temel nesnel bilgi eksiklikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Salgına neden olan ajan
- Salgın riski ve boyutu
- Salgınla mücadelede gerekecek sağlık hizmetlerinin kapsamı ve içeriği
- Önerilen/ yeni geliştirilmiş tedavi yöntemlerinin başarı, risk dengesi
- Karar verme basamaklarındaki kişi ve kurumların yetki ve sorumlulukları

Bu nesnel bilgi eksiklikleri, salgın yönetiminde kararların bilimsel kanıt dayalı olarak alınamamasına ve değer temelli kararların etkinliğinin artmasına yol açmaktadır. Erken yanıt ve uyarı hazırlıklarının yetersiz olması, sosyal medyadaki bilgi kirliliği ve infodemi gibi olumsuz unsurlar pandemiyi yarattığı kriz ve kaos ile bir araya geldiğinde söz konusu değer temelli kararların önemi ve etkinliğinin ne denli yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

PANDEMİ VE ETİK

Etiğin alanına giren değer temelli kararların pandemi yönetimindeki önemi DSÖ tarafından son Enflüanza pandemisi esnasında anlaşılmış ve “Ethical Considerations in Developing Public Health Response to Pandemic Influenza”

adlı bir rehber yayınlanmıştır.⁴ Bu rehberde etik sorunlar aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

- Kısıtlı kaynakların adil dağıtımı.
- Sağlık çalışanlarının topluma ve hastalarına yönelik sorumlulukları ile kendilerine, ailelerine ve bakmakla yükümlü oldukları kişilere yönelik sorumluluklarının dengelenmesi
- Karantina, sürveyans gibi toplumsal faydayı arttırmaya yönelik önlemler ile kişisel hak ve özgürlüklerin yarattığı etik ikilemler.

Daha sonra yaşanan deneyimler pandemide etik sorunların bunlarla kısıtlı olmadığını ve ülkelerin neredeyse tamamını, sosyoekonomik düzey, sağlık sistemi yapılanması ve sürdürülebilirliği gibi parametrelerden bağımsız olarak etkilemektedir. Elbette erken yanıt ve uyarı sistemlerinin yetersizliği, ya da bu planların toplum ya da sağlık çalışanları katılımıyla ve uzlaşmasıyla hazırlanmış olmaması gibi bazı unsurlar söz konusu etik sorunları derinleştirebilmektedir. Bilgi kaynaklarının sınırlılığı ve infodeminin yaygınlığı etik sorunların boyutunu belirleyen diğer güncel sorun alanlarıdır. Pandemilerde ortaya çıkan etik sorunların bazı özellikleri aşağıdaki başlıklar altında ele alınabilir: ⁵

1. Pandemilerde etik sorunlar farklı düzey ve ortamlarda ortaya çıkmaktadır. Bazı etik sorunlar global, ulusal ya da bölgesel düzeyde yaşanabilir. Örneğin aşıya adil erişim global bir etik sorun iken, hekim ve sağlık personeli kısıtlılığı ulusal, bazı tıbbi teknolojiye erişim bölgesel sorunlar arasında yer alır. Bir diğer düzey farklılığı hastane yönetimi ya da yatak başında verilen etik kararlar arasında göze çarpar. Yoğun bakım ünitesinde kısıtlı sayıdaki ventilatörün dağıtımı yatak başında verilen etik kararlara, pandemi esnasındaki kısıtlı sağlık insan gücünü arttırmak amacıyla farklı uzmanlık alanlarındaki hekimleri asıl uzmanlık alanları dışında Covid servislerinde görevlendirme kararı hastane yönetimi düzeyindeki değer temelli kararlara örnektir.

⁴ World Health Organization. (2007). Ethical considerations in developing a public health response to pandemic influenza. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70006>

⁵ Ekmekçi PE. A discussion on the need for a global ethical stance for public health emergencies: what we have not learned since the plague to covid-19 pandemic? In Ethical challenges during COVID-19 pandemic: perspectives from different countries: webinar booklet / edited by P. Elif Ekmekçi. Ankara: TOBB ETU Publications. Pp: 47-58

2. Bazı etik sorunların çözümü için sağlık hizmet sunumunda yer alan tüm aktörlerin katılımı gereklidir. Aşı araştırmalarının planlanması ve fonlanması, aşı ve ilaç üretimi, dağıtımı, karantina, sosyal mesafe gibi toplumsal önlemlerin kabullenilmesi ve uygulanması tüm aktörlerin katılımını gerektiren etik sorunlar arasında yer alır.
3. Bazı etik sorunların çözümü, ortaya çıktıkları ortamdan farklı bir düzeyde aranmalıdır. Bu nitelikteki kararlara örnek olarak yoğun bakım yatakları gibi çok kısıtlı kaynakların adil dağıtımında, o serviste çalışan hekimlerin karar vermek istememeleri verilebilir. Yoğun bakım hekimleri çok kısıtlı kaynakların dağıtımındaki vicdani yükün, zaten çok talepkâr olan çalışma koşulları içinde kaldıracabileceklerinden ağır bir yük getirdiğinden hareketle hastane yönetiminden ya da sağlık otoritesinden adil dağıtım konusunda geçerli olacak normları belirlemelelerini isteyebilirler.
4. Pandemide önceden ön görülemeyen bazı etik sorunlar ortaya çıkabilir. Böyle durumlarda erken yanıt ve hazırlık sisteminin söz konusu etik sorunun farkına varıp çözüm üretebilecek bir esnekliğe sahip olması gerekir. Örneğin Covid-19 pandemisinde ortaya çıkan ve 65 yaş üstündekilere yönelik ayrımcı ve stigmatize eden yaklaşımlar bu tür durumlara örnek olarak verilebilir.

Pandemide etik sorunların ilki ve en temel olanı bireysel hak ve özgürlükler ile halk sağlığını korumaya yönelik kısıtlayıcı önlemlerin yarattığı etik ikilemdir. Karantina, maske kullanımı, sosyal mesafe, evden çalışma ve uzaktan eğitim ya da aşı yaptırma zorunlulukları salgının yayılımının yavaşlatılması ya da durdurulması için etkili yöntemlerdir. Bu nedenle pandemi esnasında pek çok ülkede sağlık otoriteleri bu gibi önlemlerin alınmasını talep etmiştir. Diğer taraftan tüm bu uygulamalar, bireysel hak ve özgürlükleri göz ardı eden, özerkliği yok sayan bir nitelik taşımaktadır. Tüm bu uygulamaların altında utiliteryan bir perspektifle toplumun en yüksek faydasını gözetme çabası yatmaktadır.⁶ Halk sağlığı etiği açısından son derece anlaşılabilir olan bu pers-

⁶ Utilitarian yaklaşıma göre bir eylemin etik açıdan doğru ya da yanlış olduğunu eylemin sonuçları belirler. Daha fazla insan için daha fazla faydayı üreten eylem doğru kabul edilir. Halk sağlığı politikaları ve sağlık ekonomisinde verilen kararlar çoğu zaman bu yaklaşım ile temellendirilir. Daha fazla bilgi için bakınız: Stanford Encyclopedia of Philosophy <https://plato.stanford.edu/entries/utilitarianism-history/>

pektif, bireysel liberal etik çerçeve tarafından eleştiriyeye açıktır. Zira toplumsal faydayı maksimize etmek amacı ipso facto olarak sağlık otoritesinin paternalistik tutumunu haklı çıkarmaz. Bireyin kendi adına karar verme ve bu kararı uygulama hakkı olarak tanımlanan özerklik, bireyin vaz geçilemez ve devredilemez temel hakları arasındadır. Halk sağlığı acil durumlarında sağlık otoritesi tarafından getirilen ve özerkliği kısıtlayan önlemlerin etik açıdan haklı çıkarılabilmesi için bazı kriterlerin sağlanmış olması gerekir. Bu kriterler “Principles of Biomedical Ethics” kitabının yazarları ve ilke temelli etik kuramı tıp ve araştırma etiğine uyarlayan Beauchamp ve Childress tarafından, etik ikilem durumlarında etik karar verme sürecine ışık tutmak amacıyla belirlenmiştir.⁷

1. Eylemin koruduğu değer göz ardı edilen değerden daha üstün olduğuna dair geçerli etik ve olgusal argümanlar bulunmalı.
2. Seçilen eylemin, korunması istenen değeri koruma olasılığı yüksek olmalı.
3. Diğer etik değer göz ardı edilmesi kaçınılmaz olmalı.
4. Göz ardı edilen değer yaratacağı olumsuzlukları en aza indirmek için önlemler alınmalı.
5. Mümkün olan en az değer harcanmalı.
6. Karar duygusal ya da pratik çıkarılara/ kaygılara bağlı olarak alınmamış olmalı.

Covid-19 pandemisinde özerklik ile halk sağlığını korumaya yönelik kısıtlayıcı önlemlerin yarattığı etik ikilem kriterler doğrultusunda aşağıdaki gibi bir çözümlenmeye tabi tutulabilir: (Tablo 1)

⁷ Beauchamp, T.L. and Childress, J.F. (2013) Principles of Biomedical Ethics. 8th Edition, Oxford University Press, New York.

Etik ikileme yaklaşım kriterleri	Covid-19 pandemisindeki yaklaşımın değerlendirilmesi
1. Seçilen eylemin koruduğu değer harcanan değerden daha üstün olduğuna dair geçerli etik ve olgusal argümanlar bulunmalı.	Pandemi, özellikle COVID-19'da olduğu gibi tanı, tedavi ve korunma açısından bilimsel veriden yoksun olduğumuz yeni bir mikroorganizma kaynaklıysa, tüm insanlık için varoluşsal bir risk içerebilir. Bu nedenle eldeki kısıtlı veriler doğrultusunda halk sağlığını korumaya yönelik önlemler özerkliği göz ardı etmeyi haklı çıkaracak durumdadır.
2. Seçilen eylemin, korunması istenen değeri koruma olasılığı yüksek olmalı.	Damlacık yoluyla bulaşan bir viral ajandan korunmak için maske, sosyal mesafe ve aşılama uygulamalarının yayılımı yavaşlatacağına dair yeterli bilimsel kanıt bulunmaktadır.
3. Diğer etik değer harcanması kaçınılmaz olmalı.	Covid-19 pandemisinde alınan halk sağlığı önlemleri otorite tarafından zorunlu tutulmuştur. Özerk seçme hakkının ortadan kaldırılması zorunlu uygulamanın kaçınılmaz bir komponentidir.
4. Harcanan değer yaratacağı olumsuzlukları en aza indirmek için önlemler alınmalı.	Zorunlu önlemler mümkün olan en kısa sürede kaldırılmış, bireylere korunma amacıyla kendi önlemlerini almak konusunda karar alanı sağlanmıştır.
5. Mümkün olan en az değer harcanmalı.	Özerklik dışında bir etik değer göz ardı edilmemiştir.
6. Karar duygusal ya da pratik çıkarılara/ kaygılara bağlı olarak alınmamış olmalı.	Karar eldeki bilimsel kanıtlara dayalı olarak alınmış ve kanıtlar ışığında güncellenmiştir.

Tablo 1: Covid-19 pandemisinde zorunlu koruma önlemleri ve özerklik arasındaki etik ikileme yaklaşım değerlendirilmesi

Bu değerlendirmeler dışında söz konusu ikileme ile ilgili hak temelli yaklaşım da dikkate alınmalıdır. Ekonomik, Sosyal ve Kültürel Haklara İlişkin Uluslararası Sözleşme ve Dünya Sağlık Örgütü Alma Ata Bildirgesi bireysel ve toplumsal sağlığın bir hak olduğunu bildirmiş olsa da sağlığının temel bir hak olduğuna dair evrensel bir kabul bulunmamaktadır. Bazı ülkelerde sağlık bir hak değil, diğer hizmetler gibi piyasa koşullarına tabi bir meta olarak

konumlandırılmaktadır.⁸ Sağlık hakkının yasal olarak tanımlanmış olması, sağlık otoritesine yasal ve etik sorumluluk yüklemektedir. Bu sorumluluk beraberinde halk sağlığını korumak ve toplumsal yararı gözetmek için bir yetki de getirir. Bu yetki, kamu otoritesine pandemi gibi özel durumlarda bireysel hak ve özgürlükleri kısıtlama hakkı tanır. Sağlık hakkının yasal bir hak olarak tanımlanmadığı ülkelerde söz konusu kısıtlamamaların hak temelli yaklaşım ile savunulması mümkün değildir. Böyle durumlarda toplumsal yararı gözetmek amacıyla sivil toplum kuruluşları ya da dayanışma grupları devreye girebilir.⁹

Pandemideki etik sorunların ikincisi kısıtlı kaynakların adil dağıtım konusunda yaşanmaktadır. Bu etik sorun yukarıda sayılan özellikler kapsamında global, ulusal ya da bölgesel makro dağıtım bağlamında ve yatak başında hasta özelinde mikro dağıtımda karşımıza çıkmaktadır. Pandemide en öncelikli kısıtlı kaynak olarak aşı görülmektedir. Global düzeydeki dağıtım ile ilgili etik açıdan ilk soru sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerin aşya erişim konusunda bariyerleri olan diğer ülkelere aşı temini konusunda bir yükümlülükleri olup olmadığına ve varlığı tartışılan bu yükümlülüğün dayanağına ilişkindir. Ulusal ya da bölgesel düzeyde kısıtlı kaynakların adil dağıtım sorunu maske gibi basit bazı korunma araçlarına ya da yoğun bakım üniteleri gibi sofistike sağlık hizmetlerine erişim imkanı ile ilgili karşımıza çıkmaktadır. Hasta başındaki mikro dağıtıma ilişkin etik sorunlarda en sıkıntılı değerlendirme bu dağıtımın hangi kritere dayalı olarak yapılacağına ilişkindir. Hekimler, hekimlik mesleğinin kendilerine yüklediği etik sorumluluk nedeniyle mikro dağıtımda tıbbi ihtiyacı ön planda tutarlar. Başka bir deyişle, hekim hastasına yarar sağlama ilkesinden hareketle sağlık hizmeti dağıtımında “hastasının ihtiyacı” dışında başka bir kriterle yaklaşamaz. Ancak, pandemi gibi çok sayıda kişinin aynı anda sağlık hizmeti gereksinimi içinde olması, normal koşullarda ihtiyacı karşılayan kaynakların kaçınılmaz olarak yetersiz kalmasına neden olur. Bu koşullar altında adil dağıtım yapabilmek için “ihtiyacı” dışında başka kriterlere başvurulması önerilir. “İlk gelenin ilk hizmet alması”, “tıbbi yararlanma kapasitesi”, “yaş”, “toplumsal konum”, “sosyal güvenlik sistemine yapılan katkı

⁸ Ekmekçi PE. Pandemide Etik Sorunlar Nasıl Ele Alınmalı? Yeni Bir Kuramsal Çerçeve Önerisi. Editör: Güvercin C. Pandemi Etiği. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022.

⁹ Faden, Ruth, Justin Bernstein, and Sirine Shebaya, “Public Health Ethics”, The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Spring 2022 Edition), Edward N. Zalta (ed.)

nedeniyle hak ediş” söz konusu diğer kriterler arasında sayılabilir. “Tıbbi ihtiyaç” dışındaki tüm kriterlerin adalet arayışı esnasında bazı hastaları dışladığı ve ayrımcılığa tabi tuttuğu gözden kaçmamalıdır. Örneğin “tıbbi yararlanma kapasitesine” dayalı yapılan bir mikro dağıtım ko-morbiditesi olan kompleks hastaların ikinci plana atılmasına, “yaş kriteri” ileri yaştaki hastaların ayrımcılığa uğramasına yol açabilir. Bu nedenle “tıbbi ihtiyaç” dışındaki kriterlerin kullanılmasının kaçınılmaz olduğu durumlarda ortaya çıkan etik ikilemlerin fark edilmesi ve yukarıda bahsi geçen etik ikileme yaklaşım metodolojisi kapsamında etraflıca değerlendirilmesi gereklidir.

Araştırma ve yayın etiğine ilişkin değer problemleri pandemide karşılaşılan üçüncü grup etik sorunları oluşturur. Bilimsel veriye hemen erişim gereksinimi aynı hipotez ve metodoloji ile çok sayıda klinik araştırmanın yapılması ile sonuçlanmış, bu araştırma protokollerini değerlendirmekle yükümlü etik kurulların çok büyük ve ani bir iş yükü ile karşı karşıya kalmasına neden olmuştur.¹⁰ Bilgiye hızlı erişim gereksinimi açık bilim kaynaklarının yaygın kullanımı ile sonuçlanmıştır. Açık bilim kaynakları ile hızla paylaşılan bazı araştırma sonuçlarının kısa zaman içinde geçersizliğinin kanıtlanması infodemiye köruklemiş, sosyal medyada oluşan yankı odaları sözde bilimin tüm olumsuz sonuçlarının yaygınlaşmasına yol açmıştır. Aşı karışıklığı, aşı kararsızlığı ve bireysel korunma önlemlerine direnç ile sonuçlanan bu durum, pandemi gibi global acil durumlarda bile sorumlu bilimsel araştırma ilkelerinin terk edilmemesinin ne kadar önemli olduğunun bir göstergesi olmuştur.¹¹

Pandemide ortaya çıkan bir diğer etik sorun alanı incinebilir gruplar ve yeni ortaya çıkan dezavantajlılık durumlarına ilişkindir. Covid-19 dışındaki akut ya da kronik sağlık sorunları yaşayanların sağlık hizmetlerine erişimlerinin kısıtlı olması bu hastaların yeni bir dezavantajlı grup olarak karşımıza çıkmasına neden olmuştur. Bir diğer dezavantajlı grup hekimler ve sağlık çalışanlarıdır. Bir taraftan yoğun ihtiyaç nedeniyle istifa ve emeklilik gibi özlük haklarının kısıtlanması, diğer taraftan üstlendikleri Covid-19 ile enfekte olma ve aile fert-

¹⁰ Buruk B, Guner MD, Ekmekci PE, Celebi AS. Comparison of COVID-19 studies registered in the clinical trial platforms: A research ethics analysis perspective. *Dev World Bioeth.* 2021 Sep 13. doi: 10.1111/dewb.12333. Epub ahead of print. PMID: 34515393.

¹¹ Ekmekci P. E., Güner M. D., Buruk B., Güneş B., Arda B. & Görkey, Ş. Challenges and practices arising during public health emergencies: A qualitative survey on ethics committees. *Developing World Bioethics* 2022. 1– 11. <https://doi.org/10.1111/dewb.12345>

lerini de kontamine etme riski hekimlerden beklenen özgeci tutumun sınırları konusunda derin tartışmalara yol açmıştır. The American Medical Association (AMA) Code of Medical Ethics'e göre hekimlerin bir salgın durumunda, sağlık hizmeti sunmak kendi sağlıklarını ya da yaşamlarını tehdit ediyor olsa bile bireysel ve kolektif olarak hizmet etme sorumluluğu vardır. Benzer şekilde DSÖ'de hekimlerin mesleklerini icra ederken belirli bir miktar risk aldıklarını kabul etmelerini gerekli görür. Bu tartışmanın diğer önemli argümanları hekim ve toplum arasındaki toplumsal sözleşme, hekimlerin mesleğe başlarken kabul ettiği varsayılan riskler ve pandeminin bu varsayım ya da sözleşmenin koşullarını geçersiz kılmasına dayalı olarak geliştirilmiştir.¹²

Endikasyon dışı (off-label) ilaç kullanımı pandemide ortaya çıkan diğer önemli etik sorun alanları arasında yer almaktadır. Hastaya yarar sağlamak ve toplum sağlığını korumak amacıyla önerilen ve özellikle Covid-19 pandemisinin ilk yılında oldukça yaygın olarak gündeme gelen endikasyon dışı ilaç kullanımı, hekimin ilaç ve tedavi seçimindeki özerkliğinin kısıtlanması ve hastalardan yeterli ve kabul edilebilir onam alınmadan bu kullanımın gerçekleşmesi nedeniyle etik açıdan problemlidir. Pandemi durumlarında off-label ilaç kullanmanın etik koşulları şu şekilde sıralanabilir:

- Endikasyon dışı kullanımın yeteri bilimsel veri ile desteklenmiş olması
- Eksik kanıtın toplanması için hızla araştırmaların yapılmasının teşviki
- Hastaları, kendilerine verilen tedavinin endikasyon dışı olduğu konusunda bilgilendirme
- Endikasyon dışı kullanımın yaratacağı risklerin beklenen faydadan büyük olmaması
- Endikasyon dışı kullanılan ilacın etkinliğine dair ortaya çıkan yeni bilimsel verilere göre sürekli gözden geçirilmesi
- Endikasyon dışı kullanım ile ilgili toplumsal bilgilendirmenin yapılması

Bir diğer sorun, ortaya çıkan tüm bu etik sorunların çözümünde başvurulacak metodolojinin eksikliğidir. Başka bir deyişle mevcut tıp etiği yaklaşımlarının hiç biri tek başına pandemide yaşanan etik sorun ve ikilemlerin çözümünde

¹² Ekmekci PE, Buruk B. Why do we need ethics more than ever during COVID-19 Pandemic? *Medicine and Law* 2021; 40(2):165-179, 2021.

yeterli olmamaktadır. Pandemi ve benzeri global halk sağlığı acillerine ilişkin yeni bir etik çözümleme metodolojisine gereksinim vardır. Literatürde bu gereksinimi karşılamak üzere geliştirilmiş bazı öneriler yer almaktadır. Geliştirilen metodolojilerin en iyi bilineni Upshur tarafından 2002 yılında önerilen ve klinik araştırmalar için kullanılan ilke temelli etik metodolojinin modifikasyonunu öneren çalışmadır.¹³ Bir diğer metodoloji önerisi Covid-19 pandemisi esnasında Ekmekci ve Folayan tarafından yapılmıştır.¹⁴ Söz konusu metodoloji etik sorunları ortaya çıkaran nedensel süreçlerin ve bu süreçlerin birbirleri ile etkileşiminin anlaşılmasını sağlayan ve uyum kuramı çerçevesinde bütünsel ve entegre bir etik perspektif içermektedir. Bu makalede, konunun dışına çıkmamak gayesi ile değinilen metodoloji önerilerinin kuramsal detaylarına girilmemiş ve sadece Covid-19 pandemisinde geldiğimiz noktanın uyum kuramı temelli metodolojilerin ilke temelli yaklaşımlardan daha gerçekçi ve uygulanabilir olduğunu gösterdiğini söylemekle yetinilmiştir.

Sonuç

İnsanlık tarihinde önemli dönüm noktalarında rol oynayan salgın ve bulaşıcı hastalıklar, yeni viral ajanların neden olduğu pandemilerle gündeme gelmektedir. Halen içinde bulunduğumuz Covid-19 pandemisi, etik ikilemler ve bunlara yaklaşım metodolojileri açısından pek çok sorunu gündeme getirmiştir. Bu sorunlardan yola çıkarak pandemide etik karar verme süreçlerinde nedensel süreçleri göz önünde bulunduran bütüncül bir yaklaşımın takip edilmesi gerektiği söylenebilir.

13 Upshur RE. Principles for the justification of public health intervention. *Can J Public Health*. 2002 Mar-Apr;93(2):101-3.

14 Ekmekci, P. E., Folayan, M. O. A Theoretical Framework for Ethical Decision-Making During Public Health Emergencies. *Acta Bioethica*, 2022;28(1).

Kaynaklar

1. World Health Organization. (2007). Ethical considerations in developing a public health response to pandemic influenza. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70006>
2. Ekmekci PE. A discussion on the need for a global ethical stance for public health emergencies: what we have not learned since the plague to covid-19 pandemic? In Ethical challenges during COVID-19 pandemic: perspectives from different countries: webinar booklet / edited by P. Elif Ekmekçi. Ankara: TOBB ETU Publications. Pp: 47-58.
3. Beauchamp, T.L. and Childress, J.F. (2013) Principles of Biomedical Ethics. 8th Edition, Oxford University Press, New York.
4. Ekmekci PE. Pandemiye Etik Sorunlar Nasıl Ele Alınmalı? Yeni Bir Kuramsal Çerçeve Önerisi. Editör: Güvercin C. Pandemi Etiği. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022.
5. Faden, R, Justin B, and Sirine S, "Public Health Ethics", The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Spring 2022 Edition), Edward N. Zalta (ed.)
6. Buruk B, Guner MD, Ekmekci PE, Celebi AS. Comparison of COVID-19 studies registered in the clinical trial platforms: A research ethics analysis perspective. Dev World Bioeth. 2021 Sep 13. doi: 10.1111/dewb.12333. Epub ahead of print. PMID: 34515393.
7. Ekmekci P E Güner, M D, Buruk B, Güneş B, Arda B & Görkey Ş Challenges and practices arising during public health emergencies: A qualitative survey on ethics committees. Developing World Bioethics 2022. 1– 11. <https://doi.org/10.1111/dewb.12345>.
8. Stanford Encyclopedia of Philosophy <https://plato.stanford.edu/entries/utilitarianism-history/>

YENİ KORONAVİRÜS HASTALIĞININ HATIRLATTIĞI BİR GEREKSİNİM: İNFODEMİ YÖNETİMİ

Prof. Dr. Dilek ASLAN¹

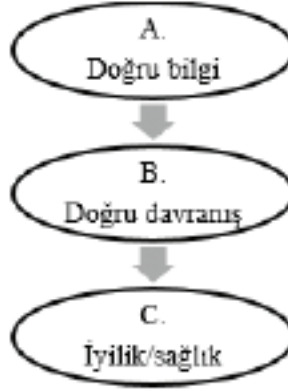
Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19), sağlığın korunması ve geliştirilmesi amacıyla geçmişten bu yana sürdürülen mücadelelerin önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Hastalık ve sağlık ilişkilerinin karışık dinamikleri, primordial ve primer korumanın önemi, halk sağlığı perspektifinin yaşamın bütün alanlarına entegrasyonu, sağlıklı bireyler ve toplumlar için çok disiplinli yaklaşım gibi pek çok konu dünyada “yeniden” gündem olmuş, mevcut eksikler tespit edilerek iyileştirici çalışmalara özellikle yer açılmaya çalışılmıştır. Temel Sağlık Hizmetleri, sağlık hakkı, sağlıkta eşitsizlikler, hakçalık, sağlığın belirleyicileri gibi kavramlar hatırlanmış, gözden geçirilmiştir. Bu kavramsal tartışmaların akla getirdiği soruların bazıları aşağıda sıralanmıştır:

1. Sağlıkta eşitlik nasıl sağlanır?
2. Hak temelli yaklaşım ne anlama gelir?
3. Sağlığın hangi belirleyicileri vardır?
4. Temel Sağlık Hizmetlerinin herkes için sağlanmasının önünde engeller var mıdır?
5. Bireysel hangi sorumluluklar kamusal sorumluluğa katkı sağlayabilir?

Yukarıda yazılı olan soruları sağlıkla ilgili her konuda sormak ve akılcı yanıtları aramak gerekir. Örneğin, kişi sağlık hizmetlerine erişemediğinde, temel sağlık hizmetlerinde bir aksama olduğunda, sağlık güvencesi olmadığı için tedavi alamadığında, doğru bilgi kaynaklarına ulaşamadığında, sağlıkla ilgili bilgisi eksik ya da yanlış olduğu için hastalıklardan korunamadığında benzer sorular sorulabilir. Bu sayede aksayan yönler giderilir, engeller ortadan kalkar. Ancak bu akış kamusal hizmetlerin gücü ve herkese erişiminin sağlanabilmesi ile doğru orantılıdır.

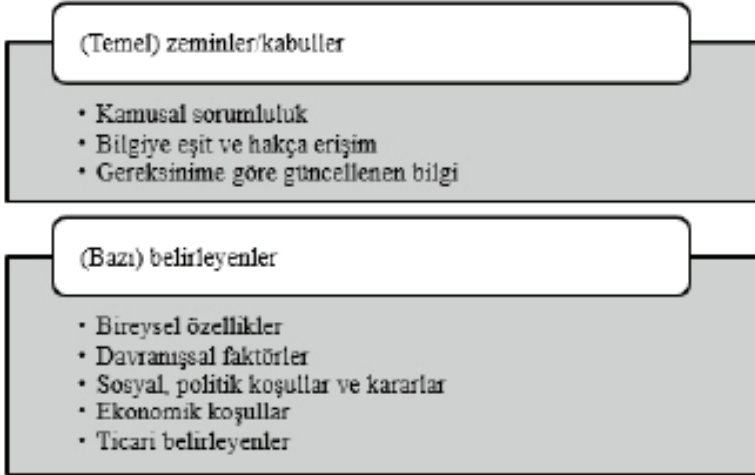
¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
diaslan@hacettepe.edu.tr,diaslan.dr@gmail.com, linkedin.com/in/dilek-aslan-a2488547

Yaşanılan çok sayıda sorun arasında doğru bilgiye erişememe konusu temel bir sorun olarak kabul edilebilir. Kişilerin sağlıkla ilgili doğru davranışlara yönelmeleri beklendiği düşünüldüğünde doğru bilgi sahibi olmanın önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Şekil 1’de doğru bilginin özellikle sağlıkla ilgili doğru davranışa yönelmedeki önemi gösterilmiştir.



Şekil 1. Doğru bilgi ve iyilik/sağlık arasındaki ilişki (1)

Doğru bilgi ve doğru davranış ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için bu akışın bazı temel zeminlerini ve diğer belirleyenlerini de dikkate almak yerinde olur. Şekil 2’de ilgili ayrıntılar açıklanmıştır. Bilgi ve sağlık/iyilik hali arasındaki ilişki bütün bu dinamikler göz önüne alınarak tartışılmalıdır.



Şekil 2. Bilgiden iyilik/sağlığa ilerleyen yolda temel zeminler ve bazı belirleyenler

Bilgi doğru olmadığında, insanlar yanlış davranış ve eğilimler içinde olabilirler. Örneğin, cerrahi maske takmanın COVID-19'dan koruyacağını bilmeyen ya da eksik bilen bir kişi maske takmamayı tercih edebilir. Maske takmadığı zaman da kendisinin COVID-19 olma riskini artırmasının yanı sıra başkalarının da hasta olmasına neden olabilir. Dolayısıyla, bilgi eksikliği, yanlışlığı birey ve/veya toplum sağlığı açısından tehdit yaratan bir boyuta ulaşır. Kişiler bilgileri yanlış ise daha fazla risk alma davranışı içinde olurlar. Ergenlik dönemi gibi bazı dönemlerde bu risklerin daha fazla alındığı bilinmektedir.

O halde; doğru bilgi bu denli yaşamsal ise, bu konuda neden çok sayıda sorun yaşandığı ile ilgili bazı bilimsel bilgileri hatırlamakta yarar bulunmaktadır. Bunlardan birisi doğru ve yanlış bilginin yayılma hızları arasındaki farktır. Doğru bilginin uygulamaya yansımaları için zamana ihtiyaç vardır. Kanıtlanmış bir bilginin gerçek yaşama adaptasyonu için geçen sürenin yaklaşık 17 yıl olduğu ifade edilmektedir (2). Yanlış bilginin ise çok hızlı olarak yayıldığı belirtilmektedir (3).

Bilginin doğruluğunu ve/veya yanlışlığını tartışırken bilimsel olarak bazı kavramları da çok iyi bilmek gerekir. Yazının bundan sonraki bölümünde tartışma infodemi kavramıyla ilgilidir.

İNFODEMİ NEDİR?

İnfodemi, akut/acil olaylarda dijital ve/veya fiziksel ortamlarda yanlış bilgi (*misinformation*), kasıtlı/çarpıtılmış yanlış bilgi (*disinformation*), bilgi boşluğu (*information voids*), söylenti (*rumor*), doğrulanmamış bilgi (*unchecked information*), komplo teorileri (*conspiracy theory*) gibi farklı şekillerde seyreden bilgi bolluğu ya da aşırı bilgi olarak tanımlanmaktadır. İnfodemi nedeniyle kişiler doğru bilgilere erişemezler, dolayısıyla istenilen davranışları sergileyemezler (4). Bilginin üretildiği ortamlar ve insan ilişkisine vurgu yapan “*Information Landscape*” tanımlaması da DSÖ tarafından kullanılmaktadır (5).

İnfodemi, uzun yıllardan bu yana gündemde olan bir konudur, ancak kavram ile ilgili farkındalık COVID-19 sürecinde daha sık gündeme taşınmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Genel Direktörü tarafından COVID-19 pandemi mücadelesinde infodemi mücadelesinin öneminin altına çizilmesinin ardından konuyla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. İnsanların ve toplumların pande-

miden eşit olmayan düzeylerde etkilenimi, bulaşma, duyarlılık ve kırılabilirlik düzeylerindeki farklılıklar COVID-19'un farklı sonuçlarının görülmesine yol açmıştır. İnfodeminin bütün bu eşitsizliklerden etkilendiği, eşitsizlikleri de derinleştirdiği belirtilmektedir (5).

İNFODEMİ HANGİ ALANLARDA DAHA FAZLA GÖRÜLÜR?

İnfodemi bilim, sağlık hizmetleri ve uygulamaları, klasik ve sosyal medya gibi farklı alanlarda görülebilir. Dijital ortamların fiziksel ortamlara göre infodemi açısından daha riskli olduğu bilinmektedir. İnfodeminin görüldüğü alanlar tek tek olabileceği gibi etkileşimli bir sürecin de ilerleyebileceği akılda tutulmalıdır (6). Bu durum daha karmaşık bir durumdur.

İNFODEMİNİN NEDENLERİ NELERDİR?

İnfodeminin nedenleri ile ilgili Pian ve arkadaşları (2021) aşağıdaki kategorizasyonu kullanmışlardır (7):

1. Sosyal medya kullanımı
2. Düşük sağlık okuryazarlığı, düşük e-sağlık okuryazarlığı
3. Söylenti yayılımının ve toplumda psikososyal sorunların kısır döngüsü
4. Hızlı bilimsel makale süreçleri (akran değerlendirmesi olmadan işleyen/işletilen süreçler)
5. Diğer (ideolojik konular, sağlık bilgi gereksinimi, fazla miktarda sağlık bilgisi, finansal teşvikler, yetersiz rehberlik, güven eksikliği, vb)

İNFODEMİ HANGİ SONUÇLARA NEDEN OLUR?

İnfodemi, sağlık alanında görüldüğünde sağlıkla ilgili doğru bilgiye erişim sağlanamamış olur. Bu durum çoğunlukla bireylerin ve/veya toplumların istenmeyen sağlık davranışlarına yönelmeleriyle sonuçlanır. Hastalıklar önlenemez, yeni sorunlar ortaya çıkar. Sosyal, ekonomik, yapısal, toplumsal sorunlar derinleşebilir, hastalıkların seyri değişebilir, ölümler görülebilir. Bu gibi durumların yaşanılmaması için infodemi önlenmelidir. Pian ve arkadaşları (2021) infodeminin etkilerini aşağıda yazılı olan temel kategorilerde tanımlamışlardır (7):

1. Psikososyal etkiler
2. Güvenin azalması
3. Koruyucu önlemlerin gerilemesi
4. Panik
5. Sosyal sorunlar (şiddet, ırkçılık, yabancı düşmanlığı, vb)
6. Küresel ekonomide gerileme

İNFODEMİ İLE NASIL MÜCADELE EDELİM? İNFODEMİYİ NASIL YÖNETELİM?

İnfodemi mücadelesi geniş bir perspektife gereksinim duyar. Bu perspektif, küresel halk sağlığı yaklaşımı ile de uyumludur. Konunun düşünsel ve teknik zemini birlikte değerlendirilmelidir. Bu noktada, infodemi yönetimi DSÖ tarafından bir yetkinlik alanı olarak da kabul edilmiş, bu konuda kapasite geliştirme çalışmaları küresel düzeyde hız kazanmıştır (8). İnfodemi yönetimi çoğunlukla acil/kriz durumları için tanımlanmaktadır. Örneğin; Calleja ve arkadaşları (2021), aşağıdaki adımları herhangi bir acil durum/kriz anında görülen infodemi yönetimine rehberlik etmesi açısından önermektedir (9):

1. Sağlıkla ilgili acil durumlar sırasında infodeminin etkisini değerlendirmek ve sürekli olarak izlemek
2. İnfodeminin yayılımını ve risklerini anlamak
3. İnfodemiye ve yarattığı zararlı etkileri azaltan ve bunlara karşı koruma sağlayan müdahalelere yanıt vermek ve uygulamak
4. İnfodemiye yönelik müdahaleleri değerlendirmek ve bireylerin/toplulukların infodemiye karşı dayanıklılığını güçlendirmek
5. İnfodemi yönetimi için müdahalelerin ve müdahale araçlarının geliştirilmesini, adaptasyon çalışmalarını ve uygulamaları desteklemek

Daha genel bir çerçevede düşünüldüğünde, Eyesenbach ve arkadaşlarının (2020) infodemi yönetimi için önerdiği dört temel dayanak (pillar) da oldukça yol göstericidir (6):

1. Doğru bilgi akışının sağlanmasının kolaylaştırılması
2. Bilginin filtrelenmesi, doğrulanması
3. E-sağlık okuryazarlığının sağlanması
4. Bilginin sistematik olarak izlenmesi, sosyal dinleme

Dayanaklardan herhangi birisi gerçekleşmediğinde infodemi yönetilemez bir duruma gelir. Bu konuda en güncel küresel örneğin COVID-19 süreci olduğunu söylemek yanlış olmaz. Bu süreçte aşağıdaki eksikliklerin görüldüğü hatırlanmalıdır:

1. Doğru bilgi üretiminde, paylaşımında sorunlar olmuştur.
2. Bireylere iletilen bilgilerin doğrulanması ile ilgili gecikmeler yaşanmıştır.
3. Toplumların sağlık okuryazarlığı ve e-sağlık okuryazarlığı yeterli olmadığı için bilginin davranışları yönlendirmesi yeterli olamamıştır. Sağlık okuryazarlığının beceri (skills), görev (task), bağlam (context) ve konu (text) gibi bileşenleri bulunmaktadır. Örneğin, sağlıkla ilgili görev denildiğinde yapılması beklenen eylemler anlaşılmalıdır. Ya da beceri denildiğinde, bireylerin, sağlık profesyonellerinin sahip olmaları gereken beceriler işaret edilmektedir.
4. Bilgi sistematik olarak izlenememiştir. İnsanların davranışlarının altında yatan nedenler yeterince anlaşılammıştır.

İnfodemi, önlenebilir. Temel amaç “tamamen önleme” olmalıdır. Bu amaçla; infodeminin nedenlerine, infodemiye üreten koşullara, infodeminin belirleyicilerine, vb. yönelik müdahalelere gereksinim vardır (Şekil 1 ve Şekil 2). Bu müdahaleler halk sağlığının temel prensipleriyle de uyumludur.

İnfodemi yönetimi, aşağıda yazılı dört faaliyet aracılığıyla sağlık alanında olumlu sonuçlar almayı hedefler:

1. Topluluğun endişelerini ve sorularını dinlemek
2. Riski ve sağlık profesyonellerinin önerilerini anlamayı desteklemek
3. Yanlış bilgilere karşı direnç geliştirmek
4. İstendik davranışlarda ve eylemlerde bulunmaları için bireyleri ve toplumları bütün süreçlere dahil etmek, güçlendirmek

İnfodemi tamamıyla önlenemediğinde infodeminin yaratacağı olumsuz sonuçların etkisini azaltmak da “kabul edilebilir” bir adım olabilir. Bu amaçla; bilgi bir kişiye ulaştığında, aşağıda yazılı olan önerilerin dikkate alınarak infodeminin olumsuz etkilerini azaltmak olanaklıdır:

1. Kaynağın kendisine ulaşın.
2. Okuduğunuz belgelerde sadece başlıklara bakmayın, içerikleri inceleyin.

3. Yazarın kim olduğunu araştırın.
4. Belgenin tarihini kontrol edin.
5. Belgede yer alan içeriği destekleyen kaynakları inceleyin.
6. Belge içinde taraf tutmaya neden olacak konuları inceleyin.
7. Doğrulama sitelerine başvurun.

Sonuç olarak;

- İnfodemi, bireylerin ve toplumun sağlığını tehdit eden bir sorundur.
- İnfodemi önlenemez. Dolayısıyla, önlenmelidir, etkileri azaltılmadır.
- Günümüzde infodeminin sadece akut ya da kriz süreçleriyle anılması konunun yaygınlığı ve önemi açısından sınırlı bir yaklaşım olarak kabul edilebilir.
- Çok çeşitli alanlarda karşılaşılan infodeminin bu bakış açısıyla da değerlendirilmesi uygun olur.

Kaynaklar

- 1) Aslan D. Halk Sağlığı Bakış Açısıyla İnfodemi Yönetimi, Hipokrat Yayıncılık, 2022.
- 2) Espina CR, Spracklin E. What is information literacy in an infodemic? Nurse Educ Today. 2022 Apr;111:105294.
- 3) van der Linden S. Misinformation: susceptibility, spread, and interventions to immunize the public. Nat Med. 2022;28:460-467.
- 4) WHO, Infodemic [Internet] https://www.who.int/health-topics/infodemic#tab=tab_1
- 5) Tomes N, Parry MS. What are the historical roots of the COVID-19 infodemic? Lessons from the past [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
- 6) Eysenbach G. How to Fight an infodemic: the four pillars of infodemic management. J Med Internet Res. 2020 Jun 29;22(6):e21820.
- 7) Pian W, Chi J, Ma F. The causes, impacts and countermeasures of COVID-19 “Infodemic”: A systematic review using narrative synthesis. Inf Process Manag. 2021 Nov;58(6):102713.
- 8) WHO, Let’s flatten the infodemic curve. [Internet] <https://www.who.int/news-room/spotlight/let-s-flatten-the-infodemic-curve> Son erişim: 1.1.2023.
- 9) Calleja N, AbdAllah A, Abad N, et al. A Public health research agenda for managing infodemics: methods and results of the first WHO infodemiology conference. JMIR Infodemiology. 2021 Sep 15;1(1):e30979.

COVID 19'LU HASTADA AKUT DÖNEMDE VE POST COVID DÖNEMDE REHABİLİTASYON YAKLAŞIMLARI

Prof. Dr. Belma Füsun KÖSEOĞLU¹

Bu hastalar akut dönemde COVID-19'a bağlı tutulum ve komplikasyonlara, hastanede veya yoğun bakımda uzun yatış süresine, immobilizasyona ve daha önceki hastalıklarına bağlı olarak çok sayıda semptom ve problemlere sahiptirler. Akut enfeksiyon epizodundan iyileşmeyi takiben yeni başlangıçlı semptomlar veya ilk hastalık döneminden itibaren devam eden semptom ve klinik tablolar ise post COVID dönemde görülmektedir.

Akut ve post covid dönemde rehabilitasyon uygulamalarından yarar gören durumlar (1-7):

Yoğun bakım sendromları (PICS,kritik hastalık nöromiyopatisi gibi),

Respiratuvar problemler,

Kardiyovasküler problemler ve ortostatik intolerans,

İnme, hipoksik iskemik beyin lezyonu, meningoensefalit, Guillain-Barré sendromu gibi nörolojik bozukluklara bağlı defisit ve komplikasyonlar,

Bası yarası, eklem kontraktürü, kondüsyon bozukluğu, kas kuvvetsizliği, yorgunluk, tremor, ağrı ve egzersiz sonrası semptomlarda alevlenme (PESE) gibi durumlar,

Anksiyete, depresyon, uyku problemleri, kronik dönemde post travmatik stres bozuklukları ve kognitif bozukluklar gibi mental ve nöropsikolojik belirtiler,

Yutma, ses ve konuşma bozuklukları, koku alma problemleri,

Günlük yaşam aktivitelerinde, fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde azalma ve

¹ TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Ankara, fkoseoglu28@gmail.com

bozulma gibi biyo-psiko-sosyal açıdan engellilik/özürlülük oluşturan multiple problemlerdir.

Bu hastalıkta rehabilitasyonun amaçları (1-7): semptomları azaltmak, komplikasyonları önlemek, immobilizasyonun etkilerini azaltmak, fonksiyon bozukluklarını ve günlük yaşam aktivitelerini düzeltmek, morbiditeyi azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak, özürlülük/engelliliği ortadan kaldırarak topluma tam ve bağımsız katılımı sağlamaktır.

Rehabilitasyon uygulamaları için sevk etme (5-7):

Hastaneden taburcu olmadan önce hasta rehabilitasyon ihtiyacı için değerlendirilmelidir. Yorgunluk, dispne, azalmış egzersiz kapasitesi, post travmatik stres bozukluğu (PTSD) belirtileri, ağrı, disfoni, öksürük, disfaji, anksiyete, depresyon, konsantrasyon, hafıza ve kontinans sorunları gibi problemleri olanlar rehabilitasyon kliniklerine sevk edilmelidir.

Post COVID dönemde semptom ve problemler hastanın fonksiyonlarında, aktivite ve katılımda kısıtlanmalar, yaşam kalitesinde ve kendini iyi hissetmede bozulmalara sebep olmuşsa kırmızı bayrakların varlığına dikkat edilerek rehabilitasyon uygulamaları için refere edilmelidirler.

Rehabilitasyon uygulamaları için işgücü (1,2,5):

Pandemi sürecinde akut dönemde hastanelerde «COVID TAKIMLARI» oluşturulmuştur. Bu ekipte hastanın ihtiyacına göre rehabilitasyon uzman hekim, rehabilitasyon hemşiresi, fizyoterapist, ergoterapist (iş-uğraşı terapisti), dil-konuşma terapisti ve psikolog görevlidir. Akut veya Post COVID dönemdeki hastada çok farklı sistemlere ait problemler ve bunların sonucu olarak fiziksel, kognitif, iletişim ve mental fonksiyonlarda, aktivite ve katılımda kısıtlanmalar ve yaşam kalitesinde ve kendini iyi hissetmede bozulmalar olduğu için tek bir uzmanlık dalının bakış açısı yetersiz olup interdisipliner ve multi-disipliner yaklaşım rehabilitasyon sonuçlarının optimal olması için en uygun olanıdır.

Post COVID dönemde rehabilitasyon öncesi kırmızı bayraklar (2,3,5):

Post COVID dönemde **egzersizle desaturasyon ve kardiyak tutulum** rehabilitasyon programı öncesi değerlendirme gerektiren ciddi durumlardır. Mevcutsa egzersiz eğitimi öncesi tedavi edilmelidir. **Ortostatik tolerans bo-**

zuklukları ve egzersiz sonrası semptomlarda alevlenme (*post-exertional symptom exacerbation-PESE*) durumları ise rehabilitasyon planında ve uygulamalarında yeni düzenlemelere ihtiyaç yaratır. İleri yaşta, çok zayıf, güçsüz hastalar ve gebeler gibi özel gruplarda egzersiz programları değiştirilmelidir. **COVID öncesi çeşitli hastalıkları** (nörolojik, kardiyovasküler, respiratuvar gibi) bulunan hastaların eski egzersiz programları değiştirilmeli yeni duruma adapte edilmelidir.

Rehabilitasyon programının uygulanma zamanı ve yeri (1-7):

COVID-19 hastalarında rehabilitasyon uygulamalarına başlamak için en uygun zamanın ne olduğuna dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Rehabilitasyona ne zaman başlanacağına ilişkin karar, hastanın tıbbi durumu dikkate alınarak multidisipliner bir ekip tarafından belirlenmelidir.

Güvenli rehabilitasyon için kırmızı bayraklara dikkat ederek, fayda ve zarar gözetilerek, bulaş riskine dikkat edilerek rehabilitasyon yaklaşımları; Akut fazda yoğun bakım veya kritik bakım ünitesinde, subakut fazda hastane kliniklerinde ve rehabilitasyon merkezlerinde, uzun dönemde evde ya da tele rehabilitasyon uygulamaları şeklinde iyileşmeye yardımcı olmak ve kalıcı bozuklukları önlemek üzere hastalığın bütün fazlarında uygulanabilir.

COVID-19 HASTALARINDA REHABİLİTASYON PROGRAMI PLANLAMADAN ÖNCE DEĞERLENDİRME (1-7);

Bu hastalarda PR programı öncesi değerlendirmeler standart olmayıp, hastalık şiddetine, hastanın klinik durumuna, hastanede, serviste veya yoğun bakımda yatarak tedavi altında olmasına, evde takip edilmesine, komplikasyonların ve komorbiditelerin varlığına, kognitif durumuna, katılımına ve fonksiyonlarına bağlı olarak uygulanabilir.

Bu değerlendirmeler sırasında hastayı takip eden hekim ve sağlık personeli ve mümkünse hastanın kendisiyle yapılan görüşmelerden elde edilen veriler ve hasta dosyası kayıtlarından çeşitli derecelerde yararlanılmalıdır. Yazılı belgelerde dahil olmak üzere tüm bilgiler, hastaneler arasında ve diğer hastane temelli veya toplum rehabilitasyon hizmetleri ve birinci basamak sağlık hizmetleri arasında iletilmelidir.

Değerlendirmeler ayrıntılı hikaye, komorbid durumlar, kullanılan ilaçlar, oksijen desteği ve diğer tedavi yaklaşımları; hastada mevcut semptomlar; fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarının incelenmesinin yanında aşağıdakileri kapsar.

- *Ekleme hareket açıklığı değerlendirme*
- *Periferik kas kuvveti değerlendirme* (Medical Research Council (MRC) testi, dinamometrik test, izokinetik kas testi vb.)
- *Denge değerlendirme* (Berg balans skalası vb.)
- *Yatak başı fonksiyonel değerlendirme* (Kısa Fiziksel performans Bataryası, 30 saniye veya 1 dk. otur kalk testi vb.)
- *İstirahat ve egzersiz dispne değerlendirme* (Borg Dispne skalası, modifiye MRC dispne skalası gibi)
- *Solunum fonksiyonlarını değerlendirme* (spirometri, diffüzyon kapasitesi)
- *Respiratuvar kas kuvveti ve dayanıklılığını değerlendirme* [Maksimal inspiratuvar basınç (MIP), Maksimal ekspiratuvar basınç (MEP) ve Maksimal istemli ventilasyon (MVV)]
- *Egzersiz kapasitesi değerlendirme* (Mekik testi, 2 ve 6 dk yürüme testi gibi alan testleri veya efor testi-Kardiyopulmoner Egzersiz Testi gibi ölçümler)
- *Günlük Yaşam Aktivitelerini (GYA) değerlendirme* (Post-COVID-19 Functional Status Scale, Barthel, Functional Independence Measure-FIM vb.)
- *Psikolojik değerlendirme* (Hospital Anxiety Depression Scale, Beck Depression Inventory /Beck Anxiety Inventory vb.)
- *Kognitif fonksiyonları değerlendirme* (Mini Mental State Examination , Montreal Cognitive Assessment vb.)
- *Yorgunluk ve Egzersiz Sonrası Semptom Alevlenmesi(PESE) değerlendirme*
- *Ağrı değerlendirme*
- *Konuşma ve yutma değerlendirme*
- *Yaşam kalitesi değerlendirme* (Short Form-36, EuroQol- 5 Dimension, Saint George Respiratory Questionnaire vb.)
- *Nutrisyonel değerlendirme*

REHABİLİTASYON PLANI

Hastalık şiddeti, klinik tablo, COVID-19'a ait komplikasyonların varlığı, hastanın COVID öncesi hastalıkları, fizik muayene ve değerlendirmelerden elde edilen sonuçlar ve laboratuvar bulguları gibi veriler bir arada değerlendirilerek *hastanın ihtiyaçlarına uygun bireysel bir rehabilitasyon programı* çizilmektedir.

COVID-19 hastalarında rehabilitasyon yaklaşımları çok çeşitli öğelerden meydana gelir ve hastanın ihtiyaçlarına uygun olarak değişik kombinasyonlar halinde uygulanabilir.

COVID-19 hastalarında rehabilitasyon programının içeriği (1-7):

Hasta ve ailesinin eğitimi, postür değişikliği/pozisyonel tedavi, mobilizasyon ve yürüme eğitimi, egzersiz eğitimi, oksijen desteğinin mobilizasyon ve egzersize uygun değiştirilmesi, asistif cihaz kullanımı ve eğitimi, günlük yaşam aktiviteleri ve işe dönme eğitimi, egzersiz sonrası semptomlarda alevlenme (PESE), ortostatik intolerans, yorgunluk, ağrı, kognitif/bilişsel bozukluklar, psikosozyal problemler, yutma, ses ve konuşma bozuklukları, koku alma bozukluğu gibi problemlere yaklaşımı içermektedir.

Akut Dönemde Rehabilitasyon Yaklaşımları (1-7):

Hastanede yatan hastalarda (yoğun bakım veya klinikler) rehabilitasyon girişimleri semptomları azaltmak, komplikasyonları önlemek, immobilizasyonun etkilerini azaltmak ve fonksiyonları arttırmaya yönelik yaklaşımlar şeklindedir.

- *Hasta ve ailesinin eğitimi*
- *Mobilizasyon*
- *Respiratuvar yaklaşımlar*
- *Ses ve konuşma bozuklukları ve disfajiye yaklaşım*
- *Psikosozyal destek*
- *Egzersiz eğitimi fonksiyonları kazandırmaya yönelik çok hafif egzersizlerle*

başlatılır. Herhangi bir egzersiz ekipmanı kullanılamaz (3) MET'den daha az enerji maliyeti olan egzersizler). Yatarak, oturarak ve daha sonra ayakta eklem

hareket açıklığı, germe, denge, solunum egzersizleri ve mobiliteye yardımcı cihazlar ile veya kullanmadan yürüme gibi yaklaşımlardır.

REHABİLİTASYON UYGULAMALARI: HASTA VE AİLESİNİN EĞİTİMİ (1-5)

Hasta ve ailesine hastalık ve tedavisi, komorbiditeler ve bu dönemde yapılması gereken değişiklikler, hastalığın uzun dönem potansiyel sonuçları, rehabilitasyonun amacı ve etkileri, hijyen, uyku, doğru beslenme gibi sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarına ait eğitim verilir. Bulaş riskinin sürdüğü dönemlerde eğitim videoları, hasta föyleri, tele-rehabilitasyon ve diğer e-teknolojiler tercih edilir. Bu olanak olmadığında kişisel koruyucu ekipmanlar (KKE) kullanılır.

Post COVID dönemde dispne, egzersiz sonrası semptomlarda alevlenme (PESE), ortostatik intolerans, yorgunluk, ağrı, kognitif/bilişsel bozukluklar, yutma, ses ve konuşma bozuklukları, koku alma problemleri, GYA aktivitelerinde, fonksiyonlarda kısıtlanmalar gibi her semptom ve problemde rehabilitasyona hasta eğitimi verilerek başlanır. **Rehabilitasyon ekibinin her üyesi bu eğitimlerden sorumludur.**

REHABİLİTASYON UYGULAMALARI: MOBİLİZASYON (1-7)

Uzun süre yatağa bağımlı kalmış hastalarda fizyolojik faydalar sağlayacak şekilde “yeterli şiddette fiziksel aktiviteyi” ifade eder.

Mobilizasyon kapsamında "Yatak içi hareketler, yatakta oturma, oturma dengesi kazandırma, yaktan sandalyeye geçme, tilt table ve ayakta tutma vinçleri ile ayakta durma çalışmaları, oturma pozisyonundan ayağa kalkma, ayakta durma dengesi, yürümeye yardımcı cihazlarla başlayarak progresif ambulasyon ve durumu uygun hastalarda yatak içi aktif ve pasif üst ve alt ekstremitte ergometrik egzersizleri uygulanabilir".

REHABİLİTASYON UYGULAMALARI: RESPİRATUVAR YAKLAŞIMLAR (1,2,5-7);

Hafif ve orta derecede hastalıkta uygulanması gerekli respiratuvar yaklaşımlar uygun olan en erken zamanda başlatılmaktadır. Ciddi ve kritik hastalık-

ta ise hastanın durumu stabilize olana ve hastalığın ilerlemesi durduruluncaya kadar öncelik hayatı kurtarmaya yönelik tedavi girişimlerindedir. Hastalığın ilerlemesi durdurulunca ve klinik durum stabil olunca yatakta veya yatak yanında olmak üzere sınırlı respiratuvar rehabilitasyon girişimleri başlatılabilir.

Havayolu temizleme teknikleri, kontrollü solunum teknikleri, mobilizasyon, respiratuvar ve periferik kaslara uygulanan egzersiz eğitimi gibi rehabilitasyon yaklaşımları aerosolizasyon doğuran işlemler olup bulaş döneminde yüzyüze uygulamalar sırasında KKE kullanılmalıdır. Bu kapsamda respiratuvar egzersizlerden bir kısım örnekler aşağıda verilmiştir. Solunum problemleri olan hastalarda diğer egzersiz yaklaşımları ise egzersiz eğitimi başlığı altında sunulmaktadır.

1- Solunum stratejileri

a) **Salgı yönetimi (havayolu temizleme teknikleri)**: Göğüs duvarı ossilasyonu , aspirasyon, İnsentif spirometri, PEP, aktif solunum teknikleri döngüsü, otojenik drenaj, yardımcı öksürük manevraları, huffing veya kontrollü öksürük manevraları.... gibi çok sayıda aktif veya pasif, cihazlı veya cihazsız tekniklerdir.

Her hastaya reçetelenmesi uygun değildir. Produktif öksürüğü olan ve salgılarını boşaltmakta zorluk çekenlerde ve daha önce kistik fibroz, bronşiektazi, nöromusküler hastalıklar gibi mukusun fiziksel özelliklerinin değiştiği ve mukus miktarının arttığı hastalıkları olanlarda kullanılabilirler. Mekanik ventilatörde olan hastalarda salgılar kapalı aspirasyon gibi pasif yöntemlerle dışarı alınır. Non invaziv ventilatörde olup ventilatörden kısa süreli ayrılmayı tolere edebilen hastalarda aktif katılımlı havayolu temizleme yöntemleri başlatılabilir.

Aktif katılımı olmayan, kooperasyonu kötü, bitkin hastalarda hem salgının mobilize edilip santral hava yollarına döndürülmesinde hem de dışarı atılmasında; postural drenaj, vibrasyon ve perküsyon, yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu, mekanik insüflatör-eksüflatör veya aspirasyon yöntemleri gibi yöntemler kullanılabilir.

b) **Kontrollü solunum teknikleri (Breathing retraining)**

Diyafragmatik solunum, büzölmüş dudak solunumu veya kurbağa solunumu gibi çok çeşitli teknikler mevcuttur. Bu tip egzersizlerin solunum iş yü-

künü arttırabileceği, yorgunluk ve oksijen saturasyonunda bozulma ile birlikte hastanın durumunda kötüleşme olabileceği göz önünde bulundurularak uygulanabilir. Kontrollü solunum teknikleri egzersizleri hasta bilinçli ve koopere ise yapılabilir. Yakın izlem ile denenebilir. Kritik hastalık döneminde mekanik ventilatörde olan hastalarda uygulanamaz. Mekanik ventilatörden ayırma döneminde yakın izlem ile denenebilir.

2- Respiratuvar/ventilatuvar kas eğitimi

İstemli izokapnik hiperpne, inspiratuvar eşik yüklenme, inspiratuvar rezistif yüklenme gibi tekniklerdir. Ventilatörden ayırma periyodu sırasında uygun hastalarda inspiratuvar ve ekspiratuvar kas kuvvetlendirme egzersizleri başlatılabilir. Respiratuvar kas egzersizleri kritik hastalık döneminde mekanik ventilatörde olan hastalarda uygulanamaz.

REHABİLİTASYON UYGULAMALARI: EGZERSİZ EĞİTİMİ (1-7)

AKUT DÖNEMDE VE POST COVID DÖNEMDE uygulanan egzersiz çeşitleri aşağıda sunulmaktadır;

- Eklem Hareket Açıklığı (EHA) egzersizleri
- Germe egzersizleri
- Kuvvetlendirme egzersizleri
- Aerobik(Dayanıklılık) egzersizler
- Solunum (Respiratuvar) Egzersizler
- Postür ve Denge egzersizleri
- Nöromuskuler Elektrik Stimülasyon (NMES)
- Günlük yaşam aktivitelerini arttırmaya yönelik rehberlik ve görev spesifik eğitimler

Egzersiz eğitiminde egzersiz çeşitleri hastanın ihtiyaçlarına ve klinik tabloya göre tek tek veya çeşitli kombinasyonlar halinde reçetelenir ve uygulamaları yaptırılır. Post COVID-19 dönemde rehabilitasyonda “Egzersiz Eğitimi” için aşağıda ayrıntılı olarak yazılmış genel egzersiz prensiplerine uyulmalıdır.

Post COVID-19 Dönemde Rehabilitasyonda Egzersiz Eğitiminde Genel Tavsiyeler (1-7)

Post COVID döneminde COVID-19'da kötüleşme meydana gelebilir pulmoner emboli, kalp krizi, kalp yetmezliği ve inme dahil olmak üzere geç başlangıçlı inflamatuvar, tromboembolik ve otonomik komplikasyonlar bildirilmiştir (5).

Klinik durumda bozulma olasılığına karşı hasta rehabilitasyon uygulamaları sırasında sık olarak değerlendirilmeli, yakından izlenmeli, monitörize edilmeli ve gerektiğinde ilgili tıp branşına yönlendirilmelidir (1-3).

Egzersiz reçetesini etkileyecek nörolojik, respiratuvar, kardiyak, psikososyal, kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi klinik durumlar rehabilitasyon öncesinde dikkatle değerlendirilmelidir. Birden fazla sistem tutulumu varsa rehabilitasyon programı tüm sistemler için (nörolojik, respiratuvar kardiyak) paralel olarak sürdürülmelidir (1-3).

Covid-19 kardiyovasküler sistemde kalp yetmezliği, miyokardit, akut koroner sendrom, aritmi, venöz tromboembolik olaylar gibi farklı hasarlar oluşturabilir. Klinik olarak asemptomatik kalp hastalığından başlayarak kardiyogenik şok, multisistem inflamatuvar sendrom gibi ölümcül tablolar gözlenebilir. Covid-19 sonrasında düşük dereceli kardiyak yaralanma olabileceği akılda tutularak yüksek şiddetli egzersizlerden kaçınılmalıdır (3).

Covid-19'a bağlı sistem tutulumları ve patolojinin iyi anlaşılması rehabilitasyon programlarının başlatılma zamanı, egzersizlerin süresi, çeşidi, yoğunluğu, program sırasındaki monitörizasyon ve süpervizyon (hekim-sağlık personeli) derecesi, durdurma kriterleri ve programın uygulanma yeri için ana basamaktır.

Covid-19 öncesinde hastalıkları (kalp hastalıkları, DM, nöromusküler hastalıklar, omurilik yaralanmaları, inme ve diğer nörolojik hastalıklar ve kronik akciğer hastalıkları gibi) olanların klasik egzersiz programı post-covid dönemindeki diğer problemlerde göz önünde tutularak tekrar reçetelenmelidir (1-5).

Post-COVID dönemindeki hastalarda klasik rehabilitasyon programlarında kullanılan aerobik egzersiz şiddeti tespit etme yöntemleri kullanılamaz. Bu dönemde aerobik egzersiz şiddeti tespit etmek için giriş testi çekileme-

yen hastalarda aerobik egzersiz şiddeti «İstirahat Kalp Hızı +20–30» ve RPE «11–14.» olacak şekilde egzersiz eğitimine başlatılır. Hasta egzersiz eğitimi ile yeni ortaya çıkan semptomlar açısından çok yakın takip edilmelidir (1-3).

Bireysel yanıtları ve egzersizin tolere edilip edilemediğini gözlemek, klinik stabiliteyi doğrulamak ve programı değiştirmeyi veya sonlandırmayı gösteren belirti ve semptomları derhal belirlemek amacıyla başlangıçta özellikle hekim süpervizyonu altında uygulanan programlar tavsiye edilir. Süpervizyon süresi hastanın özelliklerine bağlıdır. Süpervizyon egzersiz eğitimi öncesi, sırası ve sonrasında kalp hızı, kan basıncı ,oksijen satürasyonu, ritim ve yeni başlangıçlı semptomların izlenmesidir (3).

İstirahat sırasında hipoksemisi olmayan bazı hastalar ya da birlikte pulmoner hastalığı bulunan hastalar egzersiz sırasında belirgin arteriyel oksijen desaturasyonu, hipoksemi ($\text{SaO}_2 < \%4-5$ 'den fazla veya $\%90$ 'nın altına düşme) gösterebilir. Halihazırda istirahatte sürekli oksijen alan hastalarda sadece ambulasyon için 1-2 L/dk'lık bir akım yeterli olmasına rağmen rehabilitasyon için egzersiz eğitiminde bu miktarın 1L/dk daha artırılması uygundur (1-3).

Kuvvetlendirme (dirençli) egzersizler kalp hastalarında yeni kardiyovasküler olay riskini arttırabileceğinden kardiyak tutulumu olan erken post-COVID hastalarda ilk seansın acil müdahale ekipmanının olduğu rehabilitasyon alanında, süpervizyon ve monitörizasyon altında yapılması tavsiye edilir. Bu süre post-COVID hastanın özelliklerine göre uzatılmaktadır (3).

Kardiyak tutulumu olan post COVID hastalarda genel olarak hastalıktan 4 hafta sonra egzersiz eğitimine başlanabilir.COVID-19'a bağlı olarak miyokardit veya kardiyomyopatisi olan hastalarda uluslararası rehberler takip edilerek 3-6 ay süreyle istirahat edilmeli ve egzersiz eğitimine başlanmamalıdır. Egzersiz eğitimi ancak sol ventrikül fonksiyonları, miyokardiyal yaralanma ile ilgili biomarkerlar, 24 saatlik EKG monitörizasyonu ve egzersiz testi normal ise başlatılabilir. İzole perikarditi olan hastalarda ise egzersiz eğitime başlamak için 6 hafta beklenmelidir (3).

Katılımı iyi olmayan ağır hastalarda pasif EHA, germe egzersizleri ve Nöromuskuler Elektrik Stimülasyon (NMES)_uygulamaları yapılabilir. Tolerans arttıkça yavaş hızda yürüme, eklem hareket açıklığı, postür ve denge

egzersizleri gibi temel fiziksel aktiviteler veya Yoga, Thai-Chi gibi yavaş salınımlı yorgunluk yaratmayan özel egzersizler başlanır (1-5).

Otonomik disfonksiyonları olan post-COVID hastalarda otonomik disfonksiyona bağlı olarak dik pozisyon veya ayakta durma ile kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri, vücut ısısı düzenleme fonksiyonunda bozulmalar, aşırı terleme, baş dönmesi, göğüs ağrısı ve senkop gibi belirtiler meydana gelir. GYA sırasında sıcak ortamlar, sıcak duşlar, ıkınma, sırtüstü veya oturma pozisyonundan aniden dik pozisyona gelmek, fazla yemek yemek gibi şeylerden kaçınılması öğretilmektedir. Uylukları sıkamak gibi basit izometrik karşı basınç manevraları, kollar ve bacakları hareket ettirmek öğretilmektedir. Yatak başının 10-20 derece yükseltilmesi, düşmeyi önlemek için yaşam alanlarında el barları gibi çevre düzenlemeleri yapılmaktadır. Egzersiz eğitimine; seanslar öncesi ya da sırasında sıvı ve tuz alımını artırmak, yüksek belli varis çorapları kullanmak, abdominal korse veya kuşaklar, oturarak ya da supin pozisyonda egzersiz yapmak gibi farmakolojik olmayan önlemlerle başlanır. Farmakolojik olmayan önlemler yeterli olmazsa beta blokerler, fludrokortizon, midodrin, ivabradin gibi farmakolojik tedaviler eklenebilir. Hasta oturarak ya da supin pozisyonda egzersiz eğitimini tolere ettiğinde ayakta egzersiz seansları başlatılır (3-5).

Egzersiz sonrası semptom alevlenmesi (PESE) minimal kognitif, fiziksel, emosyonel veya sosyal aktiviteleri veya daha önce tolere edilebilen aktiviteleri izleyerek semptomlarda kötüleşmeyi ifade eder. Semptomlar aktiviteyi izleyen 12-72 saat içinde kötüleşir, saatler içinde sonlanabilir bazen haftalar sürebilir veya bazen hastalıkta alevlenmeye sebep olabilir. Bu dönemde semptomlarda ve fonksiyonlarda dalgalanmaya sebep olarak epizodik özürüllüğe katkıda bulunur. Bu klinik tablo respiratuvar, kardiyovasküler veya kas iskelet sistemine ait problemlere bağlı aktivite intoleransı veya azalmış egzersiz toleransı anlamında değildir. Bu hastalarda fiziksel aktivite ve egzersiz eğitimi öncesi günlük tutarak hangi aktivitelerin semptomları başlattığı saptanır ve kalp hızını takip etmek öğretilir. Buna göre aktivite ve enerji yönetim planı geliştirilir ve halihazırda bu tabloya yol açmayan aktivite ve enerji limitleri içinde bireysel bir aktivite örneği ile GYA sağlanır. Kaliteli dinlenme ve uykunun önemi hakkında eğitim ve rutin aktiviteler içinde dinlenmeyi etkin bir şekilde kullanma öğretilir, uygun kalp hızları içinde hafif ve kademeli egzersizler re-

çetelenir. Semptomlarının çok yoğun olduğu günlerde fiziksel aktivitelerini azaltması ve dinlenmesi, zaman içinde semptomların izlenmesi ve alevlenme çözülene kadar normal aktivite seviyelerine dönmeme öğretilir. Egzersizler pasif aralıklı interval egzersizler şeklinde yaptırılır. Asistif cihazlar reçetelenir ve çevre düzenlemeleri yapılır. Yürümeye yardımcı cihazlar (baston, kaneden, tekerlekli iskemle), banyo, tuvalet, mutfak düzenlemeleri yapılır (5).

COVID-19 sonrası *yorgunluk* veya bitkinlik, aktiviteler ve egzersizle orantılı olmayan, normal dinlenme veya uyku ile hafiflemeyen subjektif olarak hissedilen ciddi şekilde azalmış enerji seviyesidir. Hastaların 1/3'ünde görülmektedir. Post viral yorgunluk, genel dekonduasyon, solunum kasları kuvvetsizliği gibi birçok faktörden kaynaklanabilmektedir. Yorgunluk semptomu için rehabilitasyon hasta eğitimi, enerji tasarrufu teknikleri üzerine beceri eğitimi ve PESE klinik tablosu yoksa, semptomla titre ederek egzersiz eğitimi, asistif cihazlar kullanılması ve çevre düzenlemesi ve yorgunlukla başa çıkılması için psikolojik destek gibi teknikleri içermektedir (5).

Artralji, post COVID dönemde, bir veya daha fazla eklemde künt, keskin, zonklayıcı, acıma veya yanma şeklinde ve inflamatuvar karakterde bir ağrıdır. Artralji aniden ortaya çıkabilir veya yavaş yavaş gelişebilir ve şiddeti hafiften şiddetliye olabilir. Ateş ve solunum semptomlarının başlamasından sonra ortaya çıkabilir. Diz, ayak bileği ve el bilek eklemleri en sık olarak etkilenmektedir, hastalık şiddeti ile poliartralji olasılığı ilişkili görünmektedir. Ağrının doğası ve şekli hakkında hasta eğitimi verilmesi ağrı semptomunun anlaşılmasını sağlar hastada hareket korkusunu azaltarak kondüsyon bozukluğunu önler. Kısa süreli anti-inflamatuvar ilaçlar (düşük doz KS veya NSAID)'in verilmesini takiben bu semptomun rehabilitasyonunda ağrı eğitimi, öz-yönetim stratejileri üzerine beceri eğitimi ve PESE yokluğunda fiziksel egzersiz eğitimi (kara temelli veya su içi) verilmelidir (5).

AKUT DÖNEMDE VE POST COVID DÖNEMDE kognitif/bilişsel bozukluklar, psikososyal problemler, yutma, ses ve konuşma bozuklukları, koku alma bozukluğu gibi diğer problemlerle de sık karşılaşılmaktadır. Bu problemlere yönelik olarak özelleşmiş rehabilitasyon ünitelerinde uygulamalar yapılmaktadır. Rehabilitasyon programı tamamlanan hastaya günlük yaşam aktiviteleri ve işe dönme eğitimi verilerek topluma tam ve bağımsız olarak katılmasını sağlama rehabilitasyon uygulamaları ve sağlık için ana hedefdir (5).

Kaynaklar

- 1- Yeşim Kurtaiş Aytür, **Belma Füsün Köseoğlu**, Özden Özyemişçi Taşkiran, Nilüfer Kutay Ordu-Gökkaya, Sibel Ünsal Delialioğlu, Birkan Sonel Tur, Selda Sarıkaya, Hülya Şirzai, Tülay Tekdemir Tiftik, Ebru Alemdaroğlu, F. Figen Ayhan, Burcu Duyur Çakıt, Aysun Genç, İbrahim Gündoğdu, Rengin Güzel, Derya Demirbağ Karayel, Başak Bilir Kaya, Öznur Öken, Hande Özdemir, Feray Soyupek, Canan Tıkız. Pulmonary rehabilitation principles in SARS-COV-2 infection (COVID-19): A guideline for the acute and subacute rehabilitation. Turk J Phys Med Rehab 2020;66(2):104-120 DOI: 10.5606/tftrd.2020.6444
- 2- Yeşim Kurtaiş Aytür, **Belma Füsün Köseoğlu**, Özden Özyemişçi Taşkiran, Nilüfer Kutay Ordu-Gökkaya, Sibel Ünsal Delialioğlu, Birkan Sonel Tur, Selda Sarıkaya, Hülya Şirzai, Tülay Tekdemir Tiftik, Ebru Alemdaroğlu, F Figen Ayhan, Burcu Duyur Duyur Çakıt, Aysun Genç, İbrahim Gündoğdu, Rengin Güzel, Derya Demirbağ Karayel, Başak Bilir Kaya, Öznur Öken, Hande Özdemir, Feray Soyupek, Canan Tıkız. Pulmonary rehabilitation principles in SARS-COV-2 infection (COVID-19): The revised guideline for the acute, subacute, and post-COVID-19 rehabilitation. Turk J Phys Med Rehab 2021;67(2):129-145 DOI: 10.5606/tftrd.2021.8821
- 3- Birkan Sonel Tur, **Belma Füsün Köseoğlu**, Nilüfer Kutay Ordu Gökkaya, Yeşim Kurtaiş Aytür, Özden Özyemişçi Taşkiran, Derya Demirbağ Kabayel, Nur Kesiktaş, Canan Tıkız, Hande Özdemir, Ebru Alemdaroğlu, Başak Bilir Kaya, Aysun Genç, Serap Tomruk Sütbeyaz. COVID-19, cardiac involvement and cardiac rehabilitation: Insights from a rehabilitation perspective - State of the Art. Turk J Phys Med Rehab 2022;68(3):317-335 DOI: 10.5606/tftrd.2022.11435.
- 4- Demirci Çoban A, **Köseoğlu BF**. COVID-19, inme ve rehabilitasyonu. Ayhan FF, Demirbağ Kabayel D, editörler. COVID-19 Pandemisi ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.32-8.
- 5- WHO. Clinical management of COVID-19. 15 SEPTEMBER 2022
- 6- Raktim Swarnakar, Shiv Lal Yadav. Rehabilitation in long COVID-19: A mini-review. World J Methodol 2022 July 20; 12(4): 235-245
- 7- Stefania Fugazzaro, Angela Contri, Otmen Esseroukh et al. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 5185. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095185>

ORTOPEDİST GÖZÜYLE UZAMIŞ COVID

Dr. Öğr. Üyesi Sancar BAKIRCIOĞLU¹

Covid-19 pandemisi döneminde yaklaşık 600 milyon insan tanı almışken 6.4 milyon kayıtlı ölüm bulunmaktadır. Atipik bir pnömoni sınıfında değerlendirilen Covid-19 solunum sisteminin de ötesinde diğer sistemlere de hasar verebilen bir hastalıktır (1). Hastalığa sekonder olarak gelişen kas-iskelet sistemi komplikasyonları özellikle hastanede yatan hastalarda önemli bir morbidite kaynağıdır. Covid-19, sağlık sistemleri üzerine getirmiş olduğu büyük yükün yanı sıra ortopedik cerrahi gibi klinik klinik etkileri ile doğrudan ilgili olmayan uzmanlıklarda dahil olmak üzere tıbbi uygulamaların tüm yönlerini derinden etkilemiştir (2, 3). Bu nedenle, Covid-19 hakkındaki günlük yeni bilgileri ele almak ve bunları güncel ortopedik uygulamalarımızda kullanmak hayati bir önem taşımaktadır. Bir yandan insanlığın doğasında olan ‘‘problemlere çözüm üretme’’ Covid-19 süresince ciddi teknolojik gelişmelere neden olmuştur. Bu kitap bölümünde Covid-19’un ortopedik cerrahi alanda oluşturduğu etkiler ve Covid-19 nedeniyle hızlanan cerrahi gelişmeler ele alınacaktır.

COVID-19’UN ORTOPEDİK CERRAHİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Pandemi dönemi ve pandemi sonrasında alınan tedbirlerden dolayı bir çok çalışma halkın dışarı çıkmaya çekinmesi ile fiziksel aktivitede azalma ve dolayısıyla yaralanma paternlerinde değişme olduğu vurgulanmıştır (4). Koruyucu önlemler ve bulaşıcı hastalıktan kaçınmak için gelişen ‘‘evde kalma meylili’’ nedeniyle hastaneye alt ve üst ekstremitte kırıkları nedeniyle başvuruların giderek azaldığı kayıt altına alınmıştır. Bugüne kadar oldukça az sayıda Covid-19 ve travma hastalarını inceleyen yazı yayınlanmıştır (5, 6). Özellikle alt ekstremitte kırığı olan ve sınırlı yürüme kapasitesine sahip hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık görülebileceği göz önünde bulundurulduğunda Covid-19 ile travma hastaları arasındaki ilişki aşıkardır (7). Daha önce yapılan çalışmalarda Pandemi süresince hastaneye kırık nedeni ile başvuran hastaların yaklaşık %70’inde nozokomial enfeksiyon ve akciğer tomografilerinde

1 TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, bakircioglusancar@gmail.com

karakteristik buzlu cam manzarası olduğu belirtilmiştir. Klinik semptomların ise kırığı olmayan hastalardan farklı olmadığı fakat lenfopeninin kırığı olan hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ek olarak D-dimer ve nötrofil sayımı da yine normal popülasyona göre kırıklı hastalarda daha yüksektir (8). Bu nedenle Covid-19 ve kırık arasında kuvvetli bir ilişki olup hastalarda ciddi yan etkilere veya mortalite artışına neden olabilir.

Catellani ve arkadaşları Covid-19 testi pozitif olan 16 adet proksimal femur kırığı olgusunu incelemişlerdir. Tüm hastalarda ateş ve oksijen desatürasyonunun pozitif olduğunu ve hatta bunlardan 14'ünün solunum desteğine ihtiyaç duyduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar erken kırık tespiti yapılan 13 hastanın 12'sinde respiratuvar parametrelerde hızlı düzelme olduğunu ve erken kırık stabilizasyonun hastanın genel durumunu ve fizyolojik ventilasyonunda kritik rol aldığını vurgulamışlardır (6). Bununla birlikte, Covid-19 karakteristik BT tablosu ile travma hastaları arasındaki ilişki de Covid 19 Pnömonisi ile ilişkili semptomların yokluğunda da bildirilmiştir (8).

Travmatik olmayan elektif cerrahi gerektiren olguların sayısında yine ciddi azalmalar gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ev içi ve ev dışı yaralanmalar farklı tipte kırıklara neden olmaktadır ve özellikle yaşlı popülasyonda ev içinde geçirilen zamanın artması, daha az aktif bir yaşam tarzı nedeniyle osteoporotik radius ve proximal kırıklarının sayısının arttığı gösterilmiştir (3). Yüksek mortaliteye neden olabilen kalça kırıklarının hareketsizlik sonucu gelişen osteoporozla bağlı tedavisi implant seçimine kadar uygulanan cerrahilerin zorluk derecesini arttırmıştır. Genel olarak Ortopedik travma yaralanmaları dağılımının daha ciddi ve sık trafik kazalarından (yüksek enerjili travma), yaşlı ve pediatrik kırıkları, ev tipi kesici aletler gibi genel düşük enerjili yaralanmalara doğru kaydığı gözlemlenmiştir. Elektif ameliyatlarda 2020 Mayıs-2021 Kasım arasında ciddi bir azalma olduğu fakat pandemi dönemindeki artan kas-iskelet rahatsızlıkları sonucu günümüzde öncekine kıyasla daha fazla elektif ortopedik ameliyat uygulandığı görülmüştür.

Çocuklar ele alındığında, özellikle alınan online eğitim veya evde kalma kısıtlamaları gibi tedbirlerden ötürü çocuk acile kas-iskelet yaralanması veya şikayetleri ile başvuran hastalarda belirgin azalma olmuştur. Yapılan çalışmalarda acil servise kırık nedeniyle başvuran hastalarda Covid-19 esnasında 2.5 kat azalma ve günümüzde halen 1.4 kat azalma olduğu

belirtilmiştir (9). Bu azalmanın oyun bahçelerinde oynamanın ve sorsal aktivitelerdeki kesintilerin sonucu olduğu ön görülmüştür. Bugüne kadar uygulanan kısıtlamalar pediatrik travmaların sayısının azalmasına neden olsa da tamamen önüne geçememiştir. Bu süreçte meydana gelen pediatrik yaralanmaların çoğu ev içinde veya bahçede oynarken meydana geldiği görülmüştür. Uluslar arası yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu yaralanma paternindeki değişiklikleri vurgulamıştır. Bu tip yaralanmalar genellikle yanıklar, yaşağaç kırıkları ve kontüzyonları içermektedir (10). Diğer yandan çocukların iskelet gelişiminde oldukça önemi olan ve erken tanı ve cerrahi ile iyi sonuçlar alınabilen doğuştan kalça çıkığı ve skolyoz gibi hastalıklarında tedavisinde bazı gecikmeler yaşanarak gecikmiş elektif cerrahiler uygulanmaktadır.

PANDEMİ DÖNEMİNDE TELETIP VE EFEKTİF HASTA BAKIMI

Teletıp, sağlık hizmeti sağlayıcılarının, yaygın olarak bulunan telekomünikasyon teknolojilerini kullanarak hastalara klinik hizmetler sunmalarına olanak tanır. Bu nedenle güvenli ve efektif hasta bakımına devam etmek için dünya genelinde pandemi sırasında teletıp yaygın olarak kullanılmıştır (11-13). Teletıp hem hasta triaji, ameliyat sonrası takip ve kronik olguların takibinde hem de ameliyat sonrası rehabilitasyon, çevrim içi eğitim programları veya videokonferanslar için de kullanılabilir. Ayrıca diz artroplastisi gibi ameliyatlardan sonrası eklem hareket açıklıkları kablosuz sensörler ile takip edilebilir.

Bununla birlikte, Teletıp'ın bazı sınırlamaları da vardır. Dikişleri alınacak, değiştirilecek veya kapsamlı bir klinik muayeneye ihtiyaç duyan hastaların yine de sağlık kuruluşlarına şahsen ziyarette bulunmaları gerekecektir. Ayrıca alt yapı maliyeti, sağlayıcı ve hasta eğitimi, veri koruma, etik değerlendirme, yasallaştırma ve ödeme düzenlemesi gibi hizmetlerin geniş çapta uygulanmasının önünde engeller bulunmaktadır (14).

Bir yandan asistan ve uzman eğitimi de pandemi dönemi ve sonrasında sektöre uğramıştır. Fakat eğitimi devam ettirmek için yeni yöntemler oluşturulmuştur. Webex, Google Classroom, Microsoft Teams ve Zoom gibi platformlar üzerinden sanal sınıf ortamı, webinarlar, vaka bazlı online eğitimler geliştirilmiştir (15). Özellikle ortopedi gibi cerrahi branşlar için 3 boyutlu operatif videolar ve cerrahi simülasyonlar türetilmiştir. Gelişmiş ülkelerde ise

sanal gerçeklik üzerinden kadavra diseksiyonları ve cerrahi prosedürler eğitimi verilmektedir (16, 17). Çevrim içi eğitimin takibi, asistan ve meslektaş eğitiminden sorumlu kişi tarafından, katılımın kaydedilmesi ve çevrim içi oturumların ve modüllerin tamamlanması ve çevrim içi değerlendirmeler ile kısa sınavların doldurulması yoluyla yapılmaktadır (16).

Sonuç olarak ortopedik cerrahiyi de içermekle birlikte hemen tüm tıbbi pratik üzerinde Covid-19' a bağlı değişiklikler gözlenmektedir. Yeni teknolojilerin uygulanarak sağlık sisteminin teletıp ile birlikte gelişmesi daha efektif ve optimal bir sağlık hizmeti için kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Stambough JB, Curtin BM, Gililland JM, Guild III GN, Kain MS, Karas V, et al. The past, present, and future of orthopedic education: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *J Arthroplasty*. 2020;35(7):S60-S4.
2. Soler E, Farah SN, Bustos VP, Medina SEM, Gómez JF, Lema EM, et al. Experience of clinical screening for COVID-19 among patients undergoing elective orthopedic surgeries: an alternative proposal. *J Orthop Surg Res*. 2021;16:1-8.
3. Hashmi PM, Zahid M, Ali A, Naqi H, Pidani AS, Hashmi AP, et al. Change in the spectrum of orthopedic trauma: Effects of COVID-19 pandemic in a developing nation during the upsurge; a cross-sectional study. *Ann Med Surg*. 2020;60:504-8.
4. Nikaido M, Arai S, Fujino K, Hayashi S. JCOA The Japanese Clinical Orthopaedic Association the questionnaire survey on the physical changes after the self-restraint of outdoor activities with the COVID-19 crisis-corona locomo and corona stress. *J Orthop Sci*. 2021.
5. Khazaei M, Asgari R, Zarei E, Moharramzad Y, Haghightatkah H, Taheri MS. Incidentally diagnosed COVID-19 infection in trauma patients; a clinical experience. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e31-e.
6. Catellani F, Coscione A, D'Ambrosi R, Usai L, Roscitano C, Fiorentino G. Treatment of proximal femoral fragility fractures in patients with COVID-19 during the SARS-CoV-2 outbreak in Northern Italy. *J Bone Joint Surg Am* 2020.
7. Chen Y-C, Lin W-C. Risk of long-term infection-related death in clinical osteoporotic vertebral fractures: A hospital-based analysis. *PloS one*. 2017;12(8):e0182614.
8. Mi B, Chen L, Xiong Y, Xue H, Zhou W, Liu G. Characteristics and early prognosis of COVID-19 infection in fracture patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(9):750.
9. Sanford EL, Zagory J, Blackwell J-M, Szmuk P, Ryan M, Ambardekar A. Changes in pediatric trauma during COVID-19 stay-at-home epoch at a tertiary pediatric hospital. *J Pediatr Surg*. 2021;56(5):918-22.

10. Nabian MH, Vosoughi F, Najafi F, Khabiri SS, Nafisi M, Veisi J, et al. Epidemiological pattern of pediatric trauma in COVID-19 outbreak: data from a tertiary trauma center in Iran. *Injury*. 2020;51(12):2811-5.
11. Parisien RL, Shin M, Constant M, Saltzman BM, Li X, Levine WN, et al. Telehealth utilization in response to the novel coronavirus (COVID-19) pandemic in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020.
12. Tanaka MJ, Oh LS, Martin SD, Berkson EM. Telemedicine in the era of COVID-19: the virtual orthopaedic examination. *J Bone Joint Surg Am*. 2020.
13. Singh RP, Javaid M, Haleem A, Vaishya R, Ali S. Internet of Medical Things (IoMT) for orthopaedic in COVID-19 pandemic: Roles, challenges, and applications. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(4):713-7.
14. Liang ZC, Wang W, Murphy D, Hui JHP. Novel coronavirus and orthopaedic surgery: early experiences from Singapore. *J Bone Joint Surg Am*. 2020.
15. Chick RC, Clifton GT, Peace KM, Propper BW, Hale DF, Alseidi AA, et al. Using technology to maintain the education of residents during the COVID-19 pandemic. *J Surg Education*. 2020;77(4):729-32.
16. Kogan M, Klein SE, Hannon CP, Nolte MT. Orthopaedic education during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020.
17. Ehrlich H, McKenney M, Elkbuli A. We asked the experts: virtual learning in surgical education during the COVID-19 pandemic—shaping the future of surgical education and training. *World J Surg*. 2020;44(7):2053-5.

PANDEMİNİN VE COVID-19'UN NÖROLOJİK ETKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan TAŞKIRAN SAĞ¹

AKUT DÖNEMDEKİ NÖROLOJİK SORUNLAR

Üç yıllık bir süre içerisinde 650 milyondan fazla hastayı etkisi altına alan SARS-CoV2 hem akut hem de uzun dönemde nörolojik sistemleri çeşitli şekillerde etkileyebilmektedir. Çin'den bildirilen ilk raporlardan itibaren bu virüsün sinir sistemine tropizmi olduğu ve nörovirülans gösterdiği anlaşılmaktadır (1). Akut enfeksiyon döneminde en sık karşılaşılan nörolojik belirtiler baş ağrısı, anosmi, aguzi, miyalji ve baş dönmesidir (2). Bu belirtiler hem hafif olgularda hem de yatırılarak izlenen hastalarda sıklıkla bildirilmektedir. Ağır olgularda, özellikle yoğun bakımlarda izlenen kritik hastalarda daha ciddi nörolojik komplikasyonlarla karşılaşmıştır. Bunlar içerisinde meningoensefalitler, inme olguları, diğer serebrovasküler komplikasyonlar, Guillain–Barresendromu (GBS), intrakraniyal hipertansiyon, akut nekrotizan hemorajik ensefalit, miyelit vakaları ve ensefalopati tabloları sayılabilir (3). COVID-19 hastalığı sırasında bu nörolojik tabloların gelişmesi, kaçınılmaz olarak hastalığa bağlı sakatlık ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Akut enfeksiyon dönemini atlatan hastalarda postenfeksiyöz immünolojik komplikasyonların gelişebildiği görülmektedir. Akut dissemine ensefalomiyelit, GBS, miyelit tabloları bunlara örnek gösterilebilir (4). Bu komplikasyonların yönetiminde standart tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır (5, 6,7). İskemik inme riskinin COVID-19 geçiren hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek olduğu yapılan meta-analizlerle ortaya konmuştur (8, 9). Yaklaşık 2,4 katlık bir artış olduğu bildirilmektedir (8). Genç ve kriptojenik inmelerde COVID-19 araştırılan bir özellik olmuştur.

Akut dönemin nörolojik belirtilerine yakından bakacak olursak baş ağrısının kimi hastada enfeksiyonun ilk bulgusu olarak karşımıza çıktığını görürüz. COVID-19 ile ilişkili baş ağrısı pandeminin erken dönemlerinden itibaren

1 TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, asag@tobbetuhastanesi.com.tr

detaylıca çalışılmış ve karakteristik özellikleri araştırılmıştır (10, 11). Akut fazdaki baş ağrıları sıklıkla şiddetli, uzun süren ve analjezik ilaçlara dirençli olarak tanımlanmıştır (10). Ağrı şiddeti IL-6 seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermektedir ve oksipital sinir bloğu (GON blokajı) bu hastalarda etkin bulunmuştur (11). Subakut dönemde ise hastaların önemli bir kısmı migrenöz karakterde baş ağrıları yaşadıklarını ifade etmektedir (12). Bu bulgu, nöro-COVID ile ilişkili olduğu öne sürülen ‘devam eden inflamasyon’ görüşünü akla getirmekte ve bu inflamasyonun beyinde kortikal yayılan depresyonu tetikleyebileceğini düşündürmektedir.

POST-AKUT DÖNEMDEKİ NÖROLOJİK SORUNLAR

Pandeminin ilerlemesiyle birlikte COVID-19’da nörolojik etkilenmenin akut dönemle sınırlı kalmadığı anlaşılmıştır. COVID-19 enfeksiyonu iyileştikten en az dört hafta sonra kimi hastada yorgunluk, egzersiz intoleransı, dispne, baş ağrısı, beyin sisi gibi belirtilerin olduğu ve bunların yaşam kalitesini belirgin şekilde bozduğu gözlenmiştir (13, 14). Bu tablo *uzamış COVID* olarak isimlendirilmiştir (15, 16, 17). Kadın cinsiyet, ileri yaş ve yüksek vücut kitle indeksi uzamış COVID için risk faktörü olarak bildirilmiş, hastalığın ilk haftasında beşten fazla semptomu olan kişilerde bu tablonun gelişme riski 3,5 kat olarak hesaplanmıştır (17). Yakın dönemde yapılan bir çalışma mevcut iki veritabanı üzerinden makine öğrenmesi kullanılarak yapılan analizlerle, uzamış COVID-19’un alt fenotiplerini ortaya koymuştur (18). Nörolojik bulguların tüm fenotiplerde bulunmadığı, olguların % 50-60’ının uyku problemleri, anksiyete, kas-iskelet yakınmaları ve aşağıda bahsedilen diğer nörolojik belirtileri yaşadığı bildirilmiştir.

Uzamış COVID’in önemli bileşenlerinden birisi beyin sisi olarak adlandırılan kognitif bozukluklardır. Hastaların mental yavaşlama, zihinde bulanıklık, dikkatini verememe, kelime bulamama, yakın bellek kusurları ya da planlama sorunları olarak ifade ettiği bu durum hastalık şiddetinden bağımsızdır (19). Ancak ağır hastalık geçirenlerde daha belirgin olduğunu ileri süren yazarlar da vardır (20). İlerleyen yıllarda COVID-19’un demansa neden olup olmayacağı tartışma konusudur. Yapılan nörokognitif incelemelerde beyin sisi tarif eden hastalarda dikkat, yürütücü işlevler ve kısa dönem bellek alanında bozulmalar olduğu tespit edilmiştir (21). Hafif COVID-19 olgularından oluşan bir kohortta dahi bellek alanında, özellikle spontan hatırlama işlevinde

istatistiksel anlamlı düzeyde bozulma olduğu, buna karşın bir yıl sonraki sorgulamada hastaların bilişsel yakınmalarının kaybolduğu gözlemlenmiştir (22). Beyin sisinin tedavisi için kanıtlanmış bir tedavi protokolü olmamakla birlikte kognitif bozukluklar için yapılan genel öneriler COVID-19 ilişkili beyin sisi için de geçerlidir. Hastalara aerobik egzersiz, Akdeniz tipi beslenme, yeterli uyku, sosyal ve zihinsel aktivitelerle uğraşmaları tavsiye edilebilmektedir.

Post-akut dönemde hastaların bildirdiği diğer nörolojik bulgular uzamış anosmi ve aguzidir. Kimi hastada parosmi gelişebilmektedir. Hastalar kokuları soğan, sarımsak kokusu ya da yanmış lastik kokusu gibi daha rahatsız edici kokular şeklinde duyumsayabilmektedir. Çalışmalar, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olfaktör sulkus ya da bulbusta yapısal anormallikler olduğunu ve olfaktör nöronal yolun dejenerasyonunu düşündüren değişimler bulunduğunu göstermiştir (23). Bu duyulardaki iyileşmenin kimi hastada yavaş ve parsiyel olduğu gözlenmektedir (12). Uzamış COVID'in sık karşılaşılan bir başka nörolojik belirtisi uyku bozukluklarıdır. Yüzde otuz altıya varan oranlarda uyku bozuklukları bildirilmiştir. Uyku bozukluğu bazen insomni, bazen de aşırı uykululuk şeklinde görülebilmektedir (12).

Uzamış COVID yaşayan hastalarda yaşamı kısıtlayıcı belirtilerden birisi de yorgunluktur. Ciddi iş gücü kaybı yaratan bu tablo miyaljik ensefalomyelit/ kronik fatigue sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Bu noktada uzamış COVID semptomlarının görüldüğü respiratuvar, kardiyovasküler ve nörolojik sistemler arasında bir ilişki ve karışma olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (24).

Gerek akut dönemde gerek post-akut dönemde COVID-19 ile ilişkili olarak ortaya çıkan başlıca nörolojik sorunlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. COVID-19 ile ilişkili nörolojik sorunlar

<p>COVID-19'un Akut Nörolojik Etkileri</p> <p>baş ağrısı, anosmi, aguzi, miyalji, uyku bozuklukları, pareteziler, bulantı, baş dönmesi</p> <p>santral sinir sistemi enfeksiyonları (meningoensefalit, miyelit)</p> <p>inme ve diğer serebrovasküler komplikasyonlar,</p> <p>Guillain–Barre sendromu (GBS),</p> <p>intrakraniyal hipertansiyon,</p> <p>akut nekrotizan hemorajik ensefalit,</p> <p>ensefalopati</p>
<p>COVID-19'un Post-Akut Nörolojik Etkileri</p> <p>baş ağrısı</p> <p>kronik yorgunluk (<i>fatigue</i>)</p> <p>uzamış anosmi</p> <p>uzamış aguzi</p> <p>beyin sisi/ bilişsel bozukluklar</p> <p>uyku bozuklukları</p> <p>immünolojik komplikasyonlar</p>

NÖROPATOGENEZ

SARS-CoV2'nin hücreye giriş noktası anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve TMPRSS2 (*transmembrane protease serine2*) molekülleridir. ACE2 hem bir enzim hem de hücre zarında bir reseptördür. Santral sinir sisteminde bu moleküllerin nöronlarda, mikroglia, astrositlerde ve oligodendrositlerde yani nöral hücrelerin hepsinde ifade edildiği öne sürülmektedir (25). Bölgesel olarak bakıldığında ACE ifadesinin olfaktör bulbus, orta temporal girus, ventriküller, posterior singulat korteks, motor korteks, substantia nigra, ventrolateral medulla, nucleus tractus solitarius ve dorsal motor vagal çekirdekte olduğu bilinmektedir (26). Solunum mukozasından vücuda giren SARS-CoV2'nin burun mukozasında olfaktör sinir uçlarından nöral dokuya geçtiği düşünülmektedir. Bu yol transkribriyal yol olarak ifade edilmektedir. Bir kez sinir hücresine giren virüs transsinaptik iletim ve endositoz-ekzositoz yoluyla ters yönde beyne doğru yayılabilmektedir (transsinaptik yol). Üçüncü olası bir yol da hematojen yayılımdır. Virüsün kan beyin bariyeri üzerinden sinir sistemine girişini tanımlar. Vasküler endotel hücreleri dolaşımdaki virüsle en-

fekte olmaktadır. Virüs buradan yakın komşuluk içindeki gliyal hücre son-a-yaklarına yayılır ve santral sinir sistemine dağılır. Ayrıca dolaşımdaki enfekte lökositler *Truva atı* benzeri bir mekanizmayla kan beyin bariyerinden geçerek santral sinir sistemini enfekte ediyor olabilir (25).

Tüm COVID-19 enfeksiyonlarında sinir dokusunda etkilenim olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak ileri radyolojik yöntemlerle yapılan çalışmalar hafif COVID-19 hastalarında hem fokal limbik yapılarda hem de global ölçekte yapısal değişiklikler geliştiğini göstermektedir (27).

Akut dönem atlatıldıktan sonra karşılaşılan *uzamış COVID-19* bulgularının patofizyolojisi net olarak ortaya konamamıştır. Öne sürülen mekanizmalar immün disregülasyon, otoimmünite, endotelial disfonksiyon, virusun dokuda gizli kalıcılık göstermesi ve koagülasyon aktivasyonu olarak sayılabilir (28).

Cevap bekleyen öncelikli sorular beyin sisi gibi uzamış COVID belirtilerinin kimlerde gelişeceği ve bu belirtilerin ne kadar süreceğidir. Kognitif yakınmaların kimlerde gelişebileceğini yordayacak klinik özellikler pek çok çalışmada araştırılmıştır. Örneğin, EEG analizleri üzerinden bilişsel disfonksiyon geliştirebilecek hafif COVID-19 hastalarını tespit etmeye yönelik araştırmalar mevcuttur (29). COVID-19 sonrası beyin sisi yaşayan hastalarda gözdeki ganglion hücre tabakalarının daha ince olduğu gösterilmiştir (30). Optik koherans tomografisi ile ortaya konabilen nöroretinal tutulumun santral nörolojik sekellerle ilişkili olabileceği düşünülmüş ve rehabilitasyon gerektirecek hastaların tespit ve takibi için kullanılabilir olacak olasılıklar ortaya çıkmıştır (30).

Tüm bunlara ek olarak pandemi ortamının getirdiği kısıtlılıklar nörolojik komorbiditesi olan hastalarda kaçınılmaz bir şekilde idame tedavilerin, düzenli hekim kontrollerinin ve monitorizasyonun aksamasına yol açmıştır. Pandeminin başında yapılan bir çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nde inme nedenli hastane başvurularının net bir şekilde azaldığını göstermiştir (31). Benzer sorunlar demans hastalarında da bildirilmiştir (32). Yaygın aşılamanın sağlanmasıyla sağlık hizmetine ulaşmanın normalleşmeye başlaması sağlanmış, bu etkiler tersine çevrilmeye başlanmıştır.

Sonuç olarak, SARS-CoV2 hem akut dönemde hem de post-akut dönemde önemli nörolojik bulgulara neden olmaktadır. Uzamış COVID çalışmalarından elde edilecek veriler COVID-19 sonrası etkili rehabilitasyon süreçlerinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 92(6): 552-5.
2. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2020; 267(10): 2777-89
3. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol* 2021; 23: 1-13.
4. Topçuoğlu M. A., Öztürk Ş.. Neurological Spectrum of COVID-19: A Practical Review. *Turk J Neurol*. 2021; 27(1): 6-8
5. Wang Y, Wang Y, Huo L, et al. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. *J Neurol* 2021;1-22.
6. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Spinal cord involvement in COVID-19: a review. *J Spinal Cord Med* 2021:1-15.
7. Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, F, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barre syndrome spectrum associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2021;28:3517-3529.
8. Cui Y, Zhao B, Li T, Yang Z, Li S, Le W. Risk of ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Brain Res Bull*. 2022 Mar;180:31-37. doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.12.011.
9. De Michele M, Kahan J, Berto I, Schiavo OG, Iacobucci M, Toni D, Merkler AE. Cerebrovascular Complications of COVID-19 and COVID-19 Vaccination. *Circ Res*. 2022 Apr 15;130(8):1187-1203.
10. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, Bolay H, Özge A, Kocasoy Orhan E, Çağatay AA, Baykan B. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. *J Headache Pain*. 2020 Oct 13;21(1):121.
11. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, Taşdelen B, Özge A, Bolay H. Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact

- of pulmonary infiltration and IL-6. *Neurol Sci.* 2021 May;42(5):1665-1673. doi: 10.1007/s10072-020-04978-2.
12. Taskiran-Sag A, Eroğlu E, Canlar Ő, Poyraz BM, Özülken K, Mumcuoğlu T et al. Subacute neurological sequelae in mild COVID-19 outpatients. *Tuberk Toraks* 2022;70(1):27-36.
 13. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8.
 14. Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, Cortes M, Kontorovich A, McCarthy D, Rizk D, Rozanski G, Breyman E, Nasr L, Kellner C, Herrera JE, Putrino D. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2022 Jan 1;101(1):48-52.
 15. COVID-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıtı Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu, Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi, 2021. ISBN: 978-605-06717-7-3
 16. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. ARC Study Group. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2021; 76(4): 396-8.
 17. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27(4): 626-31.
 18. Zhang H, Zang C, Xu Z, Zhang Y, Xu J, Bian J, et al. Data-driven identification of post-acute SARS-CoV-2 infection subphenotypes. *Nat Med.* 2022 Dec 1.
 19. Nath A. Neurologic Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2021 Aug 1;27(4):1051-1065.
 20. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, Barzegar Z, Kabiri M, Zeraatpisheh Z, Farjoud-Kouhanjani M, Jafari A, Sasannia S, Ashrafi S, Nazeri M, Nasiri S, Shahisavandi M. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol.* 2022 Mar;94(3):979-984.

21. Bertuccelli M, Ciringione L, Rubega M, et al. Cognitive impairment in people with previous COVID-19 infection: A scoping review. *Cortex*. 2022 Jun 11;154:212-230.
22. Taskiran-Sag A, Associated Braun Fog and Neurocognitive Assesment, *Cyprus Journal of Medical Sciences*, 2023, *basımda*
23. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Saatci O. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Acad Radiol*. 2021 Jan;28(1):28-35.
24. Visco V, Vitale C, Rispoli A, Izzo C, Virtuoso N, Ferruzzi GJ, Santopietro M, Melfi A, Rusciano MR, Maglio A, Di Pietro P, Carrizzo A, Galasso G, Vatrella A, Vecchione C, Ciccarelli M. Post-COVID-19 Syndrome: Involvement and Interactions between Respiratory, Cardiovascular and Nervous Systems. *J Clin Med*. 2022 Jan 20;11(3):524.
25. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):1018-1027.
26. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, Wen C and Xu Z (2021) The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front. Neurol*. 11:573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095
27. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, Lange F, Andersson JLR, Griffanti L, Duff E, Jbabdi S, Taschler B, Keating P, Winkler AM, Collins R, Matthews PM, Allen N, Miller KL, Nichols TE, Smith SM. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022 Apr;604(7907):697-707.
28. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, Primus-de Jong C, Cleemput I, Van den Heede K. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):1473-1487.
29. Gulyaev SA. EEG Microstate Analysis and the EEG Inverse Problem Solution as a Tool for Diagnosing Cognitive Dysfunctions in Individuals Who Have Had a Mild Form of COVID-19. *Hum Physiol*. 2022;48(5):587-597. doi: 10.1134/S0362119722600217.

30. Taskiran-Sag A, Eroglu E, Ozulken K, Canlar S, Poyraz BM, Sekerlisoy MB, Mumcuoglu T. Headache and cognitive disturbance correlate with ganglion cell layer thickness in patients who recovered from COVID-19. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022 Jun;217:107263.
31. Kansagra AP, Goyal MS, Hamilton S, Albers GW. Collateral effect of Covid-19 on stroke evaluation in the United States. *N Engl J Med.* 2020;NEJMc2014816.
32. Axenhus, M., Schedin-Weiss, S., Tjernberg, L. *et al.* Changes in dementia diagnoses in Sweden during the COVID-19 pandemic. *BMC Geriatr.*2022; **22**, 365.

PANDEMİNİN VE COVID-19 HASTALIĞININ PSİKİYATRİK ETKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Gamze GÜRCAN¹

SARS-CoV-2'nin neden olduğu koronavirus 2019 hastalığı (COVID-19), 2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve kısa bir süre içinde tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Hastalık birçok yeti kaybına neden olmuş, yaşamın gündelik akışında, sosyal, iş ve aile düzeninde önemli değişikliklere neden olmuştur. 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi ilan edilmesinden günümüze kadar yaklaşık 642 milyon kişinin enfekte olduğu ve 6.625.500 kişinin COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (1). COVID-19 kliniği, asemptomatikten, ciddi solunum yetmezliği ve multiorgan hasarına kadar değişebilmektedir. Hastalığın kendine özgü etkileri ve pandeminin yarattığı etkiler ruh sağlığı üzerine de etkili olmuştur. Pandeminin günlük hayata etkileri ve bunun sonuçları dolaylı olarak, enfeksiyon geçirmiş bireyler üzerinde hastalığın doğrudan etkileri bulunmaktadır ve ruh sağlığında duygudurum bozuklukları, uyku bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve psikotik bozukluklar gibi farklı yönlerden bozulmalara neden olmaktadır. Ruhsal bozukluklardan korunma yolları ve olası klinik tabloların neler olabileceğine dair araştırmalar pandeminin başlangıcından bu yana sürdürülmektedir.

PANDEMİNİN RUHSAL ETKİLERİ

Sosyalleşmenin kısıtlanması, iş ve aile düzenindeki değişiklikler, çalışma koşullarının değişmesi, karantina süreci gibi etkenlerle kişilerin günlük yaşamında büyük ölçüde değişiklikler yaşanmıştır. Bu nedenle pandemi sürecinde hastalıkla mücadele için yapılan müdahalelere ruh sağlığı uygulamalarının da dahil edilmesinin önemli olduğu anlaşılmıştır. Pandemiyle mücadelede ön planda olan sağlık çalışanlarının yanında, yaşlılar, çocuklar ve psikiyatrik hastalığı olanlar ruhsal etkilenme açısından riskli grupları oluşturmaktadır (2).

1 TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, ggurcan@tobbetuhastanesi.com

Daha önce yaşanan salgın durumları ve pandemilerde ilgili yapılan çalışmalarda enfeksiyon sonrasında hayatta kalanlarda, onların aile üyelerinde, sağlık çalışanlarında ve etkilenen toplum üyelerinde ruhsal belirti ve bozuklukların ortaya çıktığı saptanmıştır (3,4). Benzer şekilde yapılan çalışmalar COVID-19 pandemisinin de ruh sağlığı açısından ciddi bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (5). Bu nedenle pandemi sürecinde hastalıkla mücadele için yapılan müdahalelere ruh sağlığı uygulamalarının da dahil edilmesinin önemli olduğu anlaşılmıştır.

Hastalığın etkin olduğu pandemi döneminde yapılan büyük örneklemli çalışmalar ve meta-analizler; depresyon görülme oranının %17-33, anksiyete bozuklukları %20-31, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) %23-37, uyku bozuklukları %7-40 ve uyum bozukluğunun %22 olduğunu bildirmiştir (6-9). Genç yaş ve kadın olmanın tüm bu bozuklukları geliştirmede risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Ruhsal bozukluğu bulunan bireylerin yaklaşık yarısının ruhsal iyilik halinde kötüleşme olduğu bildirilmiş, risk faktörleri olarak kadın cinsiyet, sosyal izolasyon, mevcut yönetimin pandemiyle mücadelede yetersiz kalması ve belirsizlik hali olduğu bildirilmiştir (10). COVID-19 enfeksiyonunun yaygın olduğu bölgelerde ruhsal bozuklukların yaygınlığının da fazla olduğu bildirilmiştir. Bir sistematik gözden geçirmede; pandemiye yüksek oranlarda anksiyete, depresyon, TSSB, stres ve psikolojik zorlanma (distress) belirtileri tespit edilmiş, risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, genç yaş, kronik veya psikiyatrik bir rahatsızlığın varlığı, işsizlik, olumsuz pandemi haberlerine fazla maruz kalma olarak sıralanmıştır (11).

COVID-19 pandemisinde özkıyım düşüncesi, özkıyım girişimi ve kendine zarar verme davranışı yaygınlığının öncesine göre arttığı bildirilmiştir (12). Genç yaş, kadın cinsiyet ve sosyal izolasyonun risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (13). Özkıyım açısından risk artışı olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (14). Pandemi döneminde davranışsal bağımlılıklar da dahil olmak üzere alkol- madde bağımlılığında hem yeni olgularda artış hem de önceden tanı almış olan olgularda tekrarlama ve hastalığın şiddetinde artma olduğu belirtilmiştir (15). Bağımlılık tedavilerinde karantina süreci aksamaya neden olmuştur. Madde kullanımının evlere taşınmasıyla, alkol-madde bağımlılığında ev ortamının da bir koşullanmış uyarana dönüşmesiyle hastalığın nüksünde

etkili olabileceği düşünülmüştür. Alkol-madde kullanımıyla birlikte karantina sürecinde aile içi şiddet riski artmaktadır.

Riskli gruplar değerlendirildiğinde, sağlık çalışanlarının bu süreçte ruhsal bozukluklar açısından daha fazla riske sahip olması kaçınılmaz bir durumdur. Sağlık çalışanlarını pandemi sürecinde ruhsal bozukluklardan korumada, pandemiyle ilgili eğitimlerin ve pandemiye hazırlıklı olmanın koruyucu bir etmen olduğu gösterilmiştir. Sağlık çalışanlarında pandemi dönemindeki ruhsal bozukluk yaygınlığını değerlendiren meta analizlerde ruhsal bozukluklar için riskin sağlık çalışanının çalıştığı birime göre de değişkenlik gösterdiği, pandemi kliniklerinde çalışanlarda riskin arttığı saptanmıştır (16). Türkiye’de salgın döneminin ilk zirve yaptığı dönemde yapılan bir araştırmaya göre sağlık çalışanlarında kaygı veya stresin en büyük nedeninin enfeksiyonu ailelerine ve yakın çevresine bulaştırma korkusu olduğu belirtilmiştir, ilginç bir şekilde ölüm korkusunun kaygı nedenleri arasında sonlarda olduğu görülmüştür (17). Sağlık çalışanlarında ruhsal sorunlara neden olan etmenler arasında enfeksiyon riski yanında, etik açıdan karar almanın zor olduğu durumlarla karşılaşmada önemli gözükmektedir. COVID-19 enfeksiyonunda önemli bir riskli grup da yaşlılardır. Enfeksiyona karşı daha savunmasız olmaları, karantina şartlarında sosyal izolasyonun artması hastalıkla ilişkili psikolojik zorlanma, kaygı ve korkuyu artırabilmektedir. Yaşlı bireylerde kronik hastalıklar daha sıklıkla gözlenmekte pandemi döneminde sağlık hizmetlerine sınırlı erişim fiziksel hastalıklarının kötüleşmesine ve zihinsel sağlık sorunları riskinin artmasına neden olabilmektedir (18). Pandemi döneminde bir başka riskli grup ise anne ve bebekler olduğu belirtilmiştir, sosyal izolasyon postnatal depresyon riskini artırmakta yine antenatal dönemde de anksiyete ve depresyon riskinde artış olduğu görülmüştür (19). Pandemi öncesinde ruhsal bozukluk tanısı olan bireylerin, pandemi döneminde ruhsal belirtilerinde artış olup vurgulanmış, pandemi döneminde psikiyatri kliniklerine yatışın kısıtlanması da atak hastalarının tedaviye ulaşmasını güçleştirmiştir (20). Pandemi sürecinde hastalık nedeniyle insanlar yakınlarını kaybetmiş, salgın kontrol kuralları nedeniyle yakınlarının defin sürecine dahil olamamış ya da kısmen olabilmişlerdir. Yakınlarının son günlerinde yanlarında olamamak, veda edememek, kaybın ani ve beklenmedik olması, kayıp sonrası sosyal desteğin alınamaması kişilerin yas sürecini de olumsuz etkilemiştir.

ENFEKSİYONUNUN RUH SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda taburculuktan sonraki dönemde ruhsal bozukluk görülme oranlarında artış olduğu saptanmıştır (21). COVID-19 hastalarında anksiyete, depresyon ve uyku bozukluklarının yaygınlığında artış olduğu gözlenmiştir (22). Enfeksiyon sonrası dönemde TSSB oranları da artmakta, ciddi bir hastalıkla mücadele, yakınlarından ayrı kalma, hastalığın zorlayıcı etkileri travma etkisi yaratmaktadır. Enfeksiyon geçiren bireylerde IL-1 β , IL-6, INF- γ , CXCL10 düzeylerinin artışı ve sitokin disregülasyonunun ruhsal bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (23,24). Ruhsal bozuklukların patofizyolojisinde immün yanıtın önemli olduğu bilinmektedir, COVID-19 enfeksiyonundaki ruhsal sorunlardaki artışın immün yanıtla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 ile ilişkili diğer ruhsal durumlara bakıldığında psikotik belirtilerle seyreden tablolardan bahsedilmiştir (25). Yeni başlayan psikotik belirtilerin yanı sıra psikotik bozukluklarla giden ruhsal hastalığı olan bireylerde psikotik alevlenmelerde artış gözlenmiştir, hem pandeminin yarattığı stres hem de enfeksiyonun biyolojik etkileri bu riski artırmaktadır (26,27). Enfeksiyon geçiren bireylerde deliryum riski artmaktadır, demans hastalarında COVID-19 enfeksiyonu sonrası bilişsel kötüleşmenin arttığı bilinmektedir (28,29). Ortaya çıkan ruhsal sorunların enfeksiyonun biyolojik etkileriyle mi yoksa yarattığı stresle mi ilişkili olduğunun ayrımını yapmak her zaman kolay olmayabilir. Biyolojik etkilerine baktığımızda özetle, SARS-COV-2 vücuda çeşitli yollardan girerek sistemik ve doku inflamasyonuna neden olmakta, sistemik inflamasyon, kan-beyin bariyerini etkileyerek ve santral sinir sisteminde proinflamatuvar faktörlerin yoğunluğu artırmaktadır. Virüs aynı zamanda sirküventriküler organlar seviyesinde veya olfaktor bulbus yoluyla retrograd aksonal taşıma yoluyla kan-beyin bariyerini geçebilir ve beyni enfekte edebilmekte, böylece sitokinlerin ve diğer proinflamatuvar faktörlerin üretimini ve salgılanmasının artmasına yol açan reaktif gliozisi tetikleyebilmektedir. Sistemik inflamasyonun, solunum yetmezliğine bağlı hipoksi ve nöroinflamasyonun kombinasyonu ile psikiyatrik hastalıkları tetikleyebileceği ya da şiddetlendirebileceği düşünülmektedir(30).

Sonuç

Pandemi sürecinde sosyal izolasyonun, belirsizliğin getirdiği kaygıların, ekonomik sorunların, sağlık hizmetlerine erişimde kısıtlılıkların, beden sağ-

lığında kötüleşmenin, iş ve ev düzenindeki değişikliklerle gündelik yaşamda olumsuzlukların, aile içi şiddetin, kadın ve çocuklara yönelik şiddetin arttığı bilinmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun doğrudan biyolojik etkileri de, ruhsal hastalıkların görülmesinde ve olan ruhsal sorunların şiddetinde artışa neden olmaktadır. Biyopsikososyal yaklaşıma göre insan bir bütün olarak ele alınmalıdır. Ruh sağlığı; travmatik olaylara ve bunların sosyal ve ekonomik sonuçlarına duyarlıdır. Karantina süreci başlı başına bir stres etkeni olduğundan ruhsal bozukluklar için bir risk faktörü haline gelebilmektedir. Pandemi sürecinde fiziksel ve sosyal kısıtlamalara bağlı ortaya çıkan sosyal izolasyonun sonuçlarına müdahale etme yolları geliştirmek gerekmektedir. İnsanoğlunun tarihsel sürecinde kaçınılmaz olan pandemiler için hazırlıklı olunmalı, risk altında olan popülasyonlar başta olmak üzere tüm toplumun ruhsal etkilenmesinin en aza indirilmesi için koruyucu ruh sağlığı müdahaleleri planlanmalıdır.

Tüm bu önlemlere rağmen; nüfusun ruhsal sorunlar için yüksek riskli, izole edilmiş kesimleri olacaktır. Yaşlılar, göçmenler, evsizler ve kronik ruhsal rahatsızlığı olanlar gibi riskli gruplarla bağlantı kurmak ve onlara özgü müdahale planları oluşturmak için ekstra çaba gösterilmelidir. Pandemi öncesi ruhsal bozukluk tanısı olmasının pandemi sürecinde COVID-19 enfeksiyonunun klinik sonuçlarını etkileyebileceği belirtilmiştir. Ruhsal bozukluk tanısı olan bireylerde tedavi arayışında olmama ve tedaviye getirilmedeki zorluk, COVID-19 tanı testlerinin daha az yapıyor olması ve ek tıbbi durumların daha fazla atlanıyor olması, psikiyatrik sorunlar nedeniyle fiziksel sağlığın iyi olmaması (psikotropoların metabolik etkisi, sedanter yaşam) nedeniyle mortalite riskinde artış olabileceği düşünülmektedir.

Şiddet riski bulunan kişilerin, karantina sürecinde bir evde uzun süre başkalarıyla yaşadıklarında ve ev dışına çıkışları sınırlandırıldığında, bu riski bildirme veya yardım arama olanakları kısıtlanabilir. Yapılan çalışmalarda pandemi döneminde aile içi şiddet oranlarının ve yoğunluğunun arttığı gözlenmiştir. Şiddet açısından risk altındaki insanlar bu dönemde sosyal hizmetlere ulaşmada ve güvenli yerlerin temininde güçlükler yaşamıştır, bu nedenle kapanmalarda aile içi şiddet için hazırlıklı olunmalı ve uygun çözümler planlanmalıdır (31).

Sonuç olarak pandemiler, karantina ve izolasyon uygulamaları, sosyal mesafe önlemleri, aile, sosyal ve meslek yaşamına etkileri ile ruh sağlığına önemli

etkileri olan halk sağlığı sorunlarıdır. Bu süreçte riskli gruplar başta olmak üzere toplumun ruhsal etkilenmesinin hastalığın diğer etkileri kadar en aza indirilmesi için koruyucu ruh sağlığı müdahaleleri pandemi öncesinde planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed November 2021.
2. Çakır Kardeş V. Pandemi Süreci ve Sonrası Ruhsal ve Davranışsal Değerlendirme. *Türk Diyab Obez* 2020;2:160-9
3. Lehmann M, Bruenahl CA, Löwe B, et al. Ebola and psychological stress of health care professionals. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(5):913-4.
4. Keita MM, Taverne B, Sy Savané S, et al. Depressive symptoms among survivors of Ebola virus disease in Conakry (Guinea): preliminary results of the PostEboGui cohort. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):127.
5. Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, et al. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66(4):317-20.
6. Cooke JE, Eirich R, Racine N, et al. Prevalence of posttraumatic and general psychological stress during COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;292:113347.
7. Rossi R, Socci V, Talevi D, et al. COVID-19 Pandemic and Lockdown Measures Impact on Mental Health Among the General Population in Italy. *Front Psychiatry*. 2020;11:790.
8. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*. 2020;16(1):57.
9. Jahrami H, BaHammam AS, Bragazzi NL, et al. Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(2):299-313.
10. Gobbi S, Płomecka MB, Ashraf Z, et al. Worsening of Preexisting Psychiatric Conditions During the COVID-19 Pandemic. *Front Psychiatry*. 2020;11:581426.

11. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020;277:55-64.
12. Dubé JP, Smith MM, Sherry SB, et al. Suicide behaviors during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis of 54 studies. *Psychiatry Res.* 2021;301:113998.
13. Morina N, Kip A, Hoppen TH, et al. Potential impact of physical distancing on physical and mental health: a rapid narrative umbrella review of meta-analyses on the link between social connection and health. *BMJ Open.* 2021;11(3):e042335.
14. John A, Okolie C, Eyles E, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on self-harm and suicidal behaviour: a living systematic review. *F1000Res.* 2020;9:1097.
15. Dubey MJ, Ghosh R, Chatterjee S, et al. COVID-19 and addiction. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):817-23.
16. Santabárbara J, Bueno-Notivol J, Lipnicki DM, et al. Prevalence of anxiety in health care professionals during the COVID-19 pandemic: A rapid systematic review (on published articles in Medline) with meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;107:110244.
17. Tengilimoğlu D, Zekioğlu A, Tosun N, et al. Impacts of COVID-19 pandemic period on depression, anxiety and stress levels of the healthcare employees in Turkey. *Leg Med (Tokyo).* 2021;48:101811.
18. Li W, Zhao N, Yan X, et al. The prevalence of depressive and anxiety symptoms and their associations with quality of life among clinically stable older patients with psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):75.
19. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2021 Jun;9(6):e758]. *Lancet Glob Health.* 2021;9(6):e759-e772.
20. Neelam K, Duddu V, Anyim N, Neelam J, Lewis S. Pandemics and pre-existing mental illness: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun Health.* 2021;10:100177.

21. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594-600.
22. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1486(1):90-111.
23. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev.* 2018;98(1):477-504.
24. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;:]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
25. Parra A, Juanes A, Losada CP, et al. Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study. *Psychiatry Res.* 2020;291:113254.
26. Costardi CG, Cavalcante DA, Macêdo MA, et al. COVID-19 pandemic and distinct patterns of psychotic outbreaks [published online ahead of print, 2021 May 21]. *Trends Psychiatry Psychother.* 2021;10.47626/2237-6089-2020-0188. doi:10.47626/2237-6089-2020-0188.
27. Brown E, Gray R, Lo Monaco S, et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophr Res.* 2020;222:79-87.
28. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care.* 2020;24(1):491.
29. Hariyanto TI, Putri C, Arisa J, et al. Dementia and outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;93:104299.
30. Steardo, L., Steardo, L. & Verkhatsky, A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry* 10, 261 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00949-5>
31. Galea S, Merchant RM, Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern Med.* 2020;180(6):817-8.

COVID-19 ve PARAZİTER HASTALIKLAR

Doç. Dr. Filiz DEMİREL¹, Prof. Dr. Ayşegül TAYLAN ÖZKAN²

Paraziter enfeksiyonlar tüm dünyada özellikle de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Düşük sosyoekonomik seviye, kötü hijyen ve kalabalık yaşam koşulları paraziter enfeksiyon riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır (1-3). Tek başına sadece sıtma bile Afrika başta olmak üzere tüm dünyada en ciddi ve en fazla ölüme neden olan bulaşıcı hastalıklardan birisidir (4). İntestinal parazitlerin de dünya çapında bir milyardan fazla insanı etkilediği tahmin edilmektedir. Bu parazitler enfeksiyonlar özellikle çocuklarda gastrointestinal şikayetlere yanı sıra malabsorbsiyon, anemi ve malnütrisyon gibi sorunlara yol açmaktadır. Diğer yandan büyüme-gelişme geriliği ve mental gelişimde yetersizlik nedeniyle okul başarısında da azalmaya neden olabildikleri için tanı ve tedavileri büyük önem taşımaktadır (3,5). Paraziter etkenler bağışıklığı baskılanmış kişilerde ise tüm sistemleri etkileyen yaygın ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilirler (6).

Covid-19 pandemisi sırasında yapılan çalışmalarda paraziter enfeksiyonların pandemide önemli roller üstlendikleri öne sürülmüştür.

COVID-19 VE PARAZİTER ENFEKSİYONLAR

Parazitler, diğer mikroorganizmalarla benzer patogeneze mekanizmaları ve enflamasyon süreçlerini paylaştığından bu enfeksiyonlar arasında etkileşim olması kaçınılmazdır. Paraziter hastalıkların Covid-19 enfeksiyonunun seyri nasıl etkilediğine dair birbirine karşıt hipotezler ortaya atılmıştır. Birtakım çalışmalar paraziter enfeksiyonların bağışıklık sistemi üzerindeki antiinflamatuar etkileri ile viral enfeksiyonlara karşı koruyucu olabileceğini iddia etmektedir. Tam aksine enflamatuar etkileriyle doku hasarını artırarak viral enfeksiyonun seyri şiddetlendirebildiğine dair araştırmalar da mevcuttur. Paraziter enfeksiyonların bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinden bir diğeri de aşılarda etkinliğinde azalmaya neden olabilmeleridir. Ayrıca yetersiz bes-

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara. dr.filiz.demirel@gmail.com

2 TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara. aysegultaylanozkan@etu.edu.tr

lenme, malnütrisyon ve kansızlığa yol açarak viral enfeksiyonların ilerlemesini olumsuz yönde destekleyebilecekleri de bildirilmektedir (7,8-11).

Literatürde Covid-19 ile protozoon, helmint ve ektoparazit koenfeksiyonları sınırlı sayıda yer almakta olup en fazla birliktelik *Plasmodium* enfeksiyonları ile görülmektedir. Bildirilen olgularda özellikle endemik bölgelere seyahat öyküsü olan kişilerde Covid-19 ile birlikte sıtma ayırıcı tanısının da mutlaka yapılması gerektiği vurgulanmıştır (12-15). Bir diğer kan paraziti olan *Leishmania* türlerinin ise immün sistemde baskılanma nedeniyle enfekte kişileri Covid-19 enfeksiyonuna karşı daha duyarlı hale getirebileceği ve kliniğin daha ağır seyretmesine neden olabileceği bildirilmiştir (16).

SEMPTOMLAR COVID-19'DAN MI PARAZİTER ENFEKSİYONDAN MI KAYNAKLANIYOR?

Covid-19 ile paraziter enfeksiyonların neden olduğu genel semptomlar arasında oldukça yüksek benzerlik bulunmaktadır. Covid-19 enfeksiyonu başlıca ateş, nefes darlığı, öksürük gibi solunum yolu bulguları ile ortaya çıkmaktadır ki bu semptomlar *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis* enfeksiyonlarında görülen larval migrasyona bağlı parazitik pnömoni tablosu ile karışabilir. Akciğerlere yerleşen *Paragonimus* spp., *Echinococcus* spp. gibi parazitler de Covid-19 enfeksiyonuna benzer solunum yolu belirtileri gösterebilirler (7). Özellikle çocuklarda Covid-19, paraziter enfeksiyonlardaki gibi bulantı, kusma, ishal, mide ağrısı tarzında çeşitli sindirim sistemi bulgularıyla ortaya çıkabilir (7,8). Benzer şekilde, *Plasmodium* türlerinin neden olduğu ateş, titreme, baş ağrısı, vücut ağrısı ve genel halsizlik gibi semptomlar da Covid-19 enfeksiyonu ile ortak olup özellikle endemik bölgelerde her iki enfeksiyonun birbirinden ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır (7). Literatürde sıtma ve Covid-19 koenfeksiyonlarını bildiren az sayıda çalışma yer almaktadır. Özellikle sıtmanın endemik olduğu bölgelerde her iki enfeksiyonun birbirinden ayırt edilmesindeki güçlükler hatalı tanıya dolayısı ile tedavide gecikmelere neden olabileceğinden morbidite ve mortaliteyi artırıcı etkiye sahiptir. Büyük çoğunluğu Afrika'da yapılan metaanaliz çalışmalarına göre Covid-19 hastalarında *P.falciparum* prevalansının yaklaşık %5 olduğu ve *P.falciparum* ile enfekte olan Covid-19 hastalarında da mortalitenin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (13-15). Ülkemizde de bir hastada Covid-19 ve *P.ovale* koenfeksiyonu bildi-

rilmiş, Türkiye gibi endemik olmayan ülkelerde sıtma tanısının, semptom ve bulgularının Covid-19 ile benzerliği nedeniyle gözden kaçırılabilceği vurgulanmıştır (17).

Naegleria fowleri, *Acanthamoeba castellanii* gibi santral sinir sistemini etkileyen enfeksiyonların tat ve koku algılamasında değışikliğe yol açması da Covid-19 semptomlarına benzer bulgulardan birisidir. *Leishmania spp.*, *Trypanosoma spp.*, *Babesia spp.*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spp.* ve *Schistosoma spp.* gibi parazitlerle oluşan sistemik enfeksiyonlar da yüksek ateş, kırgınlık, halsizlik gibi belirtilerle Covid-19 enfeksiyonunu çağrıştırmaktadır (7,8).

PARAZİTER ENFEKSİYONLAR COVID-19'A KARŞI KORUYUCU MU?

Paraziter enfeksiyonların endemik olduğu Afrika, Covid-19 pandemisinden en az etkilenen kıta olarak bildirilmiş ve bu durum ilk başlarda tanı yeterliliği ile ilişkilendirilmiştir. Ancak yapılan retrospektif serolojik çalışmalar Covid-19 insidansının Afrika'da daha az olduğu görüşünü desteklemiştir. Bu durum paraziter enfeksiyonların özellikle endemik olduğu bölgelerde şiddetli Covid-19 enfeksiyonu gelişimine karşı koruma sağlayabileceğini düşündürmüştür (8,9,11).

Tüm dünyada sıtma olgularının büyük çoğunluğu Sahra altı Afrika ülkelerinde ve Hindistan'da görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2019 yılında 200 milyonun üzerinde sıtma olgusu saptanmış olup bunların yaklaşık 400 bini ölümlle sonuçlanmıştır. İnsanlarda sıtmaya neden olan beş *Plasmodium* türünden *P. falciparum* morbidite ve mortalitenin başlıca sorumlusudur. *Plasmodium* merozoitlerinin eritrositlere invazyonundan sorumlu reseptör CD 147'dir. Bu reseptör SARS-CoV-2'nin de hücre içine girişinde spike proteini ile birlikte rol almaktadır. Her iki etkenin konak hücrelerine bağlanmada ortak reseptör kullanması ve antijenik determinantlarında benzerlikler olması nedeniyle *Plasmodium*'a karşı gelişen bağışıklığın, Covid-19 enfeksiyonuna karşı da koruyucu olabileceği, bu durumun sıtmanın endemik olduğu ülkelerdeki düşük Covid-19 insidansını açıklayabileceği öne sürülmüştür (8,12-15).

Sıtma gibi birçok helmint enfeksiyonu da Afrika'da endemik olarak görülmektedir. Şistozomiyaz ve toprak yoluyla bulaşan parazitler (*A. lumbricoides*,

A. duodenale, *N. americanus*, *Trichuris trichiura*, *S. stercoralis*) dünya çapındaki en yaygın helmantik enfeksiyonlardır. Helmintler bağışıklık sistemini T-helper 2 (Th2) yönünde aktive ederek IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 ile IL-10 ve TGF- β gibi antienflamatuvar sitokinlerin salınımına ve kronik enfeksiyon gelişimine neden olurlar. Covid-19 enfeksiyonunda mortalitenin esas sorumlusu bağışıklık sisteminin Th1 yönünde aktifleşerek IL-2, IL-6, IFN γ ve TNF α gibi proenflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı sonucu gelişen sitokin fırtınasıdır. Bağışıklık sistemini Th2 yönünde aktifleştiren helmint enfeksiyonlarının proenflamatuvar süreçleri baskılayarak sitokin fırtınasını engelleyebileceği ve Covid-19 enfeksiyonuna bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir (10,18-21).

PARAZİTER ENFEKSİYONLAR COVID-19’U ŞİDDETLENDİRİYOR MU?

Paraziter enfeksiyonlardan helmint enfeksiyonlarının özellikle az gelişmiş ülkelerde görülen yaygın bulaşıcı hastalıklar arasında yer aldığı ve Covid-19’a karşı koruyucu olduğuna dair yayınlar bulunduğu bir önceki kısımda vurgulanmıştı. Bazı çalışmalar ise tam tersine helmantik koenfeksiyonların konak immün yanıtını baskılayarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken aşamasında bağışıklık yanıtını azaltabileceği, morbidite ve mortaliteyi artırabileceği hatta aşı etkinliğini düşürebileceğini iddia etmektedir (18-21).

Benzer iddialar protozoon hastalıkları için de öne sürülmekte ve bu hastalıkların Covid-19’un şiddetini arttırdığı ifade edilmektedir. Söz gelimi sıtma da, eritrosit içinde parazitin aseksüel replikasyonu sonucu oluşan merozoitler eritrosit lizisi sonucu dolaşıma yayılır ve bağışıklık sistemini aktive ederek proenflamatuvar sitokinlerden TNF-alfa, interferon-gamma, IL-6 ve IL-12 salınımına neden olur. Bu proenflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı sıtmanın ciddi komplikasyonlarından sorumlu tutulmaktadır. Aynı durum Covid-19 enfeksiyonu için de söz konusu olup özellikle sıtma ve Covid-19 koenfeksiyonu durumunda gelişecek aşırı proenflamatuvar yanıtın prognozu kötüleştirileceği varsayılmaktadır (12).

Paraziter Enfeksiyonlar ve Aşı Etkinliği

Kronik helmint enfeksiyonları başta olmak üzere paraziter hastalıkların bağışıklığı baskılaması aşıların etkinliğini azaltabilir, immünolojik hafıza ge-

lişimini ve koenfekte patojenlere karşı korumayı da zayıflatabilir. Söz gelimi, *Haemophilus influenzae*, Bacille Calmette-Guerin (BCG), tetanoz toksoidi, *Salmonella typhi*, aselüler difteri-tetanoz-boğmaca aşısı (DTPa), HIV-1C'nin etkinliğini azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu araştırmaların sonuçlarına bakarak SARSCoV-2 için geliştirilen aşılar karşı oluşan bağışıklık tepkisinin de etkileneceği varsayılmaktadır (22). Tam tersine aşıların, sıtma ve babezyoz gibi protozoa enfeksiyonlarına karşı edinsel ve nonspesifik bağışıklık yanıtı indükleyebileceğine dair kanıtlar da vardır. Özellikle non-spesifik belleğe sahip NK hücrelerinin proinflamatuvar sitokinler üreterek aktivasyonu ile enfeksiyonlara karşı non-spesifik koruma sağlayabilen BCG aşılması buna bir örnektir. Bununla birlikte, paraziter enfeksiyonların genellikle daha düşük antikor ve IFN- γ seviyelerine yol açması hümoral ve hücrel bağışıklık tepkisinin kalitesindeki azalmayı temsil etmektedir (22).

EKTOPARAZİTLER VE COVID-19

Pandemi ektoparazit enfestasyonlarını da farklı yönde etkilemiştir. Bit ve uyuz, tüm dünyada yaygın görülen, hem yetişkinleri hem de çocukları etkileyen ve insan teması ile doğrudan bulaşan iki bulaşıcı enfestasyondur. Amerika'da yapılan bir çalışmada pandemi sırasında uyuz vakalarında %30-40, bit vakalarında ise %60 azalma olduğu bildirilmiştir. Bu durum pandemi sırasında insanlar arasındaki fiziksel mesafe ve sosyal etkileşimlerdeki sınırlamaya bağlı olabileceği gibi bu hastaların hastaneye başvurularındaki azalmayla korele de olabilir. İsrail'de yapılan bir çalışmada pandemi dönemine kadar artış eğiliminde olan pedikülosit satışlarında 2020 yılında belirgin bir düşüş saptanmıştır. Bu durum uzun süreli izolasyonun okullarda bulaşı ve dolayısıyla baş biti olan çocuk sayısını azaltmasıyla ilişkilendirilmiştir (23-26). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise uyuz vakalarında pandemi ile birlikte artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu tablodan da izolasyon önlemleri sorumlu tutulmuş, özellikle kalabalık aile bireylerinin evde uzun süre birlikte kalmasının vakalarda artışa yol açtığı iddia edilmiştir (27).

COVID-19 VE PARAZİTER ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDEKİ ETKİLEŞİM

Covid-19 ile parazitler arasındaki diğer bir ilişki de virüsün tedavisinde antiparaziter ilaçlardan yararlanılmasıdır. Özellikle pandeminin başlangıç aş-

masında sağaltım amacıyla hidroksiklorokin ve ivermektin denenmiş ancak şiddetli yan etkileri yanında antiviral etkilerinin dūřuk bulunması nedeniyle bu uygulamaya devam edilmemiştir (28,29).

Diđer yandan özellikle řiddetli Covid-19 enfeksiyonlarında mortaliteyi azaltmak amacıyla uygulanan immūnosūpresif tedavilerin (dekzametazon, tocilizumab gibi) strongiloidoz gibi paraziter enfeksiyonların hem yođunluđunu hem de mortalitesini arttırabileceđi dūřünülmektedir (30).

COVID-19'UN PARAZİTER HASTALIKLARLA MÜCADELEYE ETKİSİ

Pandemi tüm dünyada paraziter enfeksiyonlarla mücadeleyi de derinden etkilemiştir. Morbidite ve mortalitesi yüksek olan başta *Plasmodium*, *Leishmania* ve *Shistosoma* türleri olmak üzere birçok paraziter etkene yönelik koruma ve kontrol çalışmalarının ihmal edilmiş olmasının bu hastalıkların insidansında artmaya yol açacağı ön görülmektedir (8,31).

Sonuç

Covid-19 potansiyel olarak ölümcül bir hastalık olmasına rağmen henüz patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu virütik enfeksiyon farklı semptomlarla seyredebilmesi nedeniyle sıklıkla, sıtma, kala azar, şistozomiyaz, paragonimiyaz, kist hidatik, strogiloidoz ve trişineloz gibi paraziter hastalıklarla karıştırılabilmektedir. Tüm dünyayı etkileyen pandemi ihmal edilen ve sonuçları ölümcül olabilen tropikal enfeksiyonlarla mücadele programlarına da olumsuz yönde tesir etmiştir. Araştırmalar, parazitlerin Covid-19'un seyri üzerinde sinerjistik veya tam tersine aşların etkisi de dahil olmak üzere antagonistik bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Covid-19 ile benzer semptomlar sergileyebilen paraziter hastalıkları önleme, tedavi etme ve kontrol etmeye yönelik programların eski işlerliğini kazanması her iki hastalık grubundaki ölümlerin azaltılması açısından son derece elzemdir. Parazitlerin pandemilerdeki olası rolünü inceleyen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Haque R. Human intestinal parasites. *J Health Popul Nutr* 2007; 25: 387-91.
2. Hernández PC, Morales L, Chaparro-Olaya J, Sarmiento D, Jaramillo JF, Ordoñez GA, Cortés F, Sánchez LK. Intestinal parasitic infections and associated factors in children of three rural schools in Colombia. A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019; 14(7): e0218681
3. Ostan I, Kilimcioğlu AA, Girginkardeşler N, Ozyurt BC, Limoncu ME, Ok UZ. Health inequities: lower socio-economic conditions and higher incidences of intestinal parasites. *BMC Public Health* 2007; 7: 342.
4. Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, van Huijsduijnen RH, Van Voorhis WC, Wells TNC. Malaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17050.
5. Olopade BO, Idowu CO, Oyelese AO, Aboderin AO. Intestinal parasites, nutritional status and cognitive function among primary school pupils in Ile-Ife, Osun State, Nigeria. *Afr J Infect Dis* 2018;12(2):21-8.
6. Stark D, Barratt JL, van Hal S, Marriott D, Harkness J, Ellis JT. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 634-50.
7. Głuchowska K, Dzieciatkowski T, Sędzikowska A, Zawistowska-Deniziak A, Młocicki D. The new status of parasitic diseases in the COVID-19 pandemic-risk factors or protective agents? *J Clin Med*. 2021;10(11):2533.
8. Ulusan Bağcı Ö. Impact of the COVID-19 Duration on Neglected Parasitic Diseases. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2021;45(4):317-25.
9. Cepon-Robins TJ, Gildner TE. Old friends meet a new foe: A potential role for immune-priming parasites in mitigating COVID-19 morbidity and mortality. *Evol Med Public Health*. 2020(1):234-48.
10. Teimouri A, Alimi R, Farsi S, Mikaeili F. Intestinal parasitic infections among patients referred to hospitals affiliated to Shiraz University of Medical Sciences, southern Iran: a retrospective study in pre- and post-COVID-19 pandemic. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022;29(24):36911-9.
11. Cai P, Mu Y, McManus DP. The fight against severe COVID-19: Can parasitic worms contribute? *Front Immunol*. 2022;13:849465.

12. Gutman JR, Lucchi NW, Cantey PT, Steinhardt LC, Samuels AM, Kamb ML, Kapella BK, McElroy PD, Udhayakumar V, Lindblade KA. Malaria and parasitic neglected tropical diseases: Potential syndemics with COVID-19? *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):572-77.
13. Boonyarangka P, Phontham K, Sriwichai S, Poramathikul K, Harncharoenkul K, Kuntawunginn W, Maneesrikhum N, Srisawath S, Seenuan C, Thanyakit C, Inkabajan K, Pludpiem S, Pidtana K, Demons S, Vesely B, Wojnarski M, Griesenbeck JS, Spring M. Co-infection with *Plasmodium vivax* and COVID-19 in Thailand. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(8):145.
14. Chen M, Gao S, Ai L, Chen J, Feng T, Chen Z, Zhang X, Deng S, Lin Z, Tang Y, Zhang Q, He G, Xiong H, Zhou XN, Zhang R, Huang D. The first reported case of COVID-19 and *Plasmodium ovale* malaria coinfection - Guangdong Province, China, January 2021. *China CDC Wkly.* 2021;3(21):454-5.
15. Shahid Z, Karim N, Shahid F, Yousaf Z. COVID-19 associated imported *Plasmodium vivax* malaria relapse: First reported case and literature review. *Res Rep Trop Med.* 2021;12:77-80.
16. Pikoulas A, Piperaki ET, Spanakos G, Kallianos A, Mparmparousi D, Rentziou G, Trakada G. Visceral leishmaniasis and COVID-19 coinfection - A case report. *IDCases.* 2022;27:e01358.
17. Caglar B, Karaali R, Balkan II, Mete B, Aygun G. COVID-19 and *Plasmodium ovale* malaria: A rare case of co-infection. *Korean J Parasitol.* 2021;59(4):399-402.
18. Bradbury RS, Piedrafita D, Greenhill A, Mahanty S. Will helminth co-infection modulate COVID-19 severity in endemic regions? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):342.
19. Abdoli A. Helminths and COVID-19 co-infections: A neglected critical challenge. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2020;3(5):1039-1041.
20. Adjobimey T, Meyer J, Terkeš V, Parcina M, Hoerauf A. Helminth antigens differentially modulate the activation of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes of convalescent COVID-19 patients in vitro. *BMC Med.* 2022;20(1):241.
21. Ademe M, Girma F. The influence of helminth immune regulation on COVID-19 clinical outcomes: Is it beneficial or detrimental? *Infect Drug Resist.* 2021;14:4421-6.

22. Akoolo L, Rocha SC, Parveen N. Protozoan co-infections and parasite influence on the efficacy of vaccines against bacterial and viral pathogens. *Front Microbiol.* 2022;13:1020029.
23. Aždajić MD, Bešlić I, Gašić A, Ferara N, Pedić L, Lugović-Mihić L. Increased scabies incidence at the beginning of the 21st Century: What do reports from Europe and the World show? *Life (Basel).* 2022;12(10):1598.
24. Mumcuoglu KY, Hoffman T, Schwartz E. Head louse infestations before and during the COVID-19 epidemic in Israel. *Acta Trop.* 2022;232:106503.
25. Galassi F, Ortega-Insaurralde I, Adjemian V, Gonzalez-Audino P, Picollo MI, Toloza AC. Head lice were also affected by COVID-19: a decrease on pediculosis infestation during lockdown in Buenos Aires. *Parasitol Res.* 2021;120(2):443-50.
26. Bonanno M, Lee OS, Sayed C. Decreases in scabies and lice cases among the pediatric and adult populations during COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(5):737-9.
27. Kutlu Ö, Aktaş H. The explosion in scabies cases during COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther.* 2020;33(5):e13662.
28. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7(7):CD015017.
29. Rakedzon S, Neuberger A, Domb AJ, Petersiel N, Schwartz E. From hydroxychloroquine to ivermectin: what are the anti-viral properties of anti-parasitic drugs to combat SARS-CoV-2? *J Travel Med.* 2021;28(2):taab005.
30. Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW, Paulson N, McManus D, Campbell S, Peaper DR, Topal JE. Case report: Disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1590-2.
31. Miguel DC, Brioschi MBC, Rosa LB, Minori K, Grazia N. The impact of COVID-19 on neglected parasitic diseases: What to expect?. *Trends Parasitol.* 2021;37(8):694-697.

COVID-19 VE AŞILAMADA TARTIŞMALI KONULAR

Dr. Öğr. Üyesi Barış M. POYRAZ¹

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, 1 Kasım 2022 itibarıyla dünyada 628 milyondan fazla konfirme COVID -19 vakası saptanmış ve hastalığa bağlı yaklaşık 6,5 milyon ölüm bildirilmiştir. Pandemi süresince antiviral tedavi ve immunolojik tedaviler gibi bir çok tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmış olsa da, aşılama pandemiyle savaşta birincil metoddur . (1,2)

Dünya nüfusunun % 67,6'sına en az bir doz aşı yapılmış, Portekiz ve Küba , popülasyonun % 95 'ini aşılıyarak bu konuda ilk sıralara yerleşmişlerdir. Zaman geçtikçe, çocukların , adölesanların, yaşlıların ve gebelerin aşılanması daha da önem kazanmaktadır (2) .

AŞILAR NASIL ÜRETİLİYOR?

İnaktive virüs aşılıarı ; hastalığa neden olmayan ancak bağışıklık yanıtı oluşturan etkisizleştirilmiş virüs içeren aşılıardır. Ülkemizde uygulanmakta olan Sinovac'ın CoronaVac aşısı ve her yıl uygulanan grip (influenza) aşılıarı inaktif aşılıardır.

Canlı atenüe aşılıar; hastalığa neden olmayan ancak bağışıklık yanıtı oluşturan zayıflatılmış virüs içeren aşılıardır. Kızamık, kabakulak, su çiçeği aşılıarı da canlı atenüe virüs aşılıardır. Henüz dünyada kullanıma girmiş canlı atenüe COVID-19 aşısı bulunmamaktadır.

Protein subunit aşılıar; virüsün yapısını taklit eden protein parçalarını kullanan protein bazlı aşılıardır. Novovax ® aşısı bu türden aşılıardır.

Viral vektör aşılıar; SARS-CoV-2 virüsünün RNA parçacıklarını taşıyan hastalık yapıcı etkisi olmayan virüslerin kullanıldığı aşılıardır. Oxford-Astra-Zeneca aşısı, Sputnik V aşısı bu türden aşılıardır.

1 TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, Ankara, bmpoyraz@yahoo.com

m-RNA aşıları; protein üretmek için genetik olarak tasarlanmış RNA parçacıklarını kullanan yeni teknoloji ürünü aşılardır. Ülkemizde uygulanmakta olan BioNTech aşısı bu türden bir aşıdır. (3)

Covid-19 enfeksiyonu sonrası ya da aşı yapıldıktan sonra bağışıklığın ne kadar süreceği konusunda hala öğreneceklerimiz var . Covid -19 geçirdikten sonra güçlü bir bağışıklık oluştuğuna dair kanıtlarımız mevcut ancak bu bağışıklık kişiden kişiye değişmekte ve aşı sonrası bağışıklıkla karşılaştırıldığında daha az öngörülebilir bir halde. Halen bilim insanları bu durumu açıklığa kavuşturmak için çalışmalarına devam etmekte. Ancak tam olarak bildiğimiz şey şudur ki, Covid -19 yaşamı tehdit eden bir hastalıktır ve WHO tarafından onay verilmiş aşılar milyarlarca kişiye güvenli bir şekilde uygulanmıştır. Hastalığı geçirme riskinden, aşı olmak çok daha güvenli bir durumdur.

TÜRKİYE'DE COVID-19 AŞILAMA ŞEMASI

SinoVac Primer Aşı Şeması : 0,1 ve 4. aylarda üç doz ,

BionTech Primer Aşı Şeması : 0 ve 1. aylarda iki doz şeklindedir.

Primer aşı şeması yarım kalan kişilerin aşılamalarına kaldıkları yerden devam etmesi, hatırlatma dozlarının primer şemanın tamamlanmasında en erken 3 ay sonra yapılması önerilir (3).

Hatırlatma (Booster) Dozu : Primer aşılama şemasının tamamlamış bir kişiye zamanla, popülasyonda bağışıklama ve klinik korunmanın kabul edilen düzeyin altında düşmesiyle, yapılan ek doz aşıdır. Covid – 19 aşısının korunması zamanla azalır ve kanıtlar etkinliğin primer şemanın tamamlanmasından 4-6 ay sonra azaldığını göstermektedir. Hatırlatma dozu ciddi hastalığa karşı korunmayı arttıracaktır. (4,5)

ABD'DE AŞI ŞEMASI

ABD 'de beş yaşından büyükler için iki doz monovalan mRNA primer şema sonrası en az iki ay sonra bivalan aşıyla hatırlatma dozu önerilmektedir. (4)

Bivalan hatırlatma dozunun hedeflenen etkisi, önceki aşı dozunun azalan bağışıklığını geriye çevirmek ve SARS-Cov-2 alt varyantlarına karşı bağışıklığı genişletmektir. ABD 'de, bivalan aşıların antijenik hedefleri orijinal SARS

– CoV-2 suşu ve BA.4/BA.5 Omicron alt varyantlarıdır (6) . Bivalan aşılardan yan etki profili, monovalan aşılardan benzer şekildedir. Monovalan aşı yerine bivalan kullanımı, influenza aşılardan her yıl güncellenmesine benzetilebilir.

BEKLENEN YAN ETKİLER VE YAN ETKİLERE YAKLAŞIM

Sık Görülen Lokal ve Sistemik Reaksiyonlar: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, aynı taraf aksiler lenf bezi büyümesi, ateş, halsizlik ve baş ağrısı.

Bazı yayınlarda böyle semptom gösteren kişilerde, aşılanma sonrası biraz daha yüksek antikor titrelere rapor edilmiştir (7) Bu reaksiyonlar sonrası analjezikler ve antipiretikler kullanılabilir ancak profilaktik ilaç kullanımı önerilmemektedir. Onsekiz yaş altında Reye Sendromu riskinden dolayı Aspirin önerilmemektedir. Aksiller lenf nodu büyümesi riskinden dolayı, Covid aşısı sonrası mamografi çekilmesinin birkaç hafta ertelenmesi bazı uzman dernekleri tarafından önerilmiştir.

Senkop : Özellikle genç erişkin ve adolesanlarda, diğer aşılarda da rapor edilen bir durumdur. Aşı sonrası 15-30 dakika gözlem önerilir.

Nadir Görülen Yan Etkiler :

Anafilaksi, myokardit, trombotik olaylar ve Guillain – Barre Sendromu çok nadir görülen yan etkilerdir.

Bell’s palsy, tinnitus gibi diğer komplikasyonlar da bildirilmiş olup, direkt olarak aşı ile ilişkilendirilmemiştir.

Myokardit ve perikardit, özellikle erkek adolesan ve genç erişkinlerde, mRNA aşılardan sonrası beklenenden daha sık raporlanmıştır. Genelde hafif seyreden bu vakalar ve görülen vakaların azlığı göz önüne alındığında, aşılanmanın faydaları çok daha öne çıkmaktadır. ABD’de Aralık 2020 ve Ağustos 2021 arasında mRNA aşısı olan 192 milyon kişiden 1626’sında aşı sonrası myokardit gelişmiş ve bu vakaların çoğu ikinci dozdan sonra görülmüştür. Yüzde 82 ‘si erkek ve ortalama yaş 21 olarak raporlanmıştır. Aynı yaş grubunda kadınlarda, hesaplanan vaka oranları milyonda 6,4 ile 11 arasındadır. (8)

Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda ise hepsinde olmasa da bazılarında aşya bağlı myokardit riski, Covid-19 enfeksiyonunun kendisine bağlı myo-

kardit riskinden daha az olarak raporlanmıştır. Çoğu vaka, tedaviye yanıt vermiş ve hızlıca semptomları gerilemiştir. Çok nadir de olsa, önceki haftalarda aşı olmuş kişilerde fulminan myokardit vakaları bildirilmiş ancak bunların direkt aşıyla ilişkilendirilmesi zordur (9) .

Guillain – Barre Sendromu

Adenoviral vektör aşılarıyla GBS arasındaki potansiyel ilişki araştırılmaktadır ancak henüz sebepsel bir bağlantı bulunamamıştır. mRNA aşılarıyla ilişki henüz saptanmamıştır. Yine Covid-19 enfeksiyonu sonrası GBS riski, aşı sonrası GBS riskine oranla gözlemsel olarak daha yüksek raporlanmaktadır. ABD’de adenoviral vektör aşı sonrası 13,2 milyon dozda 132 vaka bildirilmiştir. (10)

Aşılanmanın önemini anlatmak ve toplumda aşılanmanın yaygınlaştırılması, hekimlerin önderliğinde pandemiyle savaşımızda en büyük silahımızdır. Görülen o ki, enfeksiyöz hastalıklarla mücadelemiz daha uzun yıllar devam edecektir ve gelecekte de aşılanma bilincinin yerleştirilmesi bu mücadeleyi lehimize çevirebilmek için büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available online: <https://covid19.who.int> (erişim 1 Kasım 2022).
2. Kudlay D, Svistunov A, Satyshev O. COVID-19 Vaccines: An Updated Overview of Different Platforms. *Bioengineering (Basel)*. 2022 Nov 19;9(11):714.
3. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, “ COVID-19’a Karşı Güncel Bağışıklama Önerileri “, erişim : 12 Kasım 2022 <https://www.klimik.org.tr/2022/07/11/119309/>
4. Centers for Disease Control and Prevention, “ COVID – 19 and Boosters “, erişim 14 Kasım 2022, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>
5. Barouch DH. Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):1011-1020.
6. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, McGhee N, Tomassini JE, Chen X, Chang Y, Sutherland A, Montefiori DC, Girard B, Edwards DK, Feng J, Zhou H, Baden LR, Miller JM, Das R. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Oct 6;387(14):1279-1291.
7. Debes AK, Xiao S, Colantuoni E, Egbert ER, Caturegli P, Gadala A, Milstone AM. Association of Vaccine Type and Prior SARS-CoV-2 Infection With Symptoms and Antibody Measurements Following Vaccination Among Health Care Workers. *JAMA Intern Med*. 2021 Dec 1;181(12):1660-1662.
8. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, Edwards K, Sollow JH, Dendy JM, Schlaudecker E, Lang SM, Barnett ED, Ruberg FL, Smith MJ, Campbell MJ, Lopes RD, Sperling LS, Baumblatt JA, Thompson DL, Marquez PL, Strid P, Woo J, Pugsley R, Reagan-Steiner S, DeStefano F, Shimabukuro TT. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022 Jan 25;327(4):331-340.
9. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Sep 30;385(14):1332-1334.
10. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, Alimchandani M, Zinderman CE, Nair N. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *JAMA*. 2021 Oct 26;326(16):1606-1613.

COVID-19 AŞILARININ KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Doç. Dr. Savaş Çelebi¹

Tüm dünyayı etkileyen Covid 19 enfeksiyonu ile Aralık 2019 tarihinde tanıştık. İlk kez Çin'e bağlı Wuhan şehrinde başlayan bu enfeksiyon zamanla yayılım göstermiş ve tüm dünyada etkili olmuştur. 20 Mart 2020 tarihi itibarı ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından Covid-19 pandemisi ilan edilmiştir. Aralık 2022 tarihi itibarı ile de yaklaşık olarak 60.000.000 doğrulanmış vaka bildirilmiş ve 6.500.000 ölüm gerçekleşmiştir. Sayılar pandeminin ciddiyetini ortaya koymaktadır.

Bu durumda enfeksiyon ile mücadelede çeşitli tedavi yöntemleri ve aşular geliştirilmiştir. Tedavi sadece hasta olan kişileri kapsarken, enfeksiyondan korunmak için geliştirilen aşular tüm toplumu ilgilendirmektedir. Aşılama tüm diğer salgın hastalıklarda olduğu gibi Covid 19 enfeksiyonu ile mücadelenin en önemli unsuru olarak ön plana çıkmıştır.

Aşular başlıca mRNA, adenovirüs vektör, protein subüniteli ve inaktif virüs aşulari olarak gruplandırılabilir. Ancak zaman içerisinde aşularla ilgili bir takım sorunlar gözlenmiş ve bu sorunlar toplumda aşularla ilgili çeşitli kaygıların oluşmasına sebep olmuştur. Bu sorunlardan birisi kardiyovasküler komplikasyonlardır. Medyanın da etkisi ile aşuların yan etkileri üzerine odaklanılıp bu konu mercek altına alınmıştır.

Aşının başlıca kardiyovasküler komplikasyonları olarak miyokardit, daha nadir olarak miyokard infarktüsü (MI), senkop ve Takatsubo Kardiyomiyopatisi rapor edilmiştir.

MİYOKARDİT

Esasen miyokardit ilk kez 1957 yılında çiçek aşısı sonrasında bildirilmiştir. Covid-19 aşulari döneminde ise özellikle ABD asker serileri ve İsrail kaynaklı yayınlarda miyokardit ile ilgili veriler bildirilmiştir. Bu yayınlarda

miyokarditin özellikle mRNA aşılarıyla ilişkili olabileceği verileri ön plana çıkmaktadır.

Miyokardit gelişmesindeki olası mekanizmalar olarak kuvvetli antikor cevabı, düzensiz immün yolaklar, cross reaktif antikor aracılı sitokin salınımı, önceden sessiz immünite geliştirenlerde adjuvan etkisi, mRNA'nın antijen olarak algılanması, spike protein ile alfa miyozin benzerliği sebebiyle cross reaksiyon gelişimi ve aşı içerisindeki polietilen glikol sebebiyle hipersensivite gelişimi öne sürülmüştür (1,2)

Bir çalışmada mRNA olmayan aşılarla göre mRNA aşılarında miyokardit gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (3). mRNA aşıları kendi içinde kıyaslandığında ise 18-39 yaş arasında mRNA-1723 aşısı, BNT162b2 aşısına göre daha sık miyokardit ile birlikte bildirilmiştir. Bu sonuç her iki cinsiyette de tespit edilmiştir (3,4). İlginç olarak diğer aşılarla kıyaslandığında ise covid aşıları ile miyokardit artışı anlamlı bulunmamıştır. (5)

Miyokardit insidansı yaş, cinsiyet ve miyokardit ciddiyetine göre değişkenlik göstermektedir. Bir çalışmada tüm toplumda insidans 2.1/100000, 16-29 yaş arası 5.5 /100000, 30 yaş üzerinde ise 1.1/100000 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada 1.62/100000 hafif, 0.47/100000 orta, 0.04/100000 fulminan miyokardit şeklinde insidans bildirilmiştir (6). Benzer olarak, başka bir çalışmada ise gençlerde insidansın pik yaptığı belirtilmiştir (7). Bu çalışmada BNT162b2 aşısı ile 15-17 yaş arasında ve mRNA-1273 aşısı ile de 18-23 yaş arasında pik izlenmiştir. Ancak çalışmalar bazı açılardan heterojen olmadığı için net bir insidansın da bahsetmek zor olacaktır. Çalışmalar özellikle yaş, cinsiyet, miyokardit tanı algoritmaları ve aşı sonrası takip süresinin değişkenliği açısından heterojendir. Bunun yanında basının ve halkın konuya odaklanması ile aşırı tanı konulabilmektedir.

Erkeklerde kadınlara göre miyokarditin daha sık izlendiği gösterilmiştir (8). Bunun sebebi olarak erkeklerin daha fazla aşılanmış olması iddia edilmiştir (9). Ayrıca androjen hormonların daha fazla immün ve inflamatuvar yanıtı sebep olmasının da bunda rol alabileceği savunulmuştur. (2)

İlk ve ikinci doz arasındaki insidans farkı kıyaslandığında ikinci dozda daha fazla miyokardit vakası bildirilmiştir. (6,8, 10)

Ek olarak, Booster doz ile insidans ilişkisi de incelenmiştir. Bu konudaki çalışmada booster doz ile de miyokardit riski olduğu ancak bu riskin primer serinin 2.dozundan daha düşük olduğu bulunmuştur (11). Benzer bulgu başka çalışmalarda da tekrar gösterilmiştir (12).

Miyokardit gelişimi önenebilir mi? Bu sorunun cevabı olabilecek bir çalışmada mRNA aşılarında iki doz arası süre değişkenliğinin de miyokardit insidansını etkileyebileceği saptanmıştır. 1. ve 2. doz arasındaki süreyi 8 haftaya uzatmanın aşı ilişkili miyoperikardit sıklığını azaltabileceği iddia edilmiştir (13).

Covid-19 enfeksiyonu sonrasında da miyokardit gelişme ihtimali vardır (14). Bu risk, aşı ile gelişen miyokardite göre daha fazladır (15). Aşı sonrası gelişebilecek miyokardit ile enfeksiyon sonrası gelişebilecek miyokardit klinik açıdan karşılaştırılmıştır. Beklenenin aksine her iki miyokardit de benzer klinik durumlar olmayıp bu komplikasyonların farklı klinik sonlanım ve prognoza sahip olabileceği görüşü vardır. Özellikle fulminan gidiş, yoğun bakım yatışı, mortalite/transplant, kardiyak disfonksiyon gelişimi ve kardiyak fonksiyonun toparlanması gibi parametreler açısından viral miyokardit daha kötü sonuçlarla birlikte bulunmuştur (10). Aşıya bağlı miyokarditte semptomatik iyileşmenin daha hızlı olabileceği bildirilmiştir (16).

Aşı sonrası miyokardit en sık göğüs ağrısı, daha az olarak ise ateş, nefes darlığı, öksürük ve çarpıntı gibi şikâyetlerle ortaya çıkabilir. Çocuklarda ise irritabilite, kusma, kötü beslenme, taşipne ve letarji gibi şikâyetler geliştirebilir. Semptomlar genellikle ilk 1 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır (17). Bunun yanında daha nadiren de 21 günden sonra bile şikâyetlerin ortaya çıktığı rapor edilmiştir (1). Tanı sürecinde laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (1). Hastaların %87'sinde EKG anormalliği, %31'inde sol ventrikül disfonksiyonu, %19'unda ise perikardiyal efüzyon bildirilmiştir. İleri görüntüleme yöntemi olarak manyetik rezonans tanı algoritmasında yerini almıştır (2). MR'da doku karakterizasyonu iyi yapılabilmektedir, hastaların %96'sında geç gadalonyum tutulumu ve %65'inde ise miyokard ödemi izlenmektedir (9). Fakat tanıda altın standart hâlen biyopsidir. Yamalı tutulum sebebiyle 5-6 adet örnek alınması önerilmektedir. Biyopside ise immünohistokimyasal ve viral genom çalışmaları yapılmaktadır (16).

Tedavide hospitalizasyon, monitörizasyon ve genel destek tedavileri öne çıkmaktadır. Şu ana kadar aşıya bağlı miyokardit için spesifik bir tedavi gösterilememiştir (9). Antiinflamatuvar tedavi olarak nonsteroid ilaçlar, steroid ilaçlar, kolşisin, IVIG ve çeşitli immünsüpresif ajanlar kullanılmaktadır (1). Ancak bu ilaçların yeri hâlen tartışmalıdır. Kalp yetmezliği ve aritmi gibi durumlarda ise ilgili hastalığa bağlı kılavuzlara başvurulması önerilmiştir. Göğüs ağrısı durumunda akut koroner sendromun da öncelikle dışlanması vurgulanmıştır (2).

Takipte ise birkaç gün veya hafta içerisinde klinik toparlanma izlenmiştir. Hastaların 3-6 ay spordan kısıtlanması önerilmektedir (9). Efor testi, EKG ve ritim holter takipte önerilen testlerdendir.

Aklımıza covid aşısı sonrası miyokardit geçirenlerde tekrar aşılama yapıp yapılamayacağı sorusu gelebilir. Bu durum, aşı için herhangi bir kontrendikasyon olmayıp ihtiyatlı yaklaşılması gerektiği belirtilmiştir (19). Sonuçta, konunun hasta ile tartışılması ve risk durumuna göre aşı yapılması karar verirse de başka platformdan bir aşının yapılması önerilmektedir (2).

HİPERTANSİYON

Kan basıncı ile Covid-19 aşılarının ilişkisi olduğuna dair bir meta analizde artan veya anormal kan basıncı cevabının nadir olmadığı ve tahmini %3.20 (%95 CI: 1.62–6.21) olarak rapor edilmiştir (20).

Aşılama sonrası 3.evre hipertansiyon gelişen vaka serilerini paylaşan bir çalışma bildirilmiştir (21). Bu çalışmada vakaların hepsinde mRNA aşısı sonrası kan basıncı sorunu ortaya çıkmıştır. 9 hastanın 8'i daha önceden hipertansiyon öyküsüne sahiptir.

Bu çalışmada ortalama yaş 73 olarak hesaplanmıştır. Şu ana kadarki aşı ile ilgili güvenlik çalışmaları göreceli olarak genç gruplarda yapılmıştır. Bu nedenle özellikle hipertansiyon öyküsü olan daha yaşlı gruplarda yapılacak büyük çalışmalar hipertansiyon ve aşı ilişkisi konusunda daha net bilgi sağlayacaktır.

Başka bir çalışmada ilk doz mRNA aşılama sonrası kan basıncı yükselmesi %5.3 olarak bulunmuştur. 6 vakanın 2'sinde ikinci dozdan sonra kan basıncı yükselmiştir. Bir önceki çalışmaya göre daha genç (ortalama yaş 46)

katılımcıların olduğu bir vaka serisinde ise hastaların 5'inde daha önceden hipertansiyon öyküsü vardır. İlginç olarak, daha önceden Covid-19 enfeksiyonu geçirenlerde kan basıncı artışı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%23 vs %3, $p= 0.002$) (22).

Hipertansiyon gelişim sebebi olarak semptomatik reaksiyon, polietilen glikol içeriği, spike proteini ve anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 tartışılrsa da çalışmalar hipotez ortaya atmasına rağmen net bir sebep ortaya konulamamıştır. Kan basıncı ve aşının ilişkisine yönelik uzun süreli takip gerektiren, kontrollü ve daha fazla katılımcı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

Miyokard infarktüsü ve Covid-19 aşılıları arasındaki ilişki de çeşitli çalışmaların konusu olmuştur. Yapılan bir çalışmada, MI özellikle ikinci doza kıyasla ilk dozdan sonra daha fazla izlenmiştir (%69 vs %14) (23). Bu durum immünitenin patofizyolojide rol alacağı görüşünü zayıflatmaktadır.

Ancak, aşı sonrasında MI riskinin artmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (24, 25, 26).

MI ile Covid-19 aşılması arasında bağlantı kuran mevcut klinik kanıtların miktarı göz önünde bulundurulduğunda bu bağlantı ile ilgili kesin çıkarımlar yapmak için biraz erken olacağı görüşü baskın çıkmaktadır.

SENKOP

Senkop gelişimi sadece Covid-19 aşılılarına spesifik değildir. Herhangi bir aşı ile de meydana gelebilir. Aşıdan ziyade aşılama süreci ile ilgili olmaktadır. Kaygı ve stres tetikleyicidir. Gençlerde ve kadınlarda daha sık izlenmektedir.

Senkop atağı ile izlenen vakaların %7'si ciddi olarak sınıflandırılmıştır. Bu grup içerisinde kafa travması da bulunmaktadır (27).

Senkop yönetiminde daha çok önleyici yaklaşımlar öne çıkmaktadır. Önleyici yaklaşımlar şunlardır: Oturarak veya uzanarak aşı uygulaması, 15 dakika gözlem altında tutulma, aşı öncesi aç/susuz olmama, hasta ile konuşarak güven tesisi kurma (27, 28).

TAKOTSUBO (STRES) KARDİYOMİYOPATİ

Aşırı fiziksel ve emosyonel stres ile tetiklenen bir durumdur. Genel toplumda izlenen vakaların %25'inde ise herhangi belirlenebilir tetikleyici olmadan klinik sunum ortaya çıkmaktadır (28). Nadir olarak Covid-19 aşısı sonrası bildirilen vakalar da olmuştur (29). Artan katekolamine bağlı mikrovasküler spazm ve miyokard hasarı patogeneizde ileri sürülmüştür (30).

Bu komplikasyonun nadir olmasından hareketle aşılama stratejisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmasının uygun olmayacağı vurgulanmıştır (29).

Bütün bu komplikasyonlar değerlendirilirken veri kaynaklarının kısıtlılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Örnek vermek gerekirse, faz 3 çalışmaları daha sağlıklı gruplarda ve daha az sayıda hasta ile yapılmakta ve az görünen komplikasyonların araştırılması açısından çalışmanın kuvveti düşük olmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda ise yaş, cinsiyet, olay tanımı, tanı yöntemleri ve takip süresi gibi parametreler açısından heterojenite sorunu olmaktadır. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) gibi lisans sonrası izlem programlarında ise veriler pasif toplanmakta, kontrol grubu olmamakta, medya odaklanması gibi sebeplerle bias bulunmaktadır.

Yukarda bahsi geçen bütün komplikasyonlara rağmen aşı, enfeksiyon yayılımının durdurulması açısından etkilidir. Bunun yanında aşının ölümü, yoğun bakıma yatışı, hastanede kalışı ve komplikasyon gelişmesini önlemesi açılarından faydası tartışılmazdır. Bundan hareketle, dünyanın önde gelen kardiyoloji dernekleri hâlen aşılınmayı desteklemekte ve önermektedir.

Kaynaklar:

1. Onyedika J, Ilonze, Maya E, Guglin . Myocarditis following COVID-19 vaccination in adolescents and adults: a cumulative experience of 2021), *Heart Fail Rev.* 2022 Nov;27(6):2033-2043
2. Heidecker B, Dagan N, Balicer R, Eriksson U, Rosano G, Coats A, et al. Myocarditis following COVID-19 vaccine:incidence, presentation, diagnosis, pathophysiology, therapy, and outcomes put into perspective. A clinical consensus document supported by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2022 Nov;24(11):2000-2018
3. Klein N; Kaiser Permanente Vaccine Study Center; Kaiser Permanente Northern California. Myocarditis Analyses in the Vaccine Safety Datalink: Rapid Cycle Analyses and “Head-to-Head” Product Comparison. [https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-02-04/10-COVID-Klein-508 .pdf](https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-02-04/10-COVID-Klein-508.pdf) (last accessed 8 September 2022)
4. Abraham N, Spruin S, Rossi T, Fireman B, Zafack J, Blaser C, Shaw A, Hutchings K, Ogunnaike-Cooke S. Myocarditis and/or pericarditis risk after mRNA COVID-19 vaccination: A Canadian head to head comparison of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. *Vaccine* 2022 Jul 30;40(32):4663-4671
5. Ling RR, Ramanathan K, Tan FL et al. Myopericarditis following COVID-19 vaccination and non-COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10:679–688.
6. Witberg G, Barda N, Hoss S et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med* 2021;385: 2132–2139
7. Oster ME, Shay DK, Su JR et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA* 2022;327:331–340.
8. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M., J Haas E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021 Dec 2;385(23):2140-2149.
9. Das B.B, Moskowitz W.B, Taylor M.B, Palmer A. Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination: What Do We Know So Far? *Children (Basel)* 2021 Jul 18;8(7):607.

10. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-22-23/03-covid-shimabukuro-508.pdf>
11. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/120824>
12. Goddard K, Hanson K.E, Lewis N, Weintraub E, Fireman B, Klein N. P. Incidence of Myocarditis/Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination Among Children and Younger Adults in the United States. *Ann Intern Med.* 2022 Dec;175(12):1169-1771
13. Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S, et al. Epidemiology of Myocarditis and Pericarditis Following mRNA Vaccination by Vaccine Product, Schedule, and Interdose Interval Among Adolescents and Adults in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open.* 2022 Jun 1;5(6):e2218505
14. Boehmer TK, Kompanyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H, et al. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data – United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:1228–32.
15. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, Watkinson P, Khunti K, Harnden A, Coupland CAC, Channon KM, Mills NL, Sheikh A, Hippisley-Cox J. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022 Feb;28(2):410-422
16. Oster M.E, Shay D.K, Su J.R, Gee J, Creech C.B, Broder K.R, Edwards K., et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021 *JAMA.* 2022 Jan 25; 327(4): 331–340
17. <https://www.fda.gov/media/159007/download>
18. Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B, ALP C, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:169–93.
19. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/summary-interim-clinical-considerations.pdf>
20. Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, Santilli G, Zappa M, Verdecchia P. Blood pressure increase following COVID-19 vaccination: a systematic overview and meta-analysis. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:1–9

21. Meylan S, Livio F, Foerster M, Genoud PJ, Marguet F, Wuerzner G; CHUV COVID Vaccination Center. Stage III Hypertension in Patients After mRNA-Based SARS-CoV-2 Vaccination. *Hypertension*. 2021 Jun;77(6):e56-e57
22. Zappa M, Verdecchia P, Spanevello A, Visca D, Angeli F. Blood pressure increase after Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccine. *Eur J Intern Med*. 2021 Aug;90:111-113.
23. Zafar H, Ahmed MS, Khattak M. Link between COVID-19 vaccines and myocardial infarction. *World J Clin Cases*. 2022 Oct 6;10(28):10109-10119.
24. Jabagi M.J, Botton J, Bertrand M, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA*. 2022;327(1):80-82.
25. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1078-1090.
26. Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination. *JAMA*. 2021;326(14):1390-1399,
27. <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/fainting.html>
28. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5717a2.htm#box>
29. Stewart C, Gamble DT, Dawson D. Novel case of takotsubo cardiomyopathy following COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep*. 2022 Jan 18;15(1):e247291.
30. Tedeschi A, Camilli M, Ianni U, Tavecchia G, Palazzini M, Cartella I, et al. Takotsubo syndrome after BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine: Emotional or causative relationship with vaccination?. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022 Jun; 40: 101002.

UZAMIŞ COVID SEMPOZYUMU
BİLDİRİ ÖZETLERİ

COVID-19 ENFEKSİYONU VE KOROIDAL VASKÜLER İNDEKS ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dilara Özkoyuncu Kocabaş¹, Kemal Özülken¹

Amaç:

Bu çalışmayla COVID-19 enfeksiyonu erken iyileşme dönemindeki koroidal vasküler yapı değişimlerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal-Metod:

Çalışmamıza PCR testi ile doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş 32 hasta (18 kadın ve 14 erkek) COVID-19 grubu ve negatif PCR testine sahip 30 sağlıklı birey (15 kadın ve 15 erkek) ise kontrol grubu olarak dahil edildi. COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalar PCR testi negatifleştikten ortalama 30 gün sonra çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), ön segment, dilate arka segment fundus muayeneleri ve enhanced depth imaging spektral domain optik koherens tomografi (EDI-OKT) görüntüleri kaydedildi. EDI-OKT görüntüsünde nazal (N500), temporal (T500) ve subfoveal koroidal kalınlıkları (SFK) hesaplandı. Image J yazılımı kullanılarak toplam koroidal alan (TKA), luminal alan (LA) ve stromal alan (SA) olmak üzere hesaplanarak LA>nın TKA>ya oranı koroidal vasküler indeks (KVİ) olarak tanımlandı. Her iki grup arasındaki koroidal kalınlıkları ve KVİ değerleri independent t-test kullanılarak analiz edildi.

Bulgular:

COVID- 19 grubunda N500 ($261.8 \pm 75.2 \mu\text{m}$; $270.4 \pm 65.2 \mu\text{m}$), T500 ($292.1 \pm 65.3 \mu\text{m}$; $301.2 \pm 45.7 \mu\text{m}$) ve subfoveal koroidal kalınlıkta ($331.8 \pm 70.2 \mu\text{m}$; $342.3 \pm 66.1 \mu\text{m}$) kontrol grubuna göre azalma izlenirken istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tüm değerler için $P>0.05$). Korodial vasküler indeks parametrelerinde TKA ($0.74 \pm 0.08 \text{ mm}^2$; $0.85 \pm 0.08 \text{ mm}^2$), LA ($0.43 \pm 0.05 \text{ mm}^2$; $0.68 \pm 0.08 \text{ mm}^2$), SA ($0.14 \pm 0.03 \text{ mm}^2$; $0.18 \pm 0.05 \text{ mm}^2$) ve KVİ ($66.7 \pm 2.2 \text{ mm}^2$; $75.8 \pm 6.3 \text{ mm}^2$) açısından COVID-19 grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (Sırayla $P=0.034$, $P<0.001$, $P<0.001$ ve $P=0.045$)

Sonuç:

COVID-19 erken iyileşme döneminde koroidal kalınlık ve koroidal vasküler indeks parametrelerinde azalma gözlemlenmektedir.

ERGENLERDE KORONAVİRUS-19 FOBİSİNDE BİLİNÇLİ FARKINDALIĞIN ROLÜ: KESİTSEL BİR ÇALIŞMA

Rezzan AYDIN GÖRÜCÜ¹, Serçin TAŞAR²

Amaç:

COVID-19 pandemisi sürecinin, beraberinde getirdiği zorluklarla birlikte genç yaş gruplarını ruhsal açıdan etkilediği bilinmektedir. Önceki araştırmalar, bilinçli farkındalığın COVID-19 pandemisi ile ilgili zararlı psikolojik sonuçların riskini azaltabilecek önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın amacı Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı polikliniğinde takip edilen ve psikiyatrik tanısı olan ergenlerde COVID-19 fobisi (koronafobi) ile genel kaygı ve bilinçli farkındalık düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem:

Bu çalışmaya Ağustos 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı polikliniğinde takip edilen 12-18 yaşları arasındaki 53 ergen ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran bilinen psikiyatrik tanısı bulunmayan 70 ergen dâhil edildi. Sosyodemografik bilgi formu, Koronavirüs-19 Fobi Ölçeği, Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği ve Çocuk ve Ergenler İçin Bilinçlilik Ölçeği katılımcılar tarafından dolduruldu. Çalışma için hastanemiz etik kurulu onayı (E-20:340, Ağustos 2020) alındı ve ergenler ve velilerinden katılım için bilgilendirilmiş onam alındı.

Bulgular:

Çalışmaya alınan 123 ergenden 74'ü (%60,2) kız ve yaş ortalaması 15 idi. Hasta grubundaki en sık tanı 17 ergende görülen yaygın anksiyete bozukluğuydu (%32,1). Hasta grubunun ortalama toplam Koronavirüs-19 Fobi Ölçeği puanı ile [44,5 (16,8)] kontrol grubu [45,8 (13,6)] arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,629$). Hasta grubunun yakın çevresinin COVID-19

1 Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

2 Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

enfeksiyonu geçirmiş olma oranı anlamlı derecede yüksek bulundu (%37,7 vs. %12,9, $\chi^2(1) = 10.361$, $p = .001$). Hasta grubunun durumluk-kaygı ölçek ortanca düzeyi, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (46 vs. 39, $z = -2.476$, $p = .013$). Hasta grubunun sürekli-kaygı ölçek ortalama düzeyi, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (50.1 vs. 42, $t(121) = -4.489$, $p < .001$). Hasta grubunun bilinçlilik-ölçek toplam skor ortanca düzeyi, kontrol grubundakinden anlamlı derecede düşük bulundu (17 vs. 21, $z = -2.376$, $p = .018$). Örneklemin tümünde ($n = 123$) Koronavirüs-19-fobi toplam skorları ile durumluk, süreklilik ya da bilinçlilik ölçek skorları arasında anlamlı bir korelasyon varlığı saptanmadı (tümü için $p > .05$). Aynı şekilde sadece hasta grubunda ($n = 53$) Koronavirüs-19-fobi toplam skorları ile durumluk, süreklilik ya da bilinçlilik ölçek skorları arasında anlamlı bir korelasyon varlığı saptanmadı (tümü için $p > .05$).

Sonuç:

Araştırmamızda durumluk ve sürekli kaygı düzeylerinden bağımsız olarak Koronavirüs-19 korkusu yönünden psikiyatrik tanısı olan/olmayan ergenler benzer özellikler göstermektedir. Bu sonuç pandemi süreçlerinde tüm gençler için koruyucu ruh sağlığı hizmetlerinin gerekliliğini gösteriyor olabilir. Çalışmamızda psikiyatrik tanı varlığı ile bilinçlilik düzeyleri arasındaki negatif ilişki saptanmıştır, ergen gruplarında bilinçli farkındalık temelli psikoterapi yaklaşımları pandemi sürecinde yararlı olabilir.

COVID-19 İLİŞKİLİ AMSAN AÇISINDAN LİTERATÜR İNCELENMESİ

Handan Uzunçakmak Uyanık¹

Giriş ve Amaç:

Guillain-Barre Sendromu (GBS), genellikle solunum yolu veya gastroin-testinal enfeksiyonlarla ortaya çıkan, progresif, asendan, simetrik, flask paralizisi ile giden periferik sinirlerin ve sinir köklerinin (poliradikülönöropati) akut immün aracılı hastalığıdır. GBS'nin insidansı 0,6-4/100.000 olup, Asya'da %30-47'si, Avrupa ve Amerika'da %5-10'u aksonal formlar (Akut motor aksonal polinöropati-AMAN ve Akut motor ve sensöriyel aksonal polinöropati-AMSAN) oluşturur. AMSAN, GBS'nin nadir bir varyantıdır ve genellikle GBS'nin klasik demiyelinizan formundan daha ciddi bir klinik seyir ve daha yavaş iyileşme gösterir. COVID-19 salgını, 2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan kentinde başlamış ve şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlanmıştır. COVID-19, %30 oranında baş ağrısından poliradikülönöropatiye kadar pek çok nörolojik semptom ve patoloji ile ilişkilendirilmiştir.

Yöntem:

Bu bildiriye literatür taraması kullanılmıştır. PubMed veritabanı, 2020 ve 2022 yılları arasında "AMSAN ve COVID-19" anahtar terimleri kullanılarak İngilizce dilinde yayınlanan akademik incelemeler için taranmıştır. Bulgular, tanımlayıcı istatistik ve dağılım ölçütleri kullanılarak sunulacaktır.

Bulgular:

Literatür taraması sonucu 3 editöre mektup, 8 olgu sunumu, 5 olgu serisi, 1 sistematik derleme, 1 orijinal makale olmak üzere toplam 18 bildiriye ulaşıldı. Biri AMSAN'lı olmak üzere 2 GBS hastalı bir seri COVID-19 ve aşılama ilişkisini, 1'i AMSAN'lı olan 5 hastalık bir seri ise yoğun nörorehabilitasyon sonrası klinik ve elektrofizyolojik sonuçları bildirmekteydi. Olgu bildirimle-

¹ Hacettepe Üniversitesi Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara, h_uzuncakmak@hotmail.com

rinin 3'ü İran, 3'ü İtalya, 1'i Afganistan, 1'i Türkiye Cumhuriyeti, 1'i Suudi Arabistan, 1'i Hindistan, 1'i Pakistan ve 1', Amerika Birleşik Devletleri'nden-
di. Klinik seyir ve epidemiyoloji açısından pandemi öncesine göre anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tartışma ve Sonuçlar:

AMSAN'ın COVID-19 ile ilişkili olması halinde de nadir bir antite olma özelliğini koruduğu ve COVID-19 aşılması ile ilişkili bildirilen AMSAN vakalarının son derece nadir olduğu görüldü. Daha önceki literatür bilgileri ile uyumlu olarak olguların çoğu Asya'dan bildirilmiştir. GBS'nin nispeten nadir ve kötü klinik seyirli bir varyantı olan AMSAN olasılığının COVID-19 varlığında da akılda tutulması, erken teşhis ve zamanında müdahalelerin yapılmasını sağlayacak olup hasta için hayat kurtarıcıdır.

BİR METAANALİZ ÇALIŞMASI: TÜRKİYE'DE İLLERE GÖRE PEDIATRİK AŞI REDDİ SEBEPLERİ

Çağla Ilgın KARABAY¹, Selin KARA²,
Yasemin ARDIÇOĞLU AKIŞIN³, Nejat AKAR⁴

Giriş ve Amaç:

Aşı karşıtlığının tarihçesi Edward Jenner'ın aşı keşfine kadar uzanmaktadır (1). Günümüzde ise prevelansı giderek artmaktadır (2). Ülkemizde 2011 yılında 183 olan aşı reddi 2017'de 23.000'i aşmıştır (3). Bu artış ile birlikte toplumsal bağışıklama azalmış ve aşı ile önlenebilen hastalıklar daha sık karşımıza çıkmaya başlamıştır (4).

Ülkemizde bir yargı mensubunun zorunlu aşılamaya karşı kazandığı dava; zorunlu aşılama programının uygulanmadığı takdirde yasal yaptırımının olmadığını göstermiştir (5). Bu da aşıya karşı şüpheyle yaklaşan ailelerin aşı reddi kararı almasında etkili olmuştur.

Bilindiği üzere aşı reddi multifaktöriyel bir karardır. Bu yüzden ülkemizde aşı reddine bütüncül değil, temelinde yatan sebeplere yönelik yaklaşılmalıdır. Bu sebepler yaşanan coğrafya, ekonomik düzey, eğitim seviyesi, sosyal medya yönlendirmesi gibi birçok değişken ile şekillenmektedir (6,7,8).

Yöntem:

Biz bu metaanaliz çalışmasında aşının Türkiye'nin farklı şehirlerinde (Diyarbakır, Sakarya, Adana, İstanbul, Rize, Bursa, Giresun) hangi nedenlerle reddedildiğini bulmayı amaçladık.

1 TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Ankara, .

2 TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Ankara, seelinnkara@gmail.com

3 TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

4 TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Bulgular:

Türkiye’de il bazında yapılan aşı reddi sebeplerini araştıran makaleler incelendiğinde, her ildeki aşı reddi sebebinin farklılık gösterdiği görülmektedir. Diyarbakır Yenişehir İlçe ASM’sinde yapılan çalışmada en sık ret sebebi aşılardan gelecekte başka sağlık sorunlarına sebep olması olarak gösterilirken, Sakarya Üniversitesi Devlet Hastanesi’nde yapılan çalışmada ise aşılardan gereksiz olduğunu düşünme en sık ret sebebi olarak kayıtlara geçmiştir (4,9). Adana ili merkez ilçelerinde ve Giresun’da yapılan çalışmalarda ebeveynlerin çoğunun aşılardan yan etkilerinden korkması aşı reddine sebep olmuştur (10,11). İstanbul ili 2 ilçe ASM’sinde yapılan çalışmada aşının içeriğine güvenmeme/zararlı olduğunu düşünme ve ücretli aşılardan maddi açıdan ödenememesi en sık aşı ret sebepleri olarak gösterilmiştir (12). Rize’de yapılan çalışmada ise aşının içeriğine güvenmeme/zararlı olduğunu düşünme en sık aşı reddi nedeni olarak karşımıza çıkarken; %2,1 ile ret sebebi olarak gösterilen sağlık personeli yönlendirmesi dikkati çeken bir nokta olmuştur (13). Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastane’sinde yapılan çalışmada ise firmalara duyulan güvensizlik, özellikle ticari amaç güttükleri inancı %70 ile en sık ret sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (14).

Tartışma ve sonuçlar:

Toplumsal sağlığın korunması ve devam ettirilmesi için aşı reddi ile mücadele hayati önem taşımaktadır. Bu yüzden sebebe özgü oluşturulan politikalarla yol alınmalıdır. Sağlık çalışanlarınca verilecek olan sağlık eğitimleri aşıya olan güvensizliği azaltıp, aşının önemini ortaya koyarak endişeleri minimuma indirecektir. Sosyal medya/medyadaki yanlış bilgilerin önüne geçebilmek için paylaşımların değerlendirilmesi bilgi kirliliğini önleyecektir. Kamu spotları ile aşının gerekliliği vurgulanarak aşıya şüpheyle yaklaşan ebeveynlerin kararlarında olumlu bir etki sağlanabilir.

COVID-19 PANDEMİSİNDE KADINA YÖNELİK AİLE İÇİ ŞİDDET

Gözde Tekmen¹, Gamze Gürcan²

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan kentinde ortaya çıkan koronavirüsün, dünya genelinde bir yayılım göstermesiyle birlikte 2020 yılının Mart ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir.

Sosyal izolasyon uygulamaları ve karantina kararının alınması ile “Evde kal!” çağrısında bulunulmuş, dünya genelinde enfeksiyon kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Pandemi döneminde uygulanan bu izolasyon önemleri, önceki pandemilere benzer olduğu şekilde bireylerde sosyal, fiziksel, ruhsal ve ekonomik sorunlara neden olduğu görülmüştür. Eve kapanma ve karantina önlemleri şiddet mağduru kadınlar için ilave risk faktörlerini ortaya çıkarmıştır. Birleşmiş Milletler Toplumsal Cinsiyet Eşitliği ve Kadının Güçlendirilmesi Birimi kadına yönelik aile içi şiddeti “gölge salgın” olarak nitelendirmiştir (1).

Kadına yönelik şiddet, kadınları toplumsal, fiziksel, sosyal ve psikolojik yönden etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. DSÖ yayınladığı raporda, dünya çapında kadınların üçte birinin fiziksel ya da cinsel şiddete maruz kaldığını, partnerleri tarafından kadınların fiziksel veya cinsel şiddete maruz kalma oranının %30 olduğunu, küresel olarak kadın cinayetlerinin %38’inin yakın partner cinayeti olduğunu bildirmiştir (2).

Çin’de COVID-19 salgını döneminde kadına yönelik aile içi şiddet vakalarının Şubat 2020’de üç katına çıktığı bildirilmiştir (3). DSÖ’ye üye olan Avrupa ülkelerinde ise, pandemi döneminde kadına şiddet olaylarının bildirilmesinin %60 oranında arttığı belirtilmiştir (4). Yirmi iki çalışmanın değerlendirildiği sistematik gözden geçirmede pandemi sırasında genel popülasyonda psikolojik/duygusal ve cinsel aile içi şiddet oranlarının ve de şiddetin ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir (5). Dünyada 2020 yılında 12 aylık değerlendirmede, 15– 49 yaş aralığında olan 243 milyon kadının eşi ya da

1 Tobb ETÜ Tıp Fakültesi, Ankara

2 TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, gozdetekmn@hotmail.com

birlikte yaşadığı partneri tarafından fiziksel ve cinsel şiddete maruz kaldığı bildirilmiş ve sadece %10'unun yardım istemek için polise ulaşmaya çalıştığı vurgulanmıştır (6). Türkiye'de pandemi döneminde eşi/partneri ile birlikte yaşayan 1036 kadın ile yapılan bir araştırmada katılımcıların %35,5'inin partner şiddetine maruz kaldığı (%10 fiziksel, %4 cinsel, %32 psikolojik); evli olma, çocuk sahibi olma, işsizlik, düşük evlilik/ilişki doyumu, hanedeki artan iş yükü ve karantinanın ruh hali üzerindeki olumsuz etkisi ile partner şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (7). Pandemi döneminde alkol-madde bağımlılıklarının ve tüketiminin arttığı, önceden tanı almış olan olgularda tekrarlamaların görüldüğü belirtilmiştir, şiddet davranışında olumsuz etkisi olabileceği düşünülmektedir (8).

Şiddet riski bulunan kişilerin, barınma gereksinimleri gereği bir evde uzun süre başkalarıyla yaşadıklarında, bu riski bildirme veya yardım arama olanakları kısıtlanabilir. Özellikle aile içi şiddet söz konusu olduğunda gözetim, bildirim ve müdahale mekanizmalarına sahip olunması oldukça önemlidir. Şiddet açısından risk altındaki insanlar için sosyal hizmetlere ulaşımının kolaylaştırılması ve güvenli yerlerin temininin sağlanması gibi hususlarda hazırlıklı olunmalı ve uygun çözümler planlanmalıdır (9).

TOBB ETÜ HASTANESİ'NDE ÇALIŞILAN SARS-COV-2 PCR VE ANTİKOR SONUÇLARININ İNCELENMESİ

Rohat ŞAKAR, Ebrar GÜLTEKİN, Parisa SHARAFI¹,
J. Sedef GÖÇMEN¹,
N. Yasemin ARDIÇOĞLU AKIŞIN¹,

Giriş ve Amaç

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde ortaya çıkan ve tespit edilen SARS-CoV-2 virüsünün yol açtığı korona virüs hastalığı (COVID-19) halen tüm dünyada ve ülkemizde büyük bir sorun olarak etkisini göstermektedir. SARS-CoV-2'nin hızlı bir şekilde tespiti için geliştirilen ve kullanılan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi viral nükleik asit tespiti ve COVID-19'un standart tanısı olarak kullanılmaktadır.

Roche Anti SARS CoV 2, insan serumunda ve plazmasındaki SARS CoV 2 antikorlarının (IgG dahil) in vitro kantitatif tayinine yönelik bir immüno-
lojik testtir. Bu testin SARS-CoV-2'ye karşı verilen immün yanıtının tayininde yardımcı olarak kullanılması amaçlanmıştır. Roche Elecsys Anti SARS CoV 2 testi SARS-CoV-2 antikorlarının tayininde spike protein kullanılmaktadır. Çalışmamıza da hastaların ECLIA yöntemi ile Roche SARS-Cov-2 Spike (Roche Diagnostics, Germany) antikor testi ile bakılan antikor ve SARS-CoV-2 RT-PCR (Krosgen, İstanbul, Türkiye) sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmeye alınacaktır.

Yöntem

TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Haziran 2020 tarihinden itibaren çalışılan SARS-CoV-2 PCR ve antikor sonuçlarına ait veriler hastane iletişim sistemi (HİS) üzerinden sorumlu araştırmacı tarafından alınacak, kendi bilgisayarında listelerdeki hasta isim ve protokol numaraları silindikten sonra excel dosyası halinde saklanacaktır. Çalışma, tüm araştırmacılarca hastaların

1 TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, ANKARA, E-mail adresi (1. yazar): yardicoglu@tobbetuhastanesi.com.tr

sonuç, yaş ve cinsiyetleri ile numune alım tarihleri- ay ve mevsimlere göre dağılımı değerlendirilerek- üzerinden değerlendirme yapılarak sürdürülecektir.

Tanımlayıcı bir çalışma olduğu için güç analizi yapılmamıştır. Verilere ait ortalama, ortanca, standart deviasyon ve dağılım çeyreklerinin hesaplanması- nın yapılması, tablo ve grafikler ile görsel hale getirilmesi planlanmaktadır.

Bulgular

Çalışma halen devam etmekte olduğu için sempozyumda ayrıntılı bulgular paylaşılacaktır.

Tartışma ve Sonuçlar

Çalışma halen devam etmekte olduğu için sempozyumda ayrıntılı olarak sonuçlar ve tartışma kısmı paylaşılacaktır.

VİTAMİN C, VİTAMİN D VE FARKLI ANTİBİYOTİK KULLANIMI SARS-COV-2 RT-PCR SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Ebrar GÜLTEKİN, Rohat ŞAKAR, N. Yasemin
ARDIÇOĞLU AKIŞIN¹, J. Sedef GÖÇMEN¹,
Parisa SHARAFI¹

Giriş ve Amaç

2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde açığa çıkan Corona virüs pandemisi, yayılış alanı ve enfekte olan insan sayısı bakımından son yüzyılın en büyük pandemisi olarak anılmaktadır. Dünya üzerindeki tüm ülkeler korona virüs pandemisinden hem ekonomik olarak hem de insan gücü, iş yükü gibi sağlık sistemini zorlayan durumlardan ötürü derinden etkilenmiştir. Bu nedenle Corona virüs enfeksiyonunu erken aşamada ve doğru teşhis etmek önemlidir. Bazı vakalarda; korona virüslerin gerçek bir genoma sahip olmadığı ve RT-PCR testlerinin yanıltıcı olabileceği ile ilgili iddialar ortaya atılmıştır. Bu iddialar asılsız olmakla birlikte, çoğu yeni üretilen korona virüs tam kitlerinin tutarsız performans göstermesi ve akciğer tomografisi bulgularıyla ters düşen sonuçlara rastlanması gibi etkenlerden kaynaklanmaktadır. Pandemi sürecinin hızlı ilerlemesi ve hastalığın yayılım hızı nedeniyle bazı kitlerin validasyon, tutarlılık ve optimizasyonu doğrudan sahada gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle kitlerin doğruluğunu etkileyen farklı faktörlerin varlığı ve bu faktörleri RT-PCR sonuçlarının üzerindeki etkiler çok önemlidir. Ağustos 2020 tarihinde TOBB ETÜ hastanesinde COVID-PCR laboratuvarı kurulduğundan beri, SARS-COV2 teşhisi için hastanemize başvuran bireylerin C vitamini kullanımını olduğunda COVID-19 test sonuçlarının (Ct ve viral yükünü) etkilendiğini gözlenmiştir.

Yöntem

Araştırma prospektif kohort çalışma olarak planlanmıştır. Bu çalışma için TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Hastanesi COVID-PCR laboratuvarının başvuran

¹ TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Ankara. psaharafi@etu.edu.tr

bireylerin nazofarinks sürüntü örnekleri kullanıldı. Bu örnekler, yüksel viral yükü, düşük viral yükü ve negatif olarak 3 gruba sınıflandırıldı. Üzerlerine farklı konsantrasyonlarda hazırlanan C vitamini eklendi (hazırlanacak konsantrasyonlar: 0 ug/ul, 1ug/ul, 10ug/ul, 100ug/ul). Hazırlanan dilisyonların PCR reaksiyonları 1 saat, 12 saat, 24 saat ve 48 saat bekletildikten sonra gerçekleştirildi ve C vitamininin sonuçlar üzerindeki etkisi gözlemlendi.

Bulgular

C vitamini kullanan hastaların yanlış negatif PCR test sonuçları olduğu ve Ct eğrilerinde sapmalar olduğu gözlenmiş olup, deneyin son kısmı halen devam etmekte olduğu için sempozyumda ayrıntılı bulgular paylaşılacaktır.

Tartışma ve sonuçlar

Deneyin son kısmı halen devam etmekte olduğu için sempozyumda ayrıntılı olarak sonuçlar ve tartışma kısmı paylaşılacaktır.

ASTİM ATAĞI MI? COVID-19 İLE TETİKLENEN ASTİM ATAĞI MI? ASTMATİK HASTADA COVID-19'UN PULMONER SEMPTOMALARI MI? OLGU SUNUMU

Elif Ecem PEHLİVANLI¹, Zekiye BAYDAR, Zafer ARSLAN¹

Covid 19 pandemisinin başında özellikle solunum yollarını etkileyen bir virüsün astım için risk oluşturduğu düşünülse de ilerleyen süreçte CD-C'nin de belirttiği üzere Covid-19'un sadece ciddi astım için bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. Pediatrik popülasyonda, birkaç hastada gösterilmekle birlikte Covid-19, astımda ciddi ataklara yol açmamaktadır. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının yol açtığı astım atağı ile Covid-19'un semptomlarının örtüşebilmesi ise tedavide yanlışlara ve istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Literatürde son derece nadir olan bu tabloyu astım atağı olarak tedaviye başlayıp, izlemi esnasında Covid-19 tanısı koyduğumuz iki pediatrik hasta ile tartışmak ve bu konuya katkı sunmak istedik.

Vaka 1

16 yaşında erkek hastanın IgE yüksekliği ve inhalen alerjenlerde ev tozu duyarlılığı vardı. Inhale kortikosteroid (IKS) ve gerektiğinde salbutamol ile takip ediliyordu. Son 1 yıldır takipsiz olan hasta hafif ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, baş ve göğüs ağrısı şikayetleriyle acil servise getirildi. Fizik muayenesinde sürekli öksürüğü olan hastanın vital bulguları:

Ateşi 38 derece, Kalp tepe atımı 90/dk, Solunum sayısı 22/dk,

Oksijen saturasyonu oda havasında %94 olduğu görüldü.

Akciğer seslerinde yaygın ronküs ve bazallerde krepitan raller vardı. Wheezing yoktu. Laboratuvar testlerinde lenfosit %9,8, WBC 9,69 /ul, hemoglobin 16.2 g/dl, CRP 37,7 mg, PNL %79,5 saptandı. Akciğer grafisinde bilateral havalanma artışı ve bazallerde havalanma fazlalığı vardı. Hastada viral enfeksiyon düşünülüp influenza A/B, RSV, adenovirüs, Covid-19 PCR testleri yapılmış ve negatif bulundu. Tedaviye yeterli yanıt vermeyen ve yatırılarak sistemik steroid ve antibiyotik tedavisi başlanan hastanın, lenfopenisinin de-

¹ TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Pediatri ABD

rinleşmesi üzerine tekrarlanan Covid-19 PCR sonucu pozitif bulundu. Oral steroid ve nebülize salbutamol yerine inhaler forma geçildi, durumu düzelen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Vaka 2

6 yaşında erkek hasta, son 1 yıldır sık gece uykuyu bölen eforla tetiklenen öksürük yakınmasıyla başvuruyor. IgE yüksekliği ve öykü ile astım tanısı konuyor. Deri prick testlerinde duyarlılığı olmayan hasta gerektiğinde salbutamol kullanıp koruyucu ilaç kullanmıyordu. 1 gün önce başlayan öksürük, hafif ateş ve solunum sıkıntısı ile getirilen hastanın fizik muayenesinde vital bulguları:

Ateş 37,2 derece, Kalp tepe atımı 146/dk, Takipneik, Oda havasında oksijen saturasyonu %93.

Akciğer sesleri bazallerde azalmış, seyrek ronküs vardı, wheezing yoktu. Tek doz oral steroid ve ilk 1 saatte 3 kez salbutamol inhalasyonu yapıldı. Laboratuvar testlerinde lenfosit %17, hemoglobin 11.1, lökosit 18.550, %73 nötrofil, CRP 26,4 olarak saptandı. Akciğer grafisinde bilateral bronkovasküler dallanma artışı ve havalanma artışı vardı. Makrolid antibiyotik eklenen ve saatlik salbutamolü sürdürülen hastanın Covid-19 PCR testi pozitif geldi. Durumu düzelen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Pratikte pek rastlanmamış olmakla birlikte viral bir solunum yolu enfeksiyonu Covid-19 astımlı hastalarda atak tetiklemesi mümkündür. Böyle bir durumda covidin tetiklediği bir astım atağı mı, bizzat covid enfeksiyonu mu yoksa sadece astım atak mı olduğu ayrımının tedavi açısından önemi vardır. Çünkü salt astım atağında kullandığımız oral veya IV kortikosteroidler hem başlangıçta immün cevabı baskılayacaklar hem de viral temizlenmeyi geciktireceklerdir. Sunduğumuz 2 vakada viral solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen astım atağı tablosu ile hastaya başvurmuş ve CRP yüksekliği ve lenfopenileri ile covid enfeksiyonundan şüphelenilip tekrarlanan tetkiklerde PCR testleri pozitif gelmiştir. Pandemi döneminde astım atak tablosu ile gelen hastalarda, ateş, lenfopeni yanı sıra baş ağrısı, göğüs ağrısı gibi sistematik yakınmaları olup muayenede wheezing olmaması PCR negatifliği olsa bile hastalarda Covid tanısı için uyarıcı olmasının önemini göstermek için bu bildirinin katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

MIS-C OLGU SUNUMU

Esma Sak¹, Zafer Arslan²,

Multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C), Covid-19 pandemisi seyrinde önce İngiltere ve takiben diğer Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde belirlenen Covid-19 ilişkili multisistem tutulum gösteren inflamatuvar bir hastalıktır. Vakaların hızlı bir şekilde çoklu organ yetmezliğine girebilmesi sebebi ile klinik farkındalığın olması çok önemlidir. CDC tarafından önerilen 4 tanı kriteri karşılanmış olmalıdır: (Hastanın 21 yaşından küçük olması, Sendromla tutarlı klinik durumun bulunması, Kliniği izah edecek alternatif tanıların dışlanması, yakın zamanda veya o anda Covid-19 enfeksiyonu veya maruziyeti)

4 yaşındaki erkek hasta 2 gündür devam eden ateş, halsizlik ve döküntü nedeniyle getirildi. Hasta daha önce PFAPA nedeni ile takip ediliyor. Fizik muayenesinde ateş, taşikardi, yüz ve gövdede ufak maküler döküntüler tespit edilmiş olup diğer sistem bulguları normal bulundu. Strep Testi negatif gelen hastanın ertesi gün boğaz kültürü de normal bulundu. Devam eden ateşi ve artan halsizliği nedeni ile yapılan tetkiklerinde Hb: 12 g/dl, Lökosit: 11.780(%74 PNL,%7.4 lenfosit*), CRP: 75.7* mg/L, D Dimer : 0.7* ug/ml, Ferritin: 146 ng/ml, AST:97 ALT:54 U/L , Anti Sars Cov-2S 250 U/ml olarak bulundu. Anti Sars Cov-2 pozitifliği ve multisistem tutulumu ile MIS-C düşünülen hasta EKO yapılabilmesi ve olası hızlı bozulma açısından gerekebilecek yoğun bakım olanağının sağlanabilmesi amacı ile Hacettepe Tıp Fakültesine sevk edildi.

Vakamız pandemi döneminde ateş ve döküntü nedeni ile getirilen hastaların MIS-C olasılığı nedeni ile Covid-19 PCR veya serolojisi yanı sıra multisistem tutulum açısından da değerlendirilmesinin önemini vurgulamak için sunuldu.

¹ TOBB ETÜ, Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

² TOBB ETÜ Hastanesi, Pediatri Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

COVID-19 AŞISI SONRASI MİYOKARDİT OLGU SUNUMU

Berrak SOPACI³, A. Savaş ÇELEBİ⁴

Amaç

mRNA COVID-19 aşısı sonrası nadiren miyokardit vakaları bildirilmiştir. Biz de kliniğimize COVID-19 aşısı sonrasında göğüs ağrısı ile başvuran ve takibinde miyokardit tanısı alan olguyu tartışmayı amaçladık.

Olgu

26 yaşında erkek hasta kliniğimize 3 gündür süren göğüs ağrısı, retrosternal göğüs ağrısı, çarpıntı, baş- çene ağrısı, halsizlik şikayetleriyle başvurdu. Anamnezinde ÜSYE öyküsü olmadığı, bilinen kronik bir hastalığının olmadığı ve 10 gün önce BioNTech mRNA COVID-19 aşısının birinci dozunu yaptırdığı tespit edildi. Kardiyovasküler risk faktörü olarak sadece sigara kullanımı olan hastamıza yapılan tetkiklerde CRP: 45.8 mg/L, Troponin T: 19.9-21.55 ng/L, COVID-19 PCR negatif ve COVID Ig-G'nin negatif olduğu belirlendi. Ekokardiyografisinde patoloji izlenmedi. EKG sinüs ritmindeydi. Şikayetlerin tekrarlaması ve takipte Troponin T değerinin yükselmesi üzerine hastanın yatışı yapıldı. Multipleks PCR tetkikinde miyokardit için herhangi bir etiyolojik patojen gösterilemedi. Yatış sırasında destek tedavisi uygulandı. Yatışı sırasında dispne gelişen hastanın kontrol ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu (EF) %45 saptandı. Destek tedavisi sonrasında şikâyeti geriledi. Troponin T düzeyi izlemde düşüşe geçti. Herhangi ek komplikasyon gelişmedi. Düzenli kontrole gelen hastanın taburcu edildikten 2 ay sonra Troponin, CRP değerleri normal; EF %60 ve EKG'nin ise sinüs ritminde olduğu saptandı.

Sonuç

Bildirilen aşuya bağlı miyokardit vakalarının hafif ve nadir olduğu, buna rağmen COVID-19 enfeksiyonunun morbidite ve mortaliteye yol açan çoklu organ disfonksiyonuna neden olabileceği göz önüne alındığında, aşılamanın faydasının riskten daha ağır bastığı literatürde bildirilmiştir. Aşı, COVID-19 enfeksiyonuna karşı çok etkili ve hayat kurtarıcı bir önlemdir.

3 Tobt ETÜ Tıp Fakültesi, Ankara

4 TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

COVID-19 VE/VEYA GRUP A STREPTOKOK ENFEKSİYONLARININ TROMBOSİT SAYISINA ETKİSİ

Selin Kara ^{1a}, Çağla Ilgın Karabay ^{1b}, Yasemin Ardıçoğlu Akışın ²,
Nejat Akar ³, Mustafa Turan⁴

İlk olarak Çin’de bildirilen Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) kısa sürede tüm dünyaya yayılmıştır. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2), COVID-19’un patojenidir. Grup A streptokoklar (GAS) basit ateşli hastalıktan sepsise kadar varan durumlara neden olabilen yaygın bir hastalıktır. Bu enfeksiyonların her ikisi de trombositopeniye neden olabilmektedir. Ancak hangi yolla olduğu hala net değildir. Belirteç olarak trombositopeni kullanılarak COVID-19’un ciddiyeti hakkında bilgi alınabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. GAS enfeksiyonu için yapılan bazı araştırmalarda da sepsisli hastaların trombosit değerlerinin diğer hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada COVID-19 ve/veya GAS enfeksiyonu olan kişilerde trombosit sayısının nasıl değiştiğini göstermek amaçlanmıştır.

1 TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Ankara

2 TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara

3 TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

4 TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Ana Bilim Dalı, Ankara