

COVID - 19

II

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarınınca yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
www.hacettepepediatric.org.tr
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2021 • Sayı: 5 • Ay: Eylül - Ekim

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97
Sertifika No: 47917**

BASIM TARİHİ / YERİ

Kasım 2022 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 42 SAYI: 5 YIL: 2021

EDİTÖR

Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Umay KAVGACI

Dr. Hilal Eda KORKMAZ

Dr. Osman Oğuz DEMİR

Dr. Özge ALBAYRAK

Dr. Aslı KUZU

Dr. Ömer Faruk İPEK

Dr. Umut Berk MERCAN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Alev ÖZON

Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI

Prof. Dr. Banu ANLAR

Prof. Dr. Benan BAYRAKCI

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Ebru GÜNEŞ YALÇIN

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL

Prof. Dr. Songül YALÇIN

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Şule ÜNAL CANGÜL

Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ

Prof. Dr. Tezer KUTLUK

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

COVID-19 Döneminde Çocuk Göğüs Hastalıklarında Tanısal Uygulamalar 853

Dr. İsmail GÜZELKAŞ,

Dr. Nagehan EMİRALIOĞLU

Çocuklarda COVID-19'un Solunum Sistemi Üzerine Uzun Dönem Etkileri 863

Dr. Dilber ADEMİHAN TURAL, Dr. Ebru YALÇIN

COVID-19'da Kan Sayımı ve Periferik Yayma Bulguları 869

Dr. Şule ÜNAL CANGÜL

COVID-19 ve Koagulopati 877

Dr. Selin AYTAÇ

COVID-19 Aşılarına Karşı Alerjik Reaksiyonlar 887

Dr. Sevdâ TÜTEN DAL, Dr. Ümit Murat ŞAHİNER,

Dr. Özge Uysal SOYER, Dr. Bülent Enis ŞEKEREL

COVID-19 ve Çocuk Gastroenterolojisi 903

Dr. Hayriye HIZARCIOĞLU GÜLŞEN

COVID-19, İmmün Sistem ve Doğuştan İmmünite Kusurları 923

Dr. Saliha ESENBOĞA, Dr. Deniz ÇAĞDAŞ AYVAZ,

Dr. İlhan TEZCAN

COVID-19 ve Çocuk Nöroloji 937

Dr. Ceren GÜNBEY, Dr. İbrahim Halil ÖNCEL,

Dr. Dilek YALNIZOĞLU

Çocuklarda COVID-19 ile İlişkili Akut Böbrek Hasarı 951

Dr. Tuğba TAŞTEMEL ÖZTÜRK,

Dr. Fatih ÖZALTIN

COVID-19 Döneminde Böbrek Hastalığı Olan Çocuk Hastaların Yönetimi 961

Dr. Demet BALU, Dr. Gülşah ÖZDEMİR,

Dr. Rezan TOPALOĞLU

COVID-19 ve Çocuk Endokrinoloji 983

Dr. Dicle CANORUÇ EMET, Dr. Alev ÖZÖN

COVID-19 ve Ergen Sağlığı 993

Dr. Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN,

Dr. Sinem AKGÜL, Dr. Zeynep TÜZÜN GÜN,

Dr. Orhan DERMAN

COVID-19 Vakalarında Postmortem İncelemeler ve Patogenez 1003

Dr. Kadri Şafak GÜÇER

ISSN 1300 - 4336

COVID-19 DÖNEMİNDE ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARINDA TANISAL UYGULAMALAR

Dr. İsmail GÜZELKAŞ*, Dr. Nagehan EMİRALİOĞLU**

Çin’de ortaya çıkarak 2019’un son ayları itibarı ile tüm dünyayı etkisi altına alan koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi, tüm tıp pratiğinde hatırı sayılır değişikliklere neden olduğu gibi pediatrik göğüs hastalıkları klinik uygulamalarında da değişiklikler yapılmasını gerekli hale getirmiştir. COVID-19 klinik tablosu içinde yer alan şiddetli akut solunum sendromu, hastalıktan sorumlu virüs olan SARS-CoV-2’nin damlacık yoluyla ve yakın temasla bulaşması, göğüs hastalıkları kliniklerinin tanısal uygulamalarının sınırlandırılmasını zorunlu kılmıştır.

SARS-CoV-2’nin bulaşmasında çocukların rolünün kısıtlı olduğu düşünülse de aerosol oluşturan işlemler sağlık çalışanları ve hastalar arası bulaş konularında risk oluşturmaktadır. Solunum fonksiyon testleri (SFT), fleksible bronkoskopi (FB) ve non invaziv ventilasyon (NIV) uygulamaları aerosol oluşturan yüksek riskli işlemler arasında sayılmaktadır. Çocukların asemptomatik olabilmesi ve COVID-19 test sonuçlarında yanlış negatiflik gözlenebilmesi nedenleri ile sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu ekipmanlarını bütün yüksek riskli prosedürlerde eksiksiz kullanması çok önemlidir. Bu bölümde, COVID-19 pandemisinde SFT, FB ve polisomnografi (PSG) uygulama endikasyonları ve alınması gereken önlemler mevcut rehberlerin önerileri doğrultusunda açıklanmaktadır.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

** Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri kronik akciğer hastalıklarının tanı ve izleminde sıklıkla kullanılan önemli testlerdendir. Derin inspiryum ve zorlu ekspiryum gibi manevralar ile öksürük tetiklenebileceğinden, test esnasında ortama aerosol yoluyla viral saçılım olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle pandemi döneminde endikasyonların kısıtlanması ve özel önlemler alınması gerekmektedir. Rehberlerin ortak önerisi bu dönemde yalnızca en temel test olan spirometrinin uygulanmasıdır. Bazı rehberlerce kısıtlı endikasyonlar ile difüzyon kapasitesi ölçümü de yapılabileceği bildirilmektedir. Pletismografi, kardiyopulmoner testler ve bronş provokasyon testleri bu dönemde zorunlu olmadıkça önerilmemektedir.

Pandemi döneminde solunum fonksiyon testi için endikasyonlar

- Solunum fonksiyon testi sonucu ile acil tedavi kararı alınabilecek olgular
- Acil cerrahi gerektiren ve preoperatif değerlendirilmesi gereken olgular
- Malignitesi olan ve SFT değerlendirilmesi ile önemli kararlar alınabilecek olgular
- İmmün yetmezliği bulunan ve acil tedavi (kemik iliği nakli, kemoterapi öncesi değerlendirme gibi) gerektiren olgular

İşlem öncesi önlemler

Enfeksiyonun yayılımının önlenmesi için alınacak ilk önlem, sağlık personelinin yeterli eğitiminin sağlanmasıdır. Eğitimde kişisel koruyucu ekipmanların giyilmesi, çıkarılması ve dekontaminasyon işlemleri üzerinde durulması gereken önemli noktalardır. Bir diğer önemli husus hastalardaki asemptomatik veya semptomatik COVID-19 varlığının tespit edilmesidir. Şüpheli ya da kesin COVID-19 vakalarında SFT uygulaması ertelenmelidir. İşlem öncesi;

- Hasta ve refakatçisinin vücut sıcaklığı ölçülmeli ($<37,5^{\circ}\text{C}$), semptomları ve COVID-19 tanılı bireyler ile teması sorgulanmalıdır. COVID-19 ilişkili olabilecek; öksürük, ateş, nefes darlığı, tat ve koku kaybı, halsizlik, ishal gibi semptomlar tarifleyen, hasta bireyler ile yakın temas öyküsü bulunan ya da vücut sıcaklığı $>37,5^{\circ}\text{C}$ olan hastaların işlemleri eğer acil değilse ertelenmelidir.

- Solunum fonksiyon testini uygulayacak sağlık çalışanlarına da günlük olarak COVID-19 ilişkili semptom sorgulaması ve vücut sıcaklığı ölçümü önerilmektedir.
- Eller dezenfekte edilmelidir.
- Hastalar arası iki metrelik sosyal mesafe korunmalıdır.
- Mümkünse hastalara randevu verilerek çalışılmalıdır. Hastalar arası yeterli dekontaminasyonun yapılabilmesi amacıyla hasta sayısı kısıtlanmalıdır.
- Hasta tek başına ya da yalnızca bir ebeveyni ile laboratuvara alınmalıdır.
- Hastanın cerrahi maske takması sağlanmalıdır.
- Şüpheli olgularda en çok 48-72 saat öncesinde yapılmış nazofaringeal COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu ("*polimerase chain reaction*", PCR) sürüntü testinin negatif olduğu görülmelidir.
- Hasta eldiven giymelidir.
- Sağlık çalışanı kişisel koruyucu ekipmanlarını (N95 ya da FFP3 maske, göz koruyucu siperlik, eldiven ve önlük) giymelidir. Giyiliş sırası; N95 maske, göz koruyucu/siperlik ve eldiven şeklinde olmalıdır. Çıkarılma sırası ise; eldiven, göz koruyucu/siperlik ve maske şeklinde olmalıdır. Her koruyucu ekipman giyilme ve çıkarılma esnasında eller su ve sabunla en az 20 sn yıkanmalı ya da alkol bazlı dezenfektan ile dezenfekte edilmelidir.
- Çapraz kontaminasyonun önlenmesi amacıyla spirometri cihazında bakteriyel-viral filtre kullanılmalıdır.
- Bronkodilatatör ile yapılan SFT'den mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer gerekli ise hastanın kendi salbutamol inhaleri, tek kullanımlık inhaler ya da aracı tüp kullanılmalıdır.
- Tek kullanımlık burun klipsleri kullanılmalıdır.
- Test için en fazla iki deneme yapılmalıdır.
- Mümkünse negatif basınçlı odada ya da iyi havalandırılan ortamda SFT yapılmalıdır.

İşlem sonrası uygulamalar

İşlem sonrası laboratuvarın yeni hasta için hazırlanması amacıyla;

- Ekipman ve temas yüzeyleri dezenfektan ile silinmelidir.
- Tek kullanımlık ekipmanlar değiştirilmelidir.
- Oda kapılar kapalı, pencereler açık iken en az 30 dk havalandırılmalıdır.

Fleksible Bronkoskopi

Fleksible bronkoskopi hava yolu dinamiklerinin incelenmesinde ve yapısal anomaliler, mukus tıkaçları, enfeksiyon, endobronşial lezyonlar gibi birçok akciğer hastalığının hem tanısında hem de tedavisinde kullanılabilen bir uygulamadır. Aerosol oluşturabilen bir işlem olduğundan, COVID-19 döneminde özel önlemlerle uygulanmalıdır. Rijit bronkoskopi esnasında daha fazla aerosol oluşması beklendiğinden, pandemi döneminde yabancı cisim aspirasyonu gibi acil durumlar dışında rijit bronkoskopi işleminden kaçınılmalıdır.

Pandemi döneminde fleksible bronkoskopi endikasyonları

a) COVID-19 tanısı veya şüpheli tanısı olan olgularda fleksible bronkoskopi

- COVID-19 tanısı veya şüpheli tanısı olan hastalarda, FB hastaya sağlayacağı kısıtlı yarar ve potansiyel riskleri nedeni ile rölatif kontrendikedir. Tanısal amaçlı bronkoalveolar lavaj (BAL) alınması, hafif trakeal veya bronşiyal stenoza olan, interstisyel akciğer hastalığı tanısı ile izlenen, trakeomalazi düşünülen, kronik öksürüğü olan olgulardaki gibi acil olmayan durumlarda FB işlemi ertelenmelidir. Bronkoskopi için COVID-19 enfeksiyonu sonrası en az 28 gün sonra hasta yeniden değerlendirilmeli, 24 saat ara ile 2 kez yapılan nazofarengeal sürüntü örneğinde SARS-CoV-2 PCR testi negatif olmalıdır.
- COVID-19 pnömonisi nedeni ile izlenen olgularda, yaşamı tehdit edici hemoptizi, santral hava yolu obstrüksiyonu ve hastanın tedavisini etkileyebilecek enfeksiyon şüphesinde eğer klinik olarak gerekli görülüyorsa tanısal amaçlı FB yapılabilir.
- Yüksek şüpheyne rağmen tanısal olmayan COVID-19 sonucu olan hasta-

larda, özellikle immün yetmezliği olan hastalarda tedavi kararını etkileyecek solunum yolu enfeksiyonlarında, mukus tıkaçına bağlı olduğu düşünülen lobar ya da total akciğer atelektazisinde, yabancı cisim aspirasyonunda, ciddi hemoptizi, ağır hava yolu obstrüksiyonu gibi durumlarda hasta uygunsa entübe edilerek FB işlemi yapılabilir.

b) COVID-19 tanısı veya şüpheli tanısı olmayan olgularda fleksible bronkoskopi

- COVID-19 tanısı veya şüphesi olmayan, hafif trakeal stenoz, acil tedavi gerektirmeyen interstisyel akciğer hastalıkları, kronik öksürük ve trakeobronkomalazi gibi durumlarda işlem mümkünse ertelenmelidir.
- İmmün yetmezliği olan olgularda tedaviyi değiştirebilecek etiyolojik ajanın tespit edilmesi için BAL alınması gereksinimi olması durumunda, mukus tıkaçına bağlı olduğu düşünülen lobar yada total akciğer atelektazisinde, hemoptizi, orta ciddi bronşiyal stenoz, malignite şüphesinde ve endobronşiyal kitle düşünülen hastalarda FB işlemi uygulanabilir.

Fleksible bronkoskopi öncesi ve sonrası önlemler

- İşlemden bir gün önce, COVID-19 ile ilişkili olabilecek semptomlar, temas öyküsü sorgulanmalı ve hastanın ateşi ölçülmelidir. COVID-19 asemptomatik ya da hafif bulgularla da seyredebildiğinden hastalardan nazofarengeal sürüntü örneği çalıştırılmalıdır. Ateşi olan ya da COVID-19 pozitif sonuçlanan olgularda eğer acil değilse FB işlemi ertelenmelidir.
- Pandemi döneminde FB negatif basınçlı odalarda uygulanmalıdır. İşlem mümkün olan en az sayıda personelle gerçekleştirilmelidir. Hastaya işlem öncesinde maske takılmalıdır.
- Laringeal maske (LMA) veya transnazal yolla FB işlemi yapılıyorsa hasta cerrahi maske takmaya devam etmelidir.
- Sağlık personeli kişisel koruyucu ekipmanlarını (N95 ya da FFP3 maske, uzun kollu sıvıya dayanıklı önlük, eldiven, yüz siperliği ve bone) kullanmalıdır.
- Hastanın öksürme olasılığını azaltmak amacıyla anestezi sırasında sedasyon verilmelidir. Atomize ya da nebülize lidokain uygulamasından kaçınılmalıdır.

- Anestezi hazırlığında hastanın mümkün olduğunca spontan solumasına izin verilmelidir. Laringeal maske yerleştirildikten sonra aerosol oluşumunu azaltmak için LMA ile ventilatör devreleri arasına ara bağlantı parçası eklenmeli, işlem bu ara parçası aracılığıyla yapılmalıdır.
- Fleksibl bronkoskopi işlemi COVID-19 kesin ya da olası tanısı olmayan hastaya uygulandıysa, skop dezenfeksiyonu ve oda temizliğinde özel önleme gerek olmaksızın, rutin dezefeksiyon işlemleri uygulanabilir.
- COVID-19 kesin ya da olası tanısı olan hastaya FB uygulanıyorsa, mümkün olduğunca tek kullanımlık malzemeler kullanılmalı, BAL materyali özel korumalı kaplara alınmalı, taşıyacak personel bilgilendirilmeli, işlem sonrasında yüksek düzey önlemlerle dezenfeksiyon gerçekleştirilmeli ve oda en az 30 dk havalandırılmalıdır.

Polisomnografi Çalışmaları

Polisomnografi (PSG), uyku apne sendromu ve hipoventilasyon gibi uykuda solunum bozukluklarının tanısında altın standart yöntemdir. Uyku laboratuvarlarında tanısal çalışmaların yanında (“positive airway pressure”, PAP) gibi noninvaziv mekanik ventilasyon çalışmaları da gerçekleştirilmektedir. Pozitif hava yolu basıncı titrasyon işlemi sırasında aerosol oluşabileceğinden pandemi döneminde acil durumlar dışında bu işlemin kısıtlanması önerilmektedir. Bu hastaların hasta ziyaretlerinin mümkünse görüntülü ya da sesli arama yöntemleri ile sürdürülmesi ve hasta yönetiminin bu şekilde sağlanması önerilmektedir. Kılavuzlarda pandemi dönemine özel endikasyonlardan bahsedilmemektedir. COVID-19 prevalansının düşük olduğu bölgelerde, personelin yeterli eğitimi ve yerel enfeksiyon komitelerinin önerileri ile PSG çalışmalarının sürdürülebileceği ifade edilmektedir. Hastalar arası bulaşın önlenmesi ve sağlık personelinin korunması amacıyla alınabilecek önlemler aşağıdadır.

- COVID-19 ile ilişkili olabilecek semptomlar ve temas öyküsü sorgulamalıdır, semptomatik vakalarda test ertelenmelidir.
- Çocuklarda asemptomatik vakalar gözlenebildiğinden, test öncesinde nazofarengeal sürüntüden bakılan COVID-19 PCR testi yapılmalıdır.
- Uyku çalışmasını gerçekleştirecek personel kişisel koruyucu ekipmanlarını giymelidir.

- Yatak ve yastıklar plastik bir poşet ile sarılmalı, tetkik sonrası odadaki tüm yüzeyler dezenfektan ile silinmelidir.
- Pozitif hava yolu basıncı titrasyonu planlanan hastada geri solunmasız maske, tek kullanımlık ekspiratuar devre ve HEPA filtre kullanılmalıdır.

COVID-19 pandemisi tüm aşılama ve önlemlere rağmen sürmektedir. Solunum fonksiyon testi, FB ve PSG çalışmalarının gerekliliği hasta özelinde değerlendirilmeli, rehberlerin önerileri ve yerel enfeksiyon komitelerinin önerileri ile uygulanmalıdır. *Tablo 1*'de çocuk göğüs hastalıkları uygulamaları ile ilgili öneriler özetlenmiştir.

Sağlık hizmetlerinin sürdürülebilmesi için alınması gereken önlemlerin yanında, ev tipi spirometri, tele sağlık hizmetleri ve PAP cihaz kayıtlarının değerlendirilmesi gibi yöntemlerle hasta yönetimindeki yeni gelişmelerin de rutin klinik pratiklere eklenmesi önerilmektedir. Bu gelişmelerin pandeminin sağlık hizmetleri üzerindeki olumsuz etkisini azaltabileceği düşünülmektedir.

Tablo 1. COVID-19 döneminde göğüs hastalıkları uygulamaları ile ilgili prensipler

COVID-19 Döneminde Göğüs Hastalıkları Uygulamaları (SFT/FB/PSG)
<u>SFT Endikasyonları</u> • COVID-19 kesin ya da şüpheli tanısı olmayan, acil müdahale öncesi değerlendirme gerektiren olgular (KIT, kemoterapi öncesi.) • COVID-19 kesin tanı olgularda SFT ertelenmelidir.
<u>FB Endikasyonları</u> • COVID-19 kesin ya da olası tanısı olan olgularda FB işlemi ertelenmelidir. • İmmün yetmezlik tanı hastalarda tedavi kararını etkileyebilecek BAL alınması gereksinimi, mukus tıkaçına bağlı olduğu düşünülen lobar ya da total akciğer ateletazisi, yabancı cisim aspirasyonu, ciddi hemoptizi, ağır hava yolu obstrüksiyonu gibi durumlarda uygulanabilir.
<u>PSG Endikasyonları</u> • COVID-19 kesin ya da olası tanı olgularda işlem ertelenmelidir. • COVID-19 prevalansının düşük olduğu yerlerde yerel enfeksiyon komitelerinin önerileri ile uygulanmalıdır. • PAP titrasyonu işlemi endikasyonları kısıtlanmalı, mümkünse cihaz kayıtları ile hasta yönetimi sağlanmalıdır.

COVID-19 Döneminde Göğüs Hastalıkları Uygulamaları (SFT/FB/PSG)

Uygulamalar için özel önlemler

- ✓ COVID-19 tanısı ve şüphesi olan hastaların işlemleri acil değilse ertelenmelidir.
- ✓ Hasta sayısı azaltılmalı, randevu verilerek beklemenin önüne geçilmelidir.
- ✓ Sosyal mesafe korunmalı, hastaların ve yakınlarının maske takması sağlanmalıdır.
- ✓ Semptomlar ve temas öyküsü sorgulanmalı, pozitif bulgu varsa işlem ertelenmelidir.
- ✓ FB ve PSG işlemlerinden bir gün önce COVID-19 PCR testi çalıştırılmalı, pozitif olguların işlemleri ertelenmelidir.
- ✓ Personel KKE giymeli, ortamda bulunan personel sayısı en aza indirilmelidir.
- ✓ İşlem esnasında mümkün olduğunca tek kullanımlık malzemeler kullanılmalıdır.
- ✓ İşlemler mümkünse negatif basınçlı ya da iyi havalandırılan ortamlarda gerçekleştirilmelidir.
- ✓ FB işlemlerinde öksürüğün azaltılması amacıyla anestezi öncesi sedasyon uygulanmalıdır.
- ✓ PAP uygulanacak hastalarda geri solumasız maske, tek kullanımlık ekspiratuar devre ve HEPA filtre kullanılmalıdır.
- ✓ SFT cihazlarında bakteriyel-viral filtre kullanılmalıdır.
- ✓ İşlemin yapıldığı oda hastalar arası en az 30 dakika boyunca havalandırılmalı, temas yüzeyleri dezenfekte edilmelidir.

SFT: Solunum fonksiyon testi, FB: Fleksible bronkoskopi, PSG: Polisomnografi, PAP: Pozitif hava yolu basıncı, KIT: Kemik iliği transplantasyonu, KKE: Kişisel koruyucu ekipman

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. Considerations for the practice of sleep medicine during COVID-19. Updated 18 Jan. 2021.
2. American Thoracic Society. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19. <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php>.
3. Beydon N, Gochicoa L, Jones M, et al. Pediatric lung function testing during a pandemic: An international perspective. *Paediatr Respir Rev* 2020; 36: 106-108.
4. Bignamini E, Cazzato S, Cutrera R, et al. Italian pediatric respiratory society recommendations on pediatric pulmonary function testing during COVID-19 pandemic. *Ital J Pediatr* 2020; 46-68.
5. BTS/ARTP. COVID19 Guidelines; 2020. Date last updated: 18 March 2020. Available from <https://www.artp.org.uk/News/artp-covid19-update-18th-march-2020>.
6. BTS/ARTP. Sleep Services During Endemic COVID-19. 26 May 2020
7. Centers for Disease Control and Prevention. Interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Updated Feb 23 2021.
8. Craig S, West S. Guidance regarding coronavirus (COVID-19) and Obstructive Sleep Apnoea (OSA). British Thoracic Society. Last updated: 16 December 2020.
9. Crimi C, Impellizzeri P, Campisi R, et al. Practical considerations for spirometry during the COVID-19 outbreak: Literature review and insights. *Pulmonol*. 2020.
10. Eber E, Goussard P. Bronchoscopy precautions and recommendations in the COVID-19 pandemic. *Paediatr Respir Rev* 2021;37:68-73
11. European Respiratory Society. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists /Scientists)Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond. 9 Mayıs 2020.
12. Francom CR, Javia LR, Wolter NE, et al. Pediatric laryngoscopy and bronchoscopy during the COVID-19 pandemic: A four-center collaborative protocol to improve safety with perioperative management strategies and creation of a surgical tent with disposable drapes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020; 134: 110059
13. Lentz RJ, Colt H. Summarizing societal guidelines regarding bronchoscopy during the COVID-19 pandemic. *Respirology* 2020; 25(6) :574-577
14. Regina D, Nenna R, Schramm D, et al. The use of pediatric flexible bronchoscopy in the COVID-19 pandemic era. *Pediatr Pulmonol* 2021;1-10
15. TC Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri. 2021. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40282/0/covid19-saglikkurumlarindacalismarehberiveenfeksiyonkontrolonlemleripdf.pdf>

16. Türk Toraks Derneği. COVID-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu. 2020 <https://toraks.org.tr/site/community/library/0/full>
17. Voulgaris A, Strambi L, Steriopoulos P. Sleep medicine and COVID-19. Has a new era begun? Sleep Med. 2020; 73: 170-176
18. Wahidi MM, Shojaee S, Lamb CR, et al. The Use of Bronchoscopy during the COVID-19 Pandemic: CHEST/AABIP Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020;158.3: 1268-1281
19. Wilson KC, Kaminsky DA, Michaud G, et al. Restoring pulmonary and sleep services as the COVID-19 pandemic lessens. Ann Am Thorac Soc. 2020; 17,11: 1343-1351

ÇOCUKLARDA COVID-19'UN SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE UZUN DÖNEM ETKİLERİ

Dr. Dilber ADEMHAN TURAL*, Dr. Ebru YALÇIN**

Ağır akut solunum yetmezliği Koronavirüs-2'nin ("Severe akute respiratory syndrome coronavirus 2", SARS-CoV-2) neden olduğu COVID-19 hastalığının klinik spektrumu, çocuklarda asemptomatik olabileceği gibi ateş, kuru öksürük, halsizlik ve burun tıkanıklığı, burun akıntısı gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ve/veya gastrointestinal semptomları ile de karşımıza çıkabilir ve nadiren ölümle sonuçlanabilir.

Pandemi sürecinin uzaması ile COVID-19'un uzun dönem etkilerinin önemi artmaktadır. Yetişkinlerde yorgunluk, baş ağrısı, dispne, öksürük, bilişsel bozukluk, depresyon, deri döküntüleri ve gastrointestinal şikâyetler uzun süreli devam eden semptomlar arasında yer almaktadır. COVID-19'un uzun dönem etkiler ile ilgili literatür bilgisi yetişkin çalışmalarında artmakla birlikte çocuklarda veriler halen kısıtlıdır.

Hastanede izlenmesi gereken yetişkin hastaların, taburculuk sonrası 6. haftada yapılan değerlendirmelerinde, solunum yetmezlik bulgularının tamamen düzelmesine rağmen hastaların, %65'inde akciğer difüzyon kapasitesinde farklı derecelerde etkilenmenin olduğu bildirilmiştir.

Xiong ve ark., COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların, enfeksiyondan 3 ay sonra yapılan değerlendirmesinde, hastaların %39'unun en az bir solunum semptomu olduğu bildirilmiştir. En sık istirahatte ve hafif eforla hızlı

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

nefes alıp verme (polipne) şikâyeti görülmekle birlikte, göğüste sıkışma hissi, göğüs ağrısı, öksürük, balgam ve boğaz ağrısı şikâyetlerinin devam ettiği bildirilmiştir.

Başka bir yetişkin çalışmasında, COVID-19 enfeksiyonu sonrası 3. aydaki değerlendirmelerinde, %14.5 hastada egzersiz dispnesi ve yaklaşık %2 hastada öksürük ve balgam şikâyetinin devam ettiği bildirilmiş, solunum semptomu varlığına bakılmaksızın hastaların %25'inde solunum fonksiyon bozukluğu saptandığı gösterilmiştir. Diğer birçok çalışmada olduğu gibi hastaların büyük çoğunluğunda akciğer difüzyonunda kapasitesinde bozulma olduğu gösterilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonundan 3 ay sonra toraks BT ve solunum fonksiyonların değerlendirildiği meta-analizde, rezidüel toraks BT anormalliklerinin sıklığı %55.7 olarak saptandığı, en sık olarak da buzlu cam opasitesi ve parankimal bantların gözlemlendiği bildirilmiştir. İzlemde hastaların solunum fonksiyon testlerinin % 44.3'ünde anormallik olduğu, en sık olarak da azalmış difüzyon kapasitesinin görüldüğü bildirilmiştir. Yakın zamanda başka bir sistemik derleme ve meta-analiz çalışmasında hastaların %24'ünde dispnenin, %19'unda öksürüğün devam ettiği, toraks BT'de anormalliklerin hastaların %35'inde COVID-19 enfeksiyonundan 2-3 ay sonra bile gözlemlendiği gösterilmiştir.

Çin'den yapılan büyük ölçekli bir yetişkin çalışmasında, COVID-19 enfeksiyonundan 6 ay sonra, COVID-19 enfeksiyonu sırasında oksijen ihtiyacı olmamış yetişkinlerin %22'sinde, noninvazif veya invazif solunum desteği ihtiyacı olmuş hastaların %56'sında farklı derecelerde akciğer difüzyon kapasitesinde bozukluklar saptanmıştır. Toraks BT görüntülemesi yapılan hastaların büyük çoğunluğunda konsolidasyon alanlarının hemen hemen tamamının gerilediği, ancak intersitisyel değişikliklerin (buzlucam opasiteleri ve düzensiz parankimal bantlar) influenza ve diğer solunum yolu viral enfeksiyonları gibi sebat ettiği bildirilmiştir. Çalışmada, hastalığın başlangıç şiddeti ile izlemde akciğer difüzyon bozukluğu ve toraks BT'de devam eden değişikliklerin sebat etmesi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. COVID-19 pnömonisi geçiren hastaların taburculuktan 7 ay sonraki tekrar edilen görüntülemelerinde, en sık olarak interlobüler septal kalınlaşma, parankimal bant, traksiyon bronşektazi ve retiküler paternin izlendiği bildirilmiştir. COVID-19 kaynaklı akciğer hasarının, akut enfeksiyondan 4 ay sonrasında bile solunum fonksiyonlarında düşüklüğe

neden olduğu ve akciğer difüzyon kapasitesindeki bozulmanın geçirilen enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çocuklarda COVID-19 uzun dönem etkileri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Çocuklarda uzamış COVID-19 semptomları; semptomların 2 ay ve daha uzun süre devam etmesi olarak tanımlanmış ve 5 vakanın bulgularının değerlendirildiği bir literatür derlemesi yayımlanmıştır. Yapılan çalışmada, solunum semptomlarından dispne ve göğüs ağrısının çocuklarda 2 aydan uzun sürebileceği bildirilmiş hatta tüm çocuklarda bu şikâyetlerin en az 6 ay devam ettiği gösterilmiştir. Bir yetişkin çalışmasında COVID-19 enfeksiyonu sonrası dispnenin %43 oranında uzun dönemde devam ettiği göstermiştir. Ülkemizde COVID-19 geçiren çocukların enfeksiyondan 2 ay sonraki değerlendirmesinde; çocukların %13'ünde devam eden öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve egzersiz dispnesinin olduğu bildirilmiştir. Solunum sistemi semptomu olan ve olmayan çocukların spirometre ile değerlendirmelerinde solunum fonksiyon parametreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Solunum semptomu devam eden çocukların hiçbirinde astım gibi bilinen kronik solunum yolu hastalığı bulunmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada COVID-19 nedeniyle hastanede yatışı olan çocuklarda hastane yatışı olmayanlara göre bazı spirometre parametrelerinde bronkodilatör yanıtının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler diğer solunum yolu viral enfeksiyonları gibi, COVID-19 enfeksiyonunun bronş aşırı duyarlılığına neden olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada solunum semptomu olan ve olmayan çocukların solunum fonksiyonlarında anlamlı farklılık olmaması, solunum semptomu olmayan çocuklarda bile solunum fonksiyonlarında etkilenme olabileceğine işaret etmektedir. *Tablo 1'* de çocuklarda 2 aydan uzun süre devam eden semptomlar özetlenmiştir.

İngiliz Toraks Derneği (British Thoracic Society (BTS), klinik-radyolojik olarak COVID-19 pnömonisi tanısı olan yetişkin hastaların uzun dönem solunum sistemi izlemi için, taburculuktan 12 hafta sonra akciğer grafisi çekilmesini ve geçirilen COVID-19 pnömonisinin şiddetine göre solunum fonksiyon testi yapılmasına karar verilmesini önermektedir. Bu değerlendirmelerin sonucuna göre yüksek çözünürlüklü toraks BT ve/veya BT anjiyografi çekilmesinin olası rezidüel intersitisyel akciğer hastalığı veya pulmoner embolinin değerlendirilmesi için uygun olacağı bildirilmiş ve uygun hastaların intersitisyel ak-

ciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon açısından izlenebilecek uzmanlara yönlendirilmesini önermektedir.

Çocuklarda COVID-19'un solunum sistemi üzerinde uzun dönem etkileri net olarak bilinmemektedir. Solunum semptomu olmayan çocuklarda bile solunum fonksiyonlarında etkilenme olabileceğini işaret eden veriler bulunmaktadır. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuklarda solunum sistemi etkilerinin klinik, radyolojik ve solunum fonksiyon testleri ile izlenmesi, rehabilitasyon ihtiyaçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tablo I. *Çocuklarda COVID-19 sonrası uzun dönem devam eden solunum semptomları*

Semptomlar
• Öksürük • Nefes darlığı • Göğüste ağrı- sıkışma hissi • Egzersiz dispnesi

KAYNAKLAR

1. Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J*. 2021; 11:2004015.
2. Bai L, Gu L, Cao B. Clinical features of pneumonia caused by 2009 influenza A(H1N1) virus in Beijing, China. *Chest*. 2011; 139:1156–1164.
3. Beken B, Ozturk GK, Aygun FD, Aydogmus C, Akar HH. Asthma and allergic diseases are not risk factors for hospitalization in children with COVID-19. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2021.
4. Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect*. 2021:S1198-743X(21)00101-4.
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605.
6. George PM, Barratt SL, Condliffe R et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020; 75(11):1009–1016.
7. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C et al. Management of postacute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
9. Guler SA, Ebner L, Beigelman C et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021;8:2003690.
10. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397(10270):220-232.
11. Liu M, Lv F, Huang Y, Xiao K. Follow-Up Study of the Chest CT Characteristics of COVID-19 Survivors Seven Months After Recovery. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:636298.
12. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al. More Than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Res Sq*. 2021; 1:rs.3.rs-266574.
13. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-1095.
14. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021; 110(3):914-921.
15. Santus P, Flor N, Saad M et al. Trends over Time of Lung Function and Radiological Abnormalities in COVID-19 Pneumonia: A Prospective, Observational, Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 Mar 2;10(5):1021.

16. So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021 Mar 22;21:97.
17. Xie L, Liu Y, Xiao Y. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest*. 2005; 127:2119–2124.
18. Xiong Q, Xu M, Li J et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):89-95.
19. Zhao Y, Shang Y, Song W. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100463.
20. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.

COVID-19'DA KAN SAYIMI VE PERİFERİK YAYMA BULGULARI

Dr. Şule ÜNAL CANGÜL*

COVID-19 hastalığı hakkındaki ilk veriler daha çok ağır seyreden ve hastane yatışı gerektiren vakalara ait iken, pandeminin başlangıcı üzerinden geçen bir yılı aşkın sürede SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bu hastalığın değişik organ sistemleri ile ilgili değişen şiddetteki etkileri hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmuştur. Hastalık sıklıkla daha hafif bulgularla seyretse de, pnömoni ve diğer organ tutulumları özellikle kronik hastalığı olan bireylerde nadir olmayacak şekilde görülmektedir. Hastalığın daha ağır seyrettiği bireylerde artmış inflamatuvar süreçlere bağlı olan bir sitokin fırtınası görülebilmektedir. Ağır ve ağır olmayan hastaların hematolojik parametreleri belirgin farklılık gösterdiğinden, bu parametrelerin dikkatli şekilde değerlendirilmesi izlem açısından da önemlidir. Bu yazıda COVID-19'da görülebilecek kan sayımı ve periferik yayma bulguları sunulmuştur.

Lökosit Anormallikleri ve Lenfopeni

Erişkinlerde yüksek lökosit ve nötrofil sayıları kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. En sık bildirilen hematolojik komplikasyon lenfopeni olup, genellikle daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Erişkin yaş grubundaki yoğun bakım hastalarının %80'inde lenfopeni varken, hafif hastalığı olanlarda bu oran %25 olarak bulunmuştur. Lenfopeni gelişmesindeki mekanizmanın SARS-CoV-2 virüsünün lenfositlerin üzerindeki ACE2 reseptörleri aracılığı ile doğrudan lenfositleri enfekte etmesi olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, ağır hastalardaki lenfopeniden sistemik inflamatuvar yanıtla bağlı gelişen lenfosit apoptozisi de sorumlu tutulabilir. Lu ve arkadaşları, çocukluk yaş gru-

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

bundaki 171 hastadan oluşan serilerinde lökopeni oranını %26,3, lenfopeni oranını ise %3,5 olarak bulmuşlardır. Öte yandan İtalya'dan yayınlanan CONFIDENCE çalışması sonuçlarında 100 pediatrik olguda lökopeni ve lenfopeni oranları sırasıyla %17,7 ve %28,5 olarak sunulmuştur. Türkiye'den Korkmaz ve arkadaşları, COVID-19 sırasında lökopeni sıklığını %5, lenfopeni sıklığını %2,5 olarak raporlamışlardır. Yine ülkemizden Yaralı ve arkadaşları SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında çocuk hastaların çoğunun lökosit değerlerinin normal olduğunu, lenfopeni, nötropeni ve nötrofilinin hastalarının sırasıyla %30, %23,3 ve %13,3'ünde izlediklerini rapor etmişlerdir. Bu çalışma SARS-CoV-2'nin çocukluk çağında, diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi geçici nötropeniye neden olabileceğini göstermesi yönünden önemlidir.

Çocukluk yaş grubunda lenfopeninin daha az sıklıkta görülmesinin çocukluk döneminde ACE2 ekspresyonunun erişkine göre daha az olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Sistemik derleme ve meta-analiz sonuçlarında da çocukların çoğunda COVID-19 sırasında lökosit sayılarının normal olduğu, çocukluk yaş grubunda en sık görülen hematolojik anormalliğin ise lökopeni olduğunu vurgulanmaktadır. Yatırılarak izlenen 486 hastalık meta-analiz sonuçlarında hastaların %21'inde lökopeni, %22'sinde lenfositoz izlenmiştir. Bu seride hastaların ancak %3'ünde ağır hastalık bulguları olması, lenfopeninin daha az görülmesinin nedeni olabilir. Süt çocukluğu ve yenidoğan dönemlerindeki COVID-19'da ise lenfositoz daha sık olarak izlenmektedir (%61) ve hastalık bu dönemlerde daha ağır seyirli olabilmektedir.

Çocuklarda Kawasaki benzeri inflamatuvar hastalığa neden olan multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) sırasında hastalarda ağır sitopeniler ya da pansitopeni görülebilmektedir. MIS-C akut enfeksiyondan 2-4 hafta sonra ortaya çıkan klinik bir tablodur ve hastalığa lenfopeni ve trombositopeni sıklıkta eşlik etmektedir.

Sonuç olarak, COVID-19 sırasında çocuk hastaların çoğunda lökosit değerleri normal bulunmaktadır ve erişkin hastalara kıyasla lenfopeni daha az sıklıkta izlenmektedir. Lenfopeninin erişkinde daha ağır hastalık ile ilişkili olduğunun gösterilmiş olması da düşünülecek olursa, hastalığın daha hafif seyrettiği çocukluk döneminde lenfopeninin daha nadir olması şaşırtıcı görülmemektedir. Çocukluk çağında, COVID-19 sırasında karşımıza çıkan en sık lökosit anormalliği lökopenidir.

Eritrosit Anormallikleri

Hafif ya da ağır COVID-19 vakalarında çocukluk çağında enfeksiyon ile ilişkilendirilebilecek anemi izlenmemiştir. Anemi çocuklarda daha çok MIS-C vakalarında görülmüştür. Refrakter kronik immün trombositopeni (ITP) tanılı 17 yaşındaki bir hastada COVID-19 sırasında otoimmün hemolitik anemi geliştiği rapor edilmiştir.

Trombosit Anormallikleri

Çocukluk çağında görülen COVID-19 sırasında trombositopeni gelişebileceği birçok çalışmada rapor edilmiştir. Bhumbra ve arkadaşları yoğun bakıma yatan hastalarda trombositopeni gelişme oranını %66 olarak bulurken, yoğun bakım dışındaki servislere yatışlarda ise hiç trombositopeni görmediklerini bildirmişlerdir. Öte yandan Romani ve arkadaşları, solunum yakınmaları kötüleşen bir hastalarında geçici ve hafif şiddette trombositopeni izlemişlerdir. Chao ve arkadaşları da benzer şekilde yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda trombosit değerlerinin daha düşük seyrettiğini bildirmişlerdir.

Erişkin Çalışmalarından Elde Edilen Diğer Sonuçlar

Nisan 2021’de Avusturya’dan yayınlanan bir çalışmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonu şüphesi ile PCR testi istenen, yaşları 20 yaş ve üzeri 590 hastadan test sonucu pozitif olanlar ve olmayanların temel kan testleri karşılaştırılmış, PCR pozitif sonuçlanan grubun daha düşük lökosit, trombosit, eozinofil, lenfosit, monosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranına ve daha yüksek eritrosit, hemoglobin, hematokrit değerlerine sahip oldukları görülmüştür. Aynı çalışmada bu değişkenler arasında PCR pozitifliğini en yüksek sensitivite ve spesifisite ile öngörebilecek parametrelerin lökopeni, eozinopeni, yüksek eritrosit ve yüksek hemoglobin değerleri olduğu bulunmuştur.

Erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada ise tat ve koku kaybı yaşayan hastaların daha genç yaş grubunda olup, daha düşük eozinofil düzeylerine sahip olan hastalar oldukları bildirilmiştir.

SARS-CoV-2 virüsü immün sistemde kompleks bir aktivasyona neden olmaktadır. Eozinofillerin viral replikasyonu azalttığı bilinmektedir ve enfeksiyonun erken dönemlerinde yararlı etkileri olabilir. Ancak ağır vakalarda, eozinofille-

rin doğrudan immünopatolojiye katkı yaparak hastalığın kötü seyrine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ağır vakalarda immün yanıt başlıca T-helper 1 (Th1) hücreleri ile gerçekleşmektedir. Eozinofillerin proliferasyon ve aktivasyonu ise T-helper 2 (Th2) hücreleri üzerinden ve interlökin-5 aracılığıyla olmaktadır. Ağır hastalarda görülen eozinopeninin nedeni aşırı aktif Th1 nedeniyle, Th2 aracılıklı yolun daha az aktif olması olabilir. Semptomatik COVID-19 geçiren PCR pozitif 314 hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların %28,7'sinde hafif şiddette eozinofili olduğu görülmüştür ve bu hastaların daha hafif bir COVID-19 seyrine sahip oldukları dikkat çekmiştir. Bununla uyumlu olarak, bir başka çalışmada ise öncesinde eozinofilisi olan astım hastalarında COVID-19 seyrinin daha hafif olduğu bildirilmiştir.

Yakın zamanda ABD'den yayınlanan bir çalışmada hastaneye yatırılan ve nihai durumu bilinen SARS-CoV-2 PCR pozitifliği olan 553 hastanın çoklu değişken analizinde hastaneye yatış anındaki tam kan sayımı laboratuvar parametrelerinden mortalite ile ilişkili olduğu bulunanlar eritrosit sayısı, RDW, trombosit sayısı, MCHC olarak bildirilmiştir.

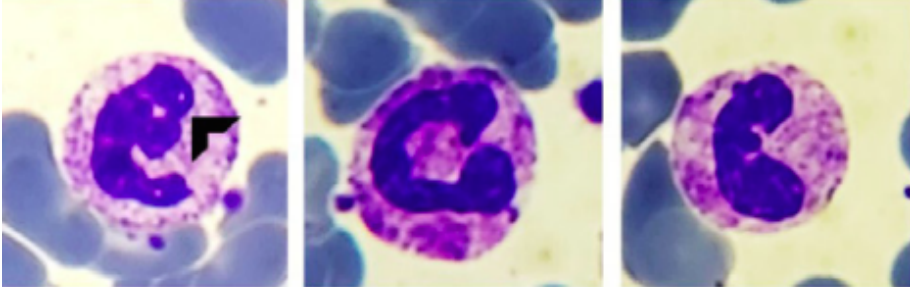
Periferik Yayma Bulguları

COVID-19 bulguları ile başvuran ve PCR pozitifliği saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada PCR pozitif hastaların %14,8'inde periferik kan yayması normal olarak değerlendirilmiş iken, PCR negatif hastalarda bu oran %83,8 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada COVID-19 olduğu doğrulanan vakalarda hipogranüle nötrofillerin daha sık saptandığı, PCR negatif olan hastalarda ise pozitif olanlara göre daha yüksek oranda reaktif lenfosit görüldüğü bildirilmiştir.

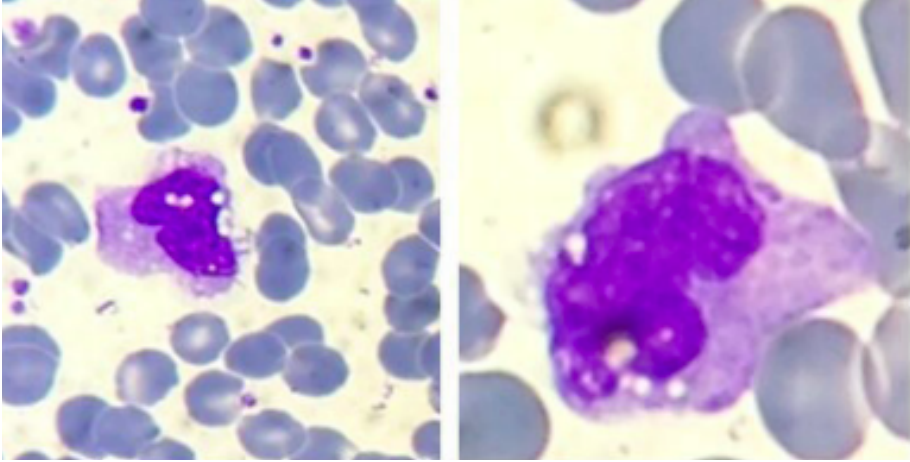
COVID-19 hastalarının tanı anındaki periferik yayma bulguları yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı kişilerin periferik yaymaları ile karşılaştırıldığında, artmış psödo-Pelger-Huet anomalisi, artmış psödo-Pelger Huet/matür lenfosit oranı, azalmış matür lenfositler ve eozinopeni ağır hastalığı olan olgularda belirgin olarak daha sık izlenmiştir. Hastanede yatış süresi ile lenfosit ve vakuollü monosit sayısı arasında negatif korelasyon izlenmiştir.

Lökosit anormalliklerinin detaylı olarak sunulduğu bir başka çalışmada özellikle nötrofillerin çekirdeklerinin fetus benzeri C-şeklini aldıkları (Şekil I),

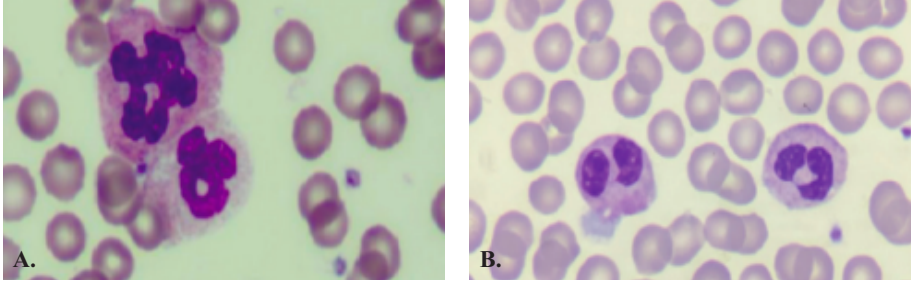
nötrofillerde toksik granülasyon ve sitoplazmik vakuolizasyon izlendiği bildirilmiştir. Lenfositlerin geniş granüler lenfosit (*“large granular lymphocyte”, LGL*) şeklinde olduğu, monositlerin ise sitoplazmik vakuolizasyon gösterdiği bildirilmiştir (Şekil II). Nötrofillerde çekirdek displazisi ve Pelger-Huet anomalisi (Şekil III) başka yayınlarda da bildirilmiştir.



Şekil I. Nötrofil çekirdeklerinde fetüs benzeri, C şeklinde görünüm (27 numaralı kaynaktan alınmıştır).



Şekil II. Monositlerde sitoplazmik vakuolizasyon (27 numaralı kaynaktan alınmıştır.)



Şekil III. A Nötrofillerde çekirdek displazisi, B Pelger-Huet anomali (28 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Öte yandan nadir olarak COVID-19 ile ilişkili trombotik trombositopenik purpura ve immün trombositopeni vakaları da bildirilmiştir. Ağır seyirli hastalarda periferik kan yaymasında şistositler ve plazmada düşük ADAMTS13 aktivitesi gösterilmiş olup, bu durum COVID-19 hastalarında sekonder bir trombotik mikroanjiopati geliştiğine de işaret edebilir.

COVID-19'da dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) sıklığının araştırıldığı ve 14 çalışmanın meta-analiz sonuçlarının sunulduğu çalışmada DİK sıklığı %3 olarak raporlanmıştır ve DİK gelişmesi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Dissemine intravasküler koagülasyon geliştiren hastalarda mikroanjiopatik hemolitik anemiye bağlı olarak periferik yaymada şistosit, miğfer hücreleri görülebilmektedir. COVID-19'a bağlı hemofagositik sendrom geliştiren hastalarda kemik iliğinde ve lenf nodlarında hemofagositoz gösterilebilir.

Sonuç olarak, COVID-19 multi-sistemik bir hastalık olup, tanı anındaki hematolojik bulgular klinik tablodan sorumlu ajanın SARS-CoV-2 olabileceği konusunda yol gösterici olabilmektedir. Ayrıca periferik kandaki hematolojik bulgular prognozun öngörülmesinde de yardımcıdır.

KAYNAKLAR

1. Akçabellen YM, Gürlek Gökçebay D, Yaralı N. Dysplastic Changes of Peripheral Blood Cells in COVID-19 Infection. *Turk J Haematol*. 2021 Feb 25;38:72-73.
2. Alnor A, Sandberg MB, Toftanes BE, et al. Platelet parameters and leukocyte morphology is altered in COVID-19 patients compared to non-COVID-19 patients with similar symptomatology. *J.Scand J Clin Lab Invest*. 2021:1-5.
3. Bennett J, Brown C, Rouse M, et al. Immune Thrombocytopenia Purpura Secondary to COVID-19. *Cureus*. 2020 Jul 9;12:e9083.
4. Berber I, Cagasar O, Sarici A, et al. Peripheral Blood Smear Findings of COVID-19 Patients Provide Information about the Severity of the Disease and the Duration of Hospital Stay. *B.Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13:e2021009.
5. Bhumbra S, Malin S, Kirkpatrick L, et al. Clinical features of critical coronavirus disease 2019 in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21:e948-e953.
6. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020;174:882-889. 35.
7. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr*. 2020;223:14-19.e2.
8. Ferastraoaru D, Hudes G, Jerschow E, et al. Eosinophilia in Asthma Patients Is Protective Against Severe COVID-19 Illness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1152-1162.e3.
9. Korkmaz MF, Türe E. The epidemiological and clinical characteristics of 81 children with COVID-19 in a pandemic hospital in Turkey: an observational cohort study. *J Korean Med Sci*. 2020;35: e236.
10. Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, et al. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28745.
11. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1131-1134. 28. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475-481.
12. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382:1663-1665.
13. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, et al. *Pediatr Res*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis.2021;89:733-737.
14. Meena J, Yadav J, Saini L, et al. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr*. 2020; 15;57:820-826.
15. Momeni-Boroujeni A, Mendoza R, Stopard IJ, et al. A Dynamic Bayesian Model for Identifying High-Mortality Risk in Hospitalized COVID-19 Patients. *Infect Dis Rep*. 2021;13:239-250.

16. Nair AP, Soliman A, Al Masalamani MA, et al. Clinical Outcome of Eosinophilia in Patients with COVID-19: A Controlled Study. *Acta Biomed.* 2020 Nov 10;91(4):e2020165.
17. Pala D, Pistis M. Anti-IL5 Drugs in COVID-19 Patients: Role of Eosinophils in SARS-CoV-2-Induced Immunopathology. *Front Pharmacol.* 2021;12:622554.
18. Parri N, Lenge M. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383:187-190.
19. Patel NA. Pediatric COVID-19: systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2020;41:102573.
20. Raba AA, Abobaker A, Elgenaidi IS, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in children younger than one year: a systematic review of symptoms, management and outcomes. *Acta Paediatr.* 2020;109:1948-1955.
21. Romani L, Chiurchiù S, Santilli V, et al. COVID-19 in Italian pediatric patients: the experience of a tertiary children's hospital. *Acta Paediatr.* 2020; 109:2311-2312.
22. Sehanobish E, Barbi M, Fong V, et al. COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia Are Associated With Younger Age and Lower Blood Eosinophil Counts. *Am J Rhinol Allergy.* 2021 Apr 4:19458924211004800.
23. Singh A, Sood N, Narang V, et al. Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e236117.
24. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:759-765.
25. Sweeney JM, Barouqa M, Krause GJ, et al. Evidence for secondary thrombotic microangiopathy in COVID-19. *medRxiv.* 2020 Oct 23:2020.10.20.20215608.
26. Tehrani HA, Darnahal M, Vaezi M, et al. COVID-19 associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) ; A case series and mini-review. *Int Immunopharmacol.* 2021;93:107397.
27. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95:834-847.
28. Thell R, Zimmermann J, Szell M, et al. Standard blood laboratory values as a clinical support tool to distinguish between SARS-CoV-2 positive and negative patients. *Sci Rep.* 2021;11:9365.
29. Wahlster L, Weichert-Leahey N, Trissal M, et al. COVID-19 presenting with autoimmune hemolytic anemia in the setting of underlying immune dysregulation. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67:e28382.
30. Yan B, Yang J, Xie Y, et al. Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. *World Allergy Organ J.* 2021 Mar;14:100521.
31. Yarali N, Akcabelen YM, Unal Y, et al. Hematological parameters and peripheral blood morphologic abnormalities in children with COVID-19. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68:e28596.
32. Zhou X, Cheng Z, Luo L, et al. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021;201:23-29.

COVID-19 VE KOAGULOPATİ

Dr. Selin AYTAÇ*

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) multisistem tutulumu ile giden bir hastalık olarak tanımlanmakta ve farklı sistemleri değişen düzeylerde etkileyebilmektedir. Hematolojik tutulum bulguları içinde olan ve mortaliteyi de belirleyebilen koagulopatinin patogenezi ise oldukça karmaşıktır. Pandeminin başlangıcından bu yana özellikle erişkin COVID-19 hastalarında hiperkoagulopati ve tromboza yatkınlık geliştiği ve özellikle yoğun bakımda izlenen kritik hastalarda derin ven trombozu ile pulmoner embolinin yüksek insidansla gözlendiği bildirilmektedir. Bu hastalarda tromboprofilaksi altında bile venöz ve arterial trombotik olayların %30 kadar hastada gözlendiği ve tromboz gözlenen hastalarda mortalitenin 5,4 kat arttığı çok sayıdaki yayın ve güncel derlemelerde bildirilmektedir. Postmortem çalışmalarda da ciddi endotelial hasar ve hücre ölüm, apoptosis, küçük ve orta çaplı pulmoner damarlarda tromboz saptandığı ve virüsün hücre içinde gösterildiği bildirilmiştir.

COVID-19'da Koagülopatinin Mekanizması

Tromboembolik komplikasyonlar asemptomatik COVID-19 hastalarında dahi ölümle sonuçlanabilen ve hastalık seyrini belirleyen komplikasyonlar olup akut inflamasyonun ortaya çıkardığı hiperkoagülabilité, trombosit aktivasyonu ve endotelial disfonksiyon sonucu gelişmektedir. Buradaki tablo sepsis ilişkili koagulopati ve yaygın damar içi pıhtılaşmasıyla (YDİP) ("*disseminated intravascular coagulation*", DIC) benzerlik göstermekle birlikte, farklı olarak hastalar genellikle yüksek fibrinojen düzeyleri ve artmış D-dimer seviyeleri ile başvururlar. Protrombin zamanı (PZ) ve trombosit sayısında minör değişiklikler olmaktadır. Bu durum tanı anında bakteriyel sepsislerde genellikle gözlenen trombositopeni, uzun PZ ve düşük antitrombin seviye-

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

lerinden farklılık gösterir. Ayrıca COVID-19’da inflamatuvar sitokinlerin artmasıyla hemafagositik sendrom (HFS)/makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ilişkili trombotik komplikasyonlar da tabloya eşlik edebilmektedir. Sitokin düzeylerinin HFS/MAS’ta ciddi derecede artmasına karşın COVID-19 ilişkili hiperkoagulabilite patogenezinde ön planda sitokin fırtınasından çok endotel disfonksiyonunun yer aldığı düşünülmektedir. COVID-19 ilişkili trombotik olaylar HFS/MAS dışında trombotik mikroanjiopati ve antifosfolipid sendromuna benzer biçimde gelişebilmekte ve klinik tablolar çoğu zaman iç içe geçebilmektedir.

Patogenez

Aslında virüsün kendisinden çok virüse karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar cevap patogeneze sorumlu tutulmaktadır. SARS-CoV-2 endotel hücrelerini, ACE-2 reseptörleriyle aktive etmektedir. SARS-CoV-2 spike proteininin endotel hücreleri üzerindeki ACE-2 reseptörlerine bağlanmasıyla inflamatuvar sitokin salınımı uyarılmaktadır. Aktive endotel hücrelerinden de CCL2, CCL7 gibi kemoatraktanlar ile gecikmiş tip 1 interferon cevabı, monositlerin devamlı aktivasyonuna ve proinflamatuvar makrofajlara diferansiye olmasını sağlamaktadır. Tip 1 interferon, makrofajlar üzerindeki SARS-CoV-2 reseptörlerinin ekspresyonunu indüklemektedir. Aktive doğal öldürücü hücreler (“*natural killer*”, NK) ve sitotoksik T lenfositlerin granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF), tümör nekrozis faktör (TNF) ve interferon-gama (INF- γ) aracılığıyla uyarılması ve aktivasyonu ile monosit ve makrofajlar uyarılmaktadır. Aktive makrofajlar aracılığıyla bir sitokin fırtınası olmakta ve çok miktarda proinflamatuvar sitokin (IL-6, TNF, IL-8, IL-10, ve IL-1RA) salınmaktadır. İnflamatuvar sitokinler hem arterial hem de venöz dolaşımda tromboz yatkınlığı yaratmaktadır. Ağır hastalarda bu olaylar sonucunda HFS gelişebilmektedir. Aktive endotel hücreleri sadece CCL2 gibi monosit kemoatraktanlarının artışı değil P-selektin gibi adhezyon moleküllerinin üretimini ve doku faktörü (“*tissue factor*”, TF) ekspresyonunu da sağlamaktadır. Dolaşımda viral patojen ilişkili moleküler proteinler (“*pathogen associated molecular proteins*”, PAMPs), hasar ilişkili moleküler proteinler (“*damage associated molecular proteins*”, DAMPs) ve sitokinler aracılığıyla uyarılmış monositler, doku faktör membran ekspresyonu ve monosit ilişkili mikrove-

ziküllerin salınımını uyarır. Bu mikrovezikül salınımı ve aktive monosit ve endotel hücrelerinde doku faktörü ekspresyonu, ekstresek koagülasyon yolağını aktive etmektedir. Aktive endotel hücreleri P-selektine bağlanan nötrofillerin çağrılmasına ve nötrofillerden nötrofil ekstraselüler traps (NETs) olarak adlandırılan DNA, histonlar ve kromatin fibrillerinden oluşan genetik materyalin salınımına neden olmaktadır, ki bu da intresek koagülasyon sistemini aktive etmektedir. Ayrıca endotel hücre aktivasyonu, nitrik oksit (NO) yapımının azalmasına ve von Willebrand faktörün (VWF) Wiebel-Palade cisimciğinden salınımına neden olmaktadır. Tüm bu birbiriyle bağlantılı olaylar trombüs oluşumu ile sonlanan vazokonstriksiyon, staz ve trombosit agregasyonuna neden olmaktadır. COVID-19’da en önemli endojen antikoagülan yolları olan doku faktör inhibitör yolağı (“*tissue factor pathway inhibitor*”, TFPI), antitrombin ve protein C aktivasyonu da azalmış durumdadır. SARS-CoV-2 nedeniyle olan ACE-2 blokajı sonucu artmış anjiyotensin II’nin uyardığı plazminojen aktivator inhibitör (PAI) 1’in neden olduğu hipofibrinolizis de hiperkoagülabilitate katkı sağlamaktadır.

Ayrıca koagülasyon sistemi ile kompleman sistemi de birbirleriyle karmaşık biçimde bağlantılı olup NETs’ler kompleman sistemini de aktive etmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kompleman sistemini de aktive ederek membran atak kompleksinin oluşumuna sebep olmasının, trombosit aktivasyonunu ve trombozu tetiklediği öne sürülmektedir. Bir kısım araştırmacının görüşüne göre de bazı COVID-19 hastalarında, kompleman yolağının aktivasyonu sonucunda katastrofik mikrovasküler hasar sendromu ve prokoagulan durum açığa çıkmaktadır.

Özetle; COVID-19 oldukça karmaşık mekanizmalarla çok çeşitli koagülasyon anomalilerine sebep olabilmektedir. Bu karmaşık olaylar zemininde patojenez tam olarak anlaşılmamakla birlikte, Virchow triadı olarak bilinen ve hiperkoagülasyon zeminini hazırlayan 1) endotel hasarı 2) staz 3) koagülasyon anomalileri ile açıklanabilir.

Endotel hasarı

Endotel hücrelerinin koronavirüs ile direkt invazyonu, mikrovasküler inflamasyon, endotelial ekzositoz ve/veya endotelit hem akut respiratuar yetmezlik hem de organ kaybının patogenezinin sorumlu olabilir. Kompleman aracılı

endotel hasarı görüşü de *in vitro* çalışmalarda SARS-CoV-2 spike proteinin alternatif kompleman yolağını aktive ettiğinin gösterilmesiyle ileri sürülen bir başka mekanizmadır. Hastalığı ağır geçiren ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda kompleman düzeylerinin daha hafif seyirli hastalara oranla yüksek bulunması, sağlıklı kontrollerle COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar karşılaştırıldığında C5b-9 gibi kompleman aktivasyon belirteçlerinin yüksek bulunması antikompleman tedavilerin rolünün araştırılmasına neden olmuştur. İnflamatuar sitokinler, IL-6 ve diğer akut faz reaktanları da endotelial hasardan sorumlu diğer faktörlerdir. Ayrıca gözlemsel çalışmalarda ölmekte olan nötrofillerin dekondeks kromatinleri olan NETs'lerin, protrombotik rolleri olabileceği ileri sürülmüştür.

Staz

Tüm yatağa bağımlı ve kritik hastalarda olduğu gibi, COVID-19'da da staz ve immobilizasyon koagulopati riskini arttırmaktadır.

Hiperkoagülabilité

COVID-19'da dolaşımdaki protrombotik faktör düzeylerinde bazı değişiklikler bildirilmiştir. Koagülasyon testlerinden, aPTT ve PT değerleri çoğunlukla normal ya da hafifçe uzun bulunmuştur. Çin'den gelen ilk yayınlarda PT ve aPTT'de uzama ve trombositopeni bildirilmiş olması ve daha sonraki klinik deneyimde daha az yoğunlukta vakada uzamış PT ve aPTT bildirilmesinin olası nedeni, ilk yayınlanan vakaların çoğunun ağır hasta olması ve hastalığın erken evredeki tanı ve tedavisindeki gecikmeden kaynaklanmış olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Fibrinojen düzeyinde artış (ortalama 680 mg/dl; aralık 234-1344), D-dimer artışı (ortalama 4,8 mg/L; aralık 1,1-16,9) saptanmış, trombosit sayısının normal ya da artmış olduğu (ortalama 348.000/microL) bulunmuştur. Diğer koagülasyon bozukluklarından FVIII düzeyinde artış (ortalama 297 U/dl), endotel harabiyetini destekler biçimde VWF antijen ve aktivite düzeyinde belirgin artış (VWF Ag ortalama 529 U/dl ;aralık 210-863), doğal antikoagülan düzeylerinde ise hafif değişiklikler (Antitrombin III, protein S düzeyinde hafif azalma, protein C düzeyinde hafif yükselme) gösterilmiştir. Kritik hastalarda kapiller viskometre ile ölçüm yapıldığında plazmada viskozite artışı olduğu görülmüştür.

Trombotik komplikasyonlar için önemli bir belirteç test olan D-dimer düzeyi hem tanı anında hem de izlemde genellikle yükselmiştir. D-dimer trombin üretiminin indirekt göstergesi olan, çapraz bağlı fibrinin plazmin ile ayrışması sonucu oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür. Ağır hastalıkla yüksek D-dimer düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Venöz tromboemboli gelişimini öngörme için D-dimer sınır değeri olarak 1,5 µg/ml alındığında, D dimer >1,5 µg/ml olanlarda %85 duyarlılık ve %88,5 özgüllük saptanmış, negatif prediktif değeri ise %94,7 olduğu raporlanmıştır.

Öte yandan, YDİP ile iç içe geçen durumlar olmasına karşın aslında COVID ilişkili koagülopatiyi YDİP'den ayrı tutmak gerekmektedir. D-dimer yüksekliği ve hafif trombositopeni dışında diğer koagülasyon testleri bu iki tabloda farklılıklar göstermektedir. Akut dekompanse YDİP'de düşük fibrinojen düzeyi ve tüm faktörlerin tüketimi ile birlikte kanama ön planda iken COVID ilişkili koagülopatide yüksek fibrinojen, yüksek FVIII düzeyleri ile tromboz ön plandadır ve olaya daha çok akut YDİP değil, kompanse bir YDİP tablosu hakim gözükmektedir.

COVID-19 hastalarının dahil edildiği dokuz çalışmanın meta analizinde (1799 hasta) trombosit sayısı ağır hastalarda anlamlı biçimde daha düşük bulunmuş ve düşük trombosit sayısı olan hastalarda ağır COVID-19 olma riskinin beş kat arttığı gösterilmiştir.

Klinik Bulgular

Çok sayıda erişkin hastada venöz tromboemboli (VTE) (pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozu) ve inme (%1,6), myokard infarktüsü (%8,9), ekstremitelerde iskemi gibi arterial tromboembolik olaylar olarak bildirilmiştir.

Tedavi

Erişkinlerde geniş bir seride yapılan bir retrospektif incelemede düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ile antikoagülan profilaksi alan hastalarda COVID-19 ilişkili mortalitenin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Hastaneye yatırılan tüm erişkin COVID -19 vakalarına tromboprofilaksi olarak DMAH önerilmektedir, hastaneden taburcu edildikten sonra hasta bazlı riskler göz önünde tutularak DMAH tedavisine devam planlanması önerilmektedir.

Çocuklarda antikoagülan profilaksi

International Society of Thrombosis Haemostasis (ISTH) pediatrik ve neonatal hemostaz ve tromboz alt komitesi tarafından yayınlanan uzlaşi raporuna göre gözlemsel çalışmalar ile, COVID-19 ilişkili hastalıkta hastaneye yatırılan çocuklarda da erişkinlerdeki gibi venöz tromboemboli riskinin arttığı gösterilmiştir. Çocuk hastalarda COVID-19 bulgularının heterojen olabileceği ve ciddi hastalık bulgularının da bazı çocuk hastalarda görülebildiğine dikkat çekilmiştir.

Nisan 2020’de çocukluk çağında multisistem inflamatuvar sendrom (“*multisystem inflammatory syndrome in children*”, MIS-C) olarak adlandırılan; yüksek ateş, artmış sistemik inflamasyon belirteçleri, cilt lezyonları, kolit/gastrit ve bazı olgularda ise kardiyak tutulum myokardit, ve/veya Kawasaki hastalığına benzer koroner arteritis bulgularının gözlenebildiği bir klinik tablo tanımlanmıştır. Temmuz 2020’den bu yana COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan çocuk hastalarda artış gözlemlendiği ve hastaların çoğunluğunda yatırılma nedeninin MIS-C olduğu, bu hastalarda D-dimer yüksekliği görüldüğü bildirilmektedir. MIS-C’li hastalarla yapılan çok merkezli bir çalışmada semptomatik venöz tromboemboli sıklığı (görüntüleme ile ispatlanmış ya da klinik şüphe varlığında) 13 ile >21 yaş aralığında %7 , 5-<13 yaş aralığında ise %1,3 olarak bildirilmiştir.

COVID-19 ilişkili hastalıkta hastaneye yatırılan çocuk hastalarda antikoagülan profilaksi verilmesine ait çok merkezli faz 2 çalışma ABD’de sürdürülmektedir. Dünyada çocuk hastalarda antikoagülan tromboprofilaksi konusunda da tam bir fikir birliği olmadığı farklı yayınlarda bildirilmektedir.

ISTH çocuk hastalar için uzlaşi raporuna dayalı görüş ve önerilerini beş kısma ayırmıştır;

1. Hastaneye yatırılan çocuklarda COVID-19 ilişkili hastalıkta (MIS-C dahil) hastaneye yatış ile ilişkili spesifik risk faktörleri varlığında (Tablo I) ya da yüksek D-dimer düzeylerinde ($\geq$ üst limitin 5 katından fazla) ve tromboprofilaksi için herhangi bir kontraendikasyon olmaması halinde antikoagülan tromboprofilaksi ($\pm$ mekanik kompresyon) önerilmektedir (uzlaşi raporundaki %83 uzman görüşü ile).

2. Hastaneye yatırılan çocuklardaki COVID-19 ilişkili hastalıkta (MIS-C dahil) klinik durumun stabil olması halinde, herhangi bir kontra endikasyon yoksa, düşük doz subkutan DMAH günde 2 kez, subkutan (SK) dozdan 4 saat sonraki hedef anti faktör Xa aktivite düzeyini 0,2 ile <0,5 U/ml arasında tutacak biçimde kullanılması önerilmektedir. Renal yetmezlik gibi bir kontra endikasyon oluşturabilecek durumda ise anfraksiyone heparinin (10-12 U/kg/saat, IV infüzyon) ile hedef anti faktör Xa aktivite düzeyini 0,1 ile <0,35 U/ml arasında tutacak biçimde kullanılması önerilmektedir (uzlaşa raporundaki %78 uzman görüşü ile).
3. Antikoagülan profilaksi ile) trombositopeni (< 20.000-50.000/ μ L), b) hipofibrinojenemi (fibrinojen aktivitesi <100mg/dl), c) majör kanaması olan ve d) >5 mg/kg/gün aspirin alan hastalarda belirgin kanama riski olabileceği bildirilmiştir. Öte yandan kardiyak problemlili ya da Kawasaki benzeri hastalık nedeniyle aspirini $\leq$ 5 mg/kg/gün dozunda kullanan MIS-C'li hastalarda düşük doz DMAH tedavisinin belirgin bir kanama riski oluşturmayacağı belirtilmiştir (uzlaşa raporundaki %89 uzman görüşü ile).
4. Taburculuk sonrası antikoagülan tromboprofilaksiye devam etmesi önerilen COVID-19 ilişkili hastalığı (MISC dahil) olan çocuklar:
D-dimer düzeyi halen yüksek olup VTE için ek risk (Tablo I) taşıyan hastalara risk faktörleri ortadan kalkıncaya kadar ya da taburculuğu takip eden 30 gün boyunca, düşük doz DMAH (SK günde 2 kez) ya da terapötik dozda DMAH (tek doz, hedef anti Xa aktivite 0,5-1,0 U/ml) olacak şekilde verilmesi önerilmektedir (uzlaşa raporundaki %61 uzman görüşü ile).
5. Antikoagülan tromboprofilaksinin rutin önerilmediği durumlar;
 - a) asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaneye yatırılmış ve santral venöz kateter ya da hastane ilişkili VTE için çoklu klinik riski olmayan hastalar,
 - b) asemptomatik ve hastaneye yatırılmadan izlenen santral venöz kateteri olmayan hastalarda VTE'den korunma amaçlı (uzlaşa raporundaki %89 uzman görüşü ile).

Hastaneye yatırılan çocuklar için COVID-19 ilişkili hastalıkta antikoagülasyon önerileri Tablo II'de verilmiştir.

Tablo I. Çocuklarda hastane ilişkili VTE risk faktörleri

Santral venöz kateter
Mekanik ventilasyon
Uzun süreli hastanede kalma (beklenti >3 gün ise)
Tam immobilité
Obezite (vücut ağırlığı > yaşa göre 95. persentil)
Aktif malignansi, nefrotik sendrom, kistik fibrozis ekzeserbasyonu, orak hücreli anemide vazooklüziv kriz, altta yatan inflamatuvar hastalıkta alevlenme (lupus, JIA, inflamatuvar bağırsak hastalığı)
Venöz staz veya azalmış venöz dönüşümle birlikte konjenital ya da kazanılmış kardiak hastalık
VTE öyküsü
Birinci derece. Akrabalarda 40 yaşından önce VTE öyküsü
Bilinen trombofili (Protein C, Protein S ya da antitrombin III eksikliği, Faktör V Leiden, Faktör IIIG20210A, persistant antifosfolipid antikorlar)
Puperte dönemi, post puperte ya da yaş >12 yıl
Östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı
Altta yatan hemoglobinopati nedeniyle hastanın post-splenektomi döneminde olması

Tablo II. Hastaneye yatırılan çocuklarda COVID-19 ilişkili hastalıkta antikoagülan tromboprofilaksi

	D-Dimer > üst limitin 5 katı	COVID-19 dışında hastanede yatış ile ilişkili VTE için klinik risk faktörleri (Bkz. Tablo I)	Antikoagülan tromboprofilaksi önerisi
Hastaneye yatan COVID-19 ilişkili hastalıkta (MIS-C dahil)	Varsa	Bilinmiyor	Evet
	Yoksa	Bir ya da çok risk var	Evet
		Risk yok	Hayır
Hastanede yatan asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu	Bilinmiyor	Çoklu risk var	Evet
		Az ya da risk yok	Hayır

KAYNAKLAR

1. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol.* 2020 ;105(5):540-546.
2. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 ;50(1):54-67.
3. Chauhan AJ, Wiffen LJ, Brown TP. COVID-19: A collision of complement, coagulation and inflammatory pathways. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2110-2117.
4. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med.* 2020 Oct;25(5):471-478.
5. Del Borrello G, Giraudo I, Bondone C, et al. SARS-COV-2-associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. *J Thromb Haemost.* 2021 ;19(2):522-530.
6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. *N Engl J Med.* 2020 ;383(4):334-346
7. Flumignan RL, Tinôco JDS, Pascoal PI, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD013739.
8. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1044-1049.
9. Franchini M, Marano G, Cruciani M, et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis (Berl).* 2020;7(4):357-363.
10. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e575-e582.
11. Guevara-Noriega KA, Lucar-Lopez GA, Nuñez G, et al. Coagulation Panel in Patients with SARS-CoV2 Infection (COVID-19). *Ann Clin Lab Sci.* 2020;50(3):295-298.
12. Henry BM, Vikse J, Benoit S, et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020 507:167-173.
13. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04354155>.
14. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020;69(12):1181-1189.
15. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020 18;24(1):360.
16. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, et al. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620943293.

17. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.
18. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-847
19. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1-13.
20. Neil A Goldenberg , Anthony Sochet , Manuela Albisetti et al. Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness . *J Thromb Haemost* 2020 ;18(11):3099-3105.
21. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, et al. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol.* 2021;100(2):309-320. .
22. Tang N, Bai H, Chen X , et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* . 2020;18(5):1094-1099.
23. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847.
24. Tomo S, Kumar KP, Roy D, et al. Complement activation and coagulopathy - an ominous duo in COVID19. *Expert Rev Hematol.* 2021;14(2):155-173.
25. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2020 30;21(3):315-319.
26. Zhang L, Feng X, Zhang D, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation.* 2020 ;142(2):114-128.

COVID-19 AŞILARINA KARŞI ALERJİK REAKSİYONLAR

Dr. Sevda TÜTEN DAL*, Dr. Ümit Murat ŞAHİNER**

Dr. Özge Uysal SOYER, Dr. Bülent Enis ŞEKEREL****

Dünya Sağlık Örgütü Çin Ofisi, 31 Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan şehrinde, sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiş ve 5 Ocak 2020 tarihinde daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs tanımlanmıştır. Bu virüs, ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (*Severe acute respiratory syndrome Coronavirus*, SARS-CoV) ve Ortadoğu respiratuvar sendrom koronavirüsünün (*Middle East respiratory syndrome Coronavirus*, MERS-CoV) de içinde bulunduğu beta koronavirüs ailesinden olup SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Oluşturduğu hastalık da 2019 koronavirüs hastalığı (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) olarak kabul edilmiştir. Hastalık, Çin'de ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra tüm dünyayı etkisi altına almıştır.

Modern tıbbın sunabileceği en etkili halk sağlığı girişimlerinden biri olan aşılama, COVID-19 pandemisi dünya genelinde şiddetini arttırmaya devam ettikçe daha hayati hale gelmiştir. Üretilen ilk COVID-19 aşıları birçok Avrupa ülkesi ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) başta olmak üzere dünya çapında kullanılmaya başlanmıştır. Bu aşılar, modern tarihin en dikkat çekici bilim ve tıp başarıları arasındadır ve COVID-19 salgınının sona ermesi için gerçekçi bir umut sunmaktadırlar. Bu hedefe ulaşmak için aşılarda dünya çapında uygulanması “sürü bağışıklığı” olarak da adlandırılan toplum temelli bağışıklığın geliştirilmesi için gereklidir. Bu aşılar, aşılanması mümkün olmayan ve aşılama veya doğal enfeksiyon sonrası virüse karşı koruyucu bir yanıt geliştirmeyen bireyleri korumak için tek çıkış yoludur.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı

Pfizer-BioNTech mRNA BNT162b2 aşısına 11 Aralık 2020’de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration*, FDA) tarafından, 21 Aralık 2020’de ise Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency*, EMA) tarafından onay verilmiştir. Moderna mRNA-1273 aşısına 18 Aralık 2020’de FDA tarafından acil kullanım izni verilmesi ile birlikte aşılama Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, İsrail ve Arap ülkelerinde başlamıştır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) 13 Ocak 2021’de Coronavac (Sinovac) aşısına acil kullanım onayı vermiş ve sağlık çalışanları öncelikli olmak üzere 14 Ocak 2021’den itibaren Türkiye’de COVID-19 aşısı uygulanmaya başlamıştır.

SARS-CoV-2 Spike (S) glikoproteinini kodlayan bir rekombinant şempanze adenoviral vektörü olan AstraZeneca ChAdOx1-S (Vaxzevria) aşısına 30 Aralık 2020’de Birleşik Krallık ve 29 Ocak 2021’de EMA tarafından acil kullanım izni verilmiştir. SARS-CoV-2 spike glikoproteinini kodlayan bir rekombinant adenovirüs tip 26 vektörü olan Johnson & Johnson Ad26.COV2.S (Janssen) aşısına 27 Şubat 2021’de FDA, 11 Mart 2021’de EMA tarafından acil kullanım izni verilmiştir.

COVID-19 Aşıları ve İstenmeyen Reaksiyonlar

Aşılamayı izleyen olumsuz olayların (*adverse events following immunization*, AEFI) büyük çoğunluğu alerjik bir reaksiyondan değil, aşının neden olduğu koruyucu bağışıklık tepkisinden kaynaklanmaktadır.

Bugüne kadar COVID-19 aşılamaları sonrasında sıklıkla hafif yan etkiler bildirilmiştir. Bunlar; yorgunluk, baş ağrısı, ateş, titreme, kas/eklem ağrısı, kusma, ishal, aşı uygulanan bölgede ağrı, kızarıklık, şişlik şeklindedir. Faz 3 klinik araştırmalar kapsamında dünyada 152 bölgede mRNA aşıları ile aşılanan 16-89 yaş arası yaklaşık 44.000 hastadan 8183’ünde istenmeyen reaksiyon gözlenmiştir. En sık görülen istenmeyen yan etki %66 oranında enjeksiyon yerinde ağrı olarak bildirilmiştir. Coronavac ile yürütülen faz 3 çalışmalarda ise olguların %10’unundan azında lokal kızarıklık, hafif ateş şeklinde ciddi olmayan yan etkiler bildirilmiştir.

Anafilaksi AEFI olarak nadir görülür ve çoğu aşı için milyon dozda 1’den az bir oranda meydana gelir. Bununla birlikte, Pfizer BioNTech COVID-19

aşısı BNT162b2 ile toplu aşılanmanın başlatılmasının ilk günlerinde, Birleşik Krallık'ta 2 ve ABD'de 6 anafilaksi olayı bildirilmiştir. ABD için bildirilen diğer gözetim verileri, anafilaksi açısından Pfizer-BioNTech BNT162B2 aşısı için 1: 200.000 doz ve Moderna mRNA-1273 aşısı için 1: 360.000'e yakın bir oran olduğunu göstermektedir. Ülkemizde Coronavac uygulamasını takiben ciddi bir alerjik reaksiyon gelişimi ile ilgili henüz resmi bir açıklama bulunmamaktadır.

Şubat 2021'in sonlarından itibaren, AstraZeneca ChAdOx1-S (Vaxzevria) ile aşılamadan sonra hastalarda trombositopeni ile birlikte olağandışı trombotik komplikasyon vakaları gözlenmiştir. Bildirilen vakaların çoğunluğu aşılamadan sonraki 2 hafta içinde meydana gelmiştir ve 60 yaş altı kadınlardan oluşmaktadır. EMA'nın güvenlik komitesi (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC), 22 Mart 2021 itibarıyla Avrupa Birliği ilaç güvenliği veri tabanına yaklaşık 25 milyon kişinin aşılandığı Avrupa Ekonomik Alanı (*European Economic Area*, EEA) ve Birleşik Krallık raporlama sistemlerinden bildirilen ve 18'i ölümcül olan 62 serebral venöz sinüs trombozu vakası ve 24 splanknik ven trombozu vakasını kapsamlı bir şekilde incelemiştir. Trombotik bozukluğa yol açan mekanizmanın, aşının atipik heparin kaynaklı trombositopeni benzeri bir bozukluğa yol açan bir bağışıklık tepkisini tetikleyebilmesi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

7 Nisan 2021 tarihinde EMA tarafından, mevcut kanıtlara dayanarak, belirli risk faktörlerinin doğrulanamayacağı, düşük trombositli olağandışı trombotik komplikasyonların Vaxzevria'nın çok nadir yan etkisi olarak listelenmesi gerektiği ve aşının yararlarının risklerinden ağır basmaya devam ettiği sonucuna varıldığı açıklaması yapılmıştır. 14 Nisan 2021 tarihli İngiliz İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu (*The British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, MHRA) raporunda 30 yaş ve üstü kişiler ile diğer sağlık sorunları olan kişiler için aşı olmanın faydalarının pıhtılaşma sorunu riskinden ağır bastığı belirtilmiş ve diğer sağlık sorunları olmayan 30 yaşın altındaki kişiler için şu anda AstraZeneca aşısı yerine başka bir COVID-19 aşısının tercih edilmesi önerilmiştir.

ABD'de 12 Nisan 2021 itibarıyla yaklaşık 6,85 milyon doz Johnson & Johnson COVID-19 aşısı (Janssen) uygulanmıştır. Aşı Olumsuz Olay Raporlama Sistemine, Janssen COVID-19 aşısını aldıktan sonra trombositopeni ile birlik-

te serebral venöz sinüs trombozu görülen ve biri ölümlle sonuçlanan altı vaka bildirilmiştir. Vakaların tamamı 18-48 yaş arası kadınlardan oluşmaktadır ve bulgular aşılamadan 6-13 gün sonra ortaya çıkmıştır. FDA ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) tarafından, 14 Nisan 2021 tarihinde yapılan açıklamada Janssen COVID-19 aşısının kullanımının durdurulması önerilmiş ve ABD, Kanada, Güney Afrika ve Avrupa Birliği Janssen COVID-19 aşısının kullanımını geçici olarak durdurma kararı almıştır.

COVID-19 Aşılarına Karşı Alerjik Reaksiyonların Olası Nedenleri

Aşılar karşı alerjik reaksiyonlar; genellikle aktif bileşenin kendisinden ziyade katkı maddelerine, aşıdaki koruyucular ve antibiyotikler gibi diğer yardımcı madde/bileşenlere bağlıdır. Aşılar ayrıca üretim sürecine bağlı olarak az miktarda protein (örneğin embriyonik hücreler) içerebilir.

Şu anda, düzenleyici kurumlar, ulusal araştırma merkezleri ve akademik kurumlar, alerjik reaksiyonların sebebini belirlemek için mRNA bazlı COVID-19 aşılarının enjeksiyonunu takiben şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarının patogenezi araştırılmaktadır.

Polietilen glikoller

Pfizer-BioNTech aşısı, biri “pegile” olan 2 yeni lipid nanopartikül içerir (Polietilen glikol, molekül ağırlığı 2000 Da, PEG2000 olarak kısaltılmıştır). Moderna mRNA aşısı ayrıca farklı bir pegile lipit ve bir PEG2000 içerir (*Tablo 1*).

Makrogoller olarak da bilinen polietilen glikoller, tıbbi ürünlerde, kozmetik ve ev ürünlerinde (kremler, losyonlar, şampuan, saç boyası ve diş hijyeni ürünleri dahil) yaygın olarak kullanılan bir grup polimer bileşimidir. Etilen oksidin polimerizasyonu yoluyla oluşurlar, bu da değişken zincir uzunluğuna ve dolayısıyla değişken moleküler ağırlığa sahip PEG polimerleri ile sonuçlanır. Polietilen glikoller ayrıca gıda katkı maddesi olarak ve çeşitli endüstriyel işlemlerde kullanılır. COVID-19 aşılarına mRNA’yı kapsülleyen pegile edilmiş bir nanopartikülün dahil edilmesi, mRNA’nın enzimatik degradasyonunu bozar, suda çözünürlüğünü ve dolayısıyla lipid nanopartikülünün biyoyararlanımını artırır. Polietilen glikollerin daha önce biyolojik olarak inert olduğu düşünül-

mekteydi, bu da kullanım alanlarının çok geniş olmasına katkıda bulunan bir özellikti. Polietilen glikoller laksatifler ve bağırsak preparatlarında aktif bileşeni oluştururlar ve ayrıca tabletlerin yüzey kaplamalarında, kayganlaştırıcı ve ultrason jellerinde, merhemler, fitiller, depo enjeksiyonlarında, kemik çimentoları ve organ koruyucuları için sıvılarda stabilizatör olarak kullanılırlar. Pegile ilaçlar, metabolizmayı engelleyerek veya ilacı immün yıkımdan koruyarak sistemik ilaçların dolaşım süresini uzattıkları için giderek daha yaygın hale gelmektedirler.

Tablo I. 18 Ocak 2021 itibariyle SARS-CoV-2'ye karşı onaylanan aşılar

Aşı ve üretici	Yasal durumu (Ocak 2021 itibariyle)	Aşı tipi	Yardımcı maddeler	Aşırı duyarlılık (Bugüne kadar elde edilen veriler itibariyle)
CoronaVac (Sinovac, Çin)	Çin'de kullanım için EUA (temel çalışanlar ve yüksek risk grupları), Türkiye Beklemede: Endonezya	İnaktif aşı (alum adjuvanlı formalin)	Alüminyum hidroksit, disodyum hidrojen fosfat, sodyum dihidrojen fosfat, sodyum klorür	Faz 3 denemeleri sırasında hiçbir anafilaksi olayı bildirilmedi (33.620 katılımcı)
Convidicea Ad5-nCoV (CanSino Biologics, Beijing Inst. Biotech., NPO Petrovax)	Çin'de EUA (sadece askeri kullanımla sınırlı) Beklemede: Meksika	Spike RBD proteinine karşı rekombinant adenovirüs tip 5 vektörü	Yok	Faz 3 denemeleri sırasında hiçbir anafilaksi olayı bildirilmedi (40.000 katılımcı)
BBIBP-CorV (Sinopharm, Beijing Institute & Wuhan Inst. of Biological Products)	Çin'de, Bahreyn'de, Mısır'da ve BAE'de EUA kullanım için tam yetki	İnaktif edilmiş SARS CoV-2 (vero hücreleri) + alüminyum hidroksit adjuvanı	Alüminyum hidroksit, disodyum hidrojen fosfat, sodyum dihidrojen fosfat, sodyum klorür, sodyum hidroksit, sodyum bikarbonat, M199	Faz 3 denemeleri sırasında hiçbir anafilaksi olayı bildirilmedi (48.000 katılımcı)

Aşı ve üretici	Yasal durumu (Ocak 2021 itibariyle)	Aşı tipi	Yardımcı maddeler	Aşırı duyarlılık (Bugüne kadar elde edilen veriler itibariyle)
Pfizer-BioNTech BNT162b2	Arjantin, Bahreyn, Kanada, Şili, Kosta Rika, Ekvador, AB, İsrail, Ürdün, Kuveyt, Meksika, Umman, Panama, Suudi Arabistan, Singapur, İsviçre, İngiltere, ABD, DSÖ'de EUA Beklemede: Avustralya, Hindistan, Japonya	mRNA bazlı aşı (viral spike (S) glikoproteini kodlayan)	(4-hidroksibütül) azandiil) bis (heksan-6,1-diyl) bis (2-heksildekanoat)] (ALC0315), 2- [(polietilen glikol)-2000] N,N-ditetradesilasetamid (ALC-0159), 1,2-Distearoil-snglycero-3-fosfokolin kolesterol, potasyum klorür, potasyum dihidrojen fosfat, sodyum klorür, disodyum hidrojen fosfat dihidrat, sukroz, enjeksiyonluk su	Klinik çalışmalarda aşıya atfedilen hiçbir anafilaksi olayı bildirilmemiştir (~ 22.000 katılımcı aktif dozlamaya randomize edilmiştir) Yaklaşık rutin kullanımla 1: 100.000 anafilaksi insidansı
Moderna mRNA1273	Kanada, AB, İsrail, İsviçre, İngiltere, ABD'de EUA	mRNA bazlı aşı (füzyon öncesi stabilize spike (S) glikoprotein kodlanması)	Lipidler (SM-102, 1,2-dimiristoil-rac-gliserol-3-metoksipolietilen glikol -2000 [PEG2000-DMG], kolesterol ve 1,2-distearoil-snglisero-3-fosfokolin [DSPC]), trometamin, trometamin hidroklorür, asetik asit, sodyum asetat ve sukroz	Klinik çalışmalarda akut anafilaksi reaksiyonu rapor edilmemiştir (~ 15.000 katılımcı aktif dozlamaya randomize edilmiştir)

Aşı ve üretici	Yasal durumu (Ocak 2021 itibariyle)	Aşı tipi	Yardımcı maddeler	Aşırı duyarlılık (Bugüne kadar elde edilen veriler itibariyle)
ChAdOx1 (Oxford / AstraZeneca; Hindistan'da Covishield)	Arjantin, Dominik Cumhuriyeti, El Salvador, AB, Hindistan, Meksika, Fas, Birleşik Krallık'ta EUA Beklemede: Avustralya, Kanada	Replikasyon eksikliği olan viral vektör aşısı (şempanzelerden gelen adenovirüs)	L-Histidin, L-Histidin hidroklorür monohidrat, Magnezyum klorür heksahidrat, polisorbat 80 , Etanol, Sükröz, Sodyum klorür, Disodyum edetat dihidrat, Enjeksiyonluk su	Klinik çalışmalarda hiçbir anafilaksi olayı rapor edilmemiştir (~ 12.000 katılımcı aktif dozlamaya randomize edilmiştir)
Covaxin (BBV152) (Bharat Biotech, Hindistan)	Hindistan'da EUA	İnaktive aşı	Yok	Faz 1 çalışmalarında olay rapor edilmemiştir (n= 300)
Sputnik V (Gamaleya Research Inst)	Rusya, Filistin	Spike (S) glikoproteine karşı replike olmayan, iki bileşenli vektör (adenovirüs)	Tris (hidroksimetil) aminometan, sodyum klorür, sukroz, magnezyum klorür heksahidrat, Sodyum EDTA, polisorbat 80 , etanol, enjeksiyonluk su	Faz 1/2 çalışmalarında olay rapor edilmemiştir (n= 76)

EUA : Emergency Use Authorization- Acil Kullanım Yetkisi, AB: Avrupa Birliği, BAE: Birleşik Arap Emirlikleri

Ev ürünlerinde, ilaçlarda ve hatta yiyeceklerde yaygın olarak kullanılmasına rağmen PEG alerjisi çok nadirdir. Literatürde PEG'e karşı bildirilen reaksiyonların çoğu, yüksek moleküler ağırlıklı PEG'lerden kaynaklanırken, birçok ev ürününde bulunan daha düşük moleküler ağırlıklı PEG'lerin, alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonlarının daha nadir bir nedeni olduğu görülmektedir.

Literatürde bildirilen PEG kaynaklı reaksiyonlar, spektrumun daha şiddetli ucunda görünmektedir. Çoğu vakada sıklıkla birden fazla adrenalin dozu gerektiren birden fazla anafilaksi epizodu tanımlamaktadır. Polietilen glikol alerjisinin araştırılması için yapılan deri testinin de anafilaksiye neden olduğu bildirilmiştir.

Polietilen glikol alerjisinin altında yatan mekanizma(lar) belirsizdir. Polietilen glikol kaynaklı anafilaksi öyküsü olan bazı hastalarda PEG'e karşı gelişen IgE antikorları tespit edilmiştir. Polietilen glikollerin en azından *in vitro* olarak kompleman aktivasyonunu indüklediği ve kompleman aktivasyonu ile ilişkili psödo-alerji ("*complement activation-related pseudo-allergy*", CARPA) ile sonuçlanabildiği de gösterilmiştir. Bununla birlikte, PEG'e karşı akut alerjik reaksiyonlar için bir mekanizma olarak kompleman aktivasyonu ile ilgili insan verileri yetersizdir.

Polietilen glikol alerjisinin şimdiye kadar çok düşük olarak bilinen prevalansı, Pfizer BioNTech aşısına bildirilen ilk anafilaksi vakalarının sayısı ile tutarsız görünmektedir. Bu, PEG'in yanı sıra diğer tetikleyicilerin de anafilaksiye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. mRNA bazlı aşılar, daha önce yaygın olarak kullanılmayan yeni aşılardır, bu nedenle rapor edilen reaksiyonlar için potansiyel tetikleyiciler konusunda açık fikirli olmak önemlidir. Örneğin, aşı içindeki çift sarmallı RNA'nın kendisinin immünojenik olması mümkündür. Sağlık çalışanlarında PEG duyarlılığı değerlendirilmemesine rağmen, sağlık çalışanlarının genel popülasyona göre daha yüksek PEG duyarlılığı oranına sahip olması mümkündür, bu nedenle aşılamaya için sağlık çalışanlarına öncelik verilmesi, Pfizer-BioNTech aşısının beklenenden daha yüksek bir anafilaksi oranına sahip olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Polisorbat 80 ve PEG

Mevcut mRNA bazlı olmayan COVID aşılarının bazıları polisorbat 80 içerir. Bununla birlikte, PEG'in aksine, polisorbat 80, mevcut birçok aşıda (örn., DTaP ve analogları, HepB, HPV, pnömokok konjuge aşısı, influenza aşıları, zoster aşısı) ve birçok ilaçta yardımcı madde; aynı zamanda gıdalarda emülgatör olarak (E433) yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Enjekte edilebilir biyolojik ajanların ve monoklonal antikor tedavilerinin en az % 70'i polisorbat, genellikle de polisorbat 80 içerir.

Polisorbatlar, PEG'lerden türetilir, ancak daha düşük moleküler ağırlıklara sahip olma eğilimindedirler. Örneğin, polisorbat 80, 1310 Da'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir. Bu nedenle, bir alerjik reaksiyonu tetikleme olasılığı çok daha düşüktür. Polisorbatların hayvan modellerinde anafilaksi benzeri reaksiyonları indüklediği bildirilmiştir (tipik olarak IgE'den bağımsız bir yolla), ancak literatürde insanlarda çok az klinik reaktivite vakası vardır. Polisorbatların birçok farmasötik üründe ve özellikle aşılar da yaygın kullanımı göz önüne alındığında, bu durum çok şaşırtıcıdır. IgE duyarlılığının (klinik reaktivite olmadan) daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Bu durum, PEG alerjisi olan hastaların gıdalardaki polisorbatları tolere etme eğilimini de açıklayabilir. Polisorbatlara alerjisi olan hastaların daha yüksek moleküler ağırlıklı PEG'lere tepki verip vermediği belirsizdir. CDC şu anda, polisorbatlara alerjisi olan bireylerde Pfizer-BioNTech veya AstraZeneca aşılarının uygulanmamasını tavsiye etmektedir.

Literatürde, deri testinde polisorbat 80'e çapraz reaktivite gösteren PEG'e erken tip alerjisi olan hastalarla ilgili bildirilen 2 vaka vardır. Bununla birlikte, mevcut deneyimlere göre, PEG alerjisi olan çoğu hasta, aşılar da dahil olmak üzere polisorbat 80'i tolere etmektedir. AstraZeneca ChAdOx1 aşısı, doz başına <100 mg konsantrasyonda polisorbat 80 içerir. Bu, enjekte edilen influenza aşılarının çoğunda bulunan polisorbat 80 miktarına eşdeğerdir ve 65 yaşın üzerindeki bireylere uygulanan influenza aşılarındaki miktarın yarısından daha azdır (örn., Fluad). Bu aşıların yıllık bazda çok yaygın olarak kullanıldığı göz önüne alındığında, influenza aşılarının daha yüksek bir aşırı duyarlılık reaksiyonu oranıyla (PEG'lenmiş Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı için gözlemlenene benzer) ilişkili olmadığını görmek güven vericidir. Bu, PEG alerjisi olan bireylere AstraZeneca ChAdOx1 aşısı uygulanabileceğine konusunda Birleşik Krallık'taki İngiltere Halk Sağlığı mevcut kılavuzunun temelini oluşturmaktadır, ancak bu hastaların aşılama sonrası en az 30 dakika gözlem altında tutulması gerekmektedir.

Aşılar Karşı Şiddetli Alerjik Reaksiyonların Önlenmesi

Hastanın tıbbi öyküsü alınırken alerjik reaksiyonları ağırlaştırabilecek risk faktörlerinin tanımlanması gerekmektedir. *Tablo II'*de gösterildiği gibi, bunlar önceki şiddetli anafilaksi öyküsü, kontrolsüz astım, mastositoz ve diğer

mast hücre bozukluklarını içerir. Ek olarak, genellikle kardiyovasküler hastalıklar için reçete edilen beta bloker ilaçlar, anafilaksi tedavisinin etkinliğini azaltabilir. Anafilaktik bir reaksiyonu hızlandırdığı veya kötüleştirdiği bilinen diğer faktörler arasında yakın zamanda yapılan fiziksel egzersiz, alkol tüketimi, non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç alımı veya menstrüasyon bulunur. Bu faktörlerin aşı uygulamasından sonra ciddi bir alerjik reaksiyonu kolaylaştırıp kolaylaştırmadığı şu anda bilinmemektedir.

Anafilaksi her yerde ve her zaman herkesin başına gelebilir. Yaş, cinsiyet, astım öyküsü, atopik durum veya önceki şiddetli olmayan reaksiyonlar anafilaksiyi öngörmeye kesinlik sağlamaz. Bu nedenle, her aşılama tesisinin, bir tıp merkezinin dışında veya içinde olmasına bakılmaksızın, şiddetli alerjik reaksiyonları tanımak ve tedavi etmek konusunda yeterlilik sahibi olması önemlidir. Şiddetli olduğunda bile, anafilaksi, hızlı ve doğru ilaç uygulamaları ile başarılı şekilde tedavi edilebilir.

Tablo II. Aşılama öncesi alınabilecek güvenlik tedbirleri ve önlemler

Hastalara soru	Değerlendirme
Aşılama, ilaçlar, böcek sokmaları veya yiyeceklerden sonra şiddetli bir reaksiyon (dispne, baş dönmesi, bilinç kaybı) yaşadınız mı?	Evet ise, aşılamadan sonra hastayı en az 30 dakika gözlemleyin.
Hiç epinefrin (adrenalin) oto enjektörü reçete edildi mi?	Evet ise, aşılamadan sonra hastayı en az 30 dakika gözlemleyin.
Alerjiniz veya alerji benzeri hastalıklarınız var mı?	Lateks alerjisi varsa, aşılama sadece lateks içermeyen eldivenlerle yapılır. Aşının herhangi bir bileşenine alerjisi varsa, aşı uygulamayın ve hastayı daha ileri değerlendirme için bir alerji uzmanına yönlendirin. Mast hücre bozuklukları varsa, hastane ortamında aşılama önerilir.
Astımınız var mı? Hangi ilacı kullanıyorsunuz? En son ne zaman şikayetiniz oldu? Doktorunuzla en son ne zaman görüştünüz?	KontROLSÜZ astım varsa, aşının hastane ortamında yapılması önerilir.
Hangi ilaçları kullanıyorsunuz?	Beta-bloker kullanımı varsa, hastayı aşılamadan sonra en az 30 dakika gözlemleyin.

İlaçlara, gıdalara, venomlara veya inhalasyon alerjenlerine (ev tozu akarları, polenler, hayvan tüyü, küfler) karşı alerji, SARS-CoV-2 için olanlar dahil olmak üzere, genel olarak herhangi bir aşı için bir kontrendikasyon değildir. Aşılama, yalnızca bir aşı bileşenine karşı doktor tarafından kanıtlanmış aşırı duyarlılık tanısı varlığında kontrendikedir.

COVID-19 aşılarının uygulanması sırasında Avrupa Birliği, ABD ve İngiltere düzenleyici kurumları tarafından yayınlanan özel güvenlik önerileri genel olarak benzerdir. Tüm kurumlar, aşıların uygun tıbbi yardımla yakın tıbbi gözetim altında uygulanmasını tavsiye etmektedir. EMA, FDA, MHRA ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), aşının yalnızca aşının bileşenlerinden birine alerji varlığında ve ilk doza şiddetli bir alerjik reaksiyon olduğunda uygulanmamasını tavsiye etmektedir.

Ciddi Sistemik Alerjik Reaksiyonun Tanısı ve Tedavisi

Anafilaksi olarak adlandırılan sistemik bir alerjik reaksiyon, genellikle potansiyel olarak yaşamı tehdit eden, hızlı başlayan (dakikalar ila saatler arası) ciddi bir reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. Pfizer/BioNTech BNT162B2 COVID-19 aşısı için, alerjik reaksiyonların %71'i aşılama sonrası 15 dakika içinde gelişmiştir. Anafilaksi genellikle deriyi veya oral mukozayı (dudak veya dil şişmesi gibi), gastrointestinal sistemi, üst ve alt solunum yolunu veya kardiyovasküler sistemi içeren (ancak her zaman değil) hızlı ilerleyen bir reaksiyon olarak ortaya çıkar. Reaksiyon, deri/oral mukozadan çoklu organ tutulumuna, karın kramplarına ve kusmaya, stridor, dispne, hırıltılı solunum ve dolaşım kollapsına (vücut dokularında büyük hacim kaybına bağlı olarak) dakikalar içinde ilerleyebilir.

Alerjen maruziyetinden kardiyo-respiratuar yetmezliğe kadar geçen süre birkaç dakika kadar hızlı olabilir. Bu nedenle, anafilaksinin ilk belirtileri görüldüğünde, hastayı hemen bacakları yukarıda olacak şekilde supin pozisyona getirmek ve 0,01 mg/kg dozda intramüsküler adrenalin uygulamak gerekir (maksimum tek doz çocuklarda: 0,3 mg, erişkinlerde: 0,5 mg). Anafilaksi tedavisinde adrenalin için kontrendikasyon yoktur ve hayat kurtarıcıdır. Bazı durumlarda, anafilaksinin ortaya çıkışı gecikebilir ve semptomların başlamasından 8 saat sonrasına kadar kardiyo-pulmoner yetmezlik gelişmeyebilir. Bu nedenle, başlangıçtaki daha hafif semptomlar göz ardı edilmemelidir.

Adrenalin uygulandıktan sonra, intravenöz erişim güvence altına alınmalı ve intravenöz %0,9 NaCl ile hacim replasmanına başlanmalı, vital bulgular değerlendirilip, hava yolları temizlenmeli, yüz maskesi ile en az 10 litre/dakika oksijen verilmelidir. Hızlı hacim kaybı/hipotansiyon varsa, hastaya 10-20 dakikada 20 ml/kg intravenöz % 0,9 NaCl verilmesi gerekebilir. 5-10 dakika içinde iyileşme olmazsa, intramüsküler adrenalin enjeksiyonu tekrarlanmalı ve ek acil yardım çağrılmalıdır. Şiddetli dispne ve/veya hırıltılı solunum varsa, salbutamol puf gibi kısa etkili beta-agonistler büyük hacimli inhalasyon cihazı ile uygulanmalıdır. Bronkospazm veya laringeal ödem bulguları olan hastada hipotansiyon yoksa oturma pozisyonu tercih edilmelidir. Tam donanımlı tıp merkezlerindeki aşılama ünitelerinde, kısa etkili beta-agonistlerle nebulizasyon yapılabilir. Şiddetli üst hava yolu tıkanıklığı (larinks/uvula/dil ödemi) belirtileri varsa nebülize adrenalin uygulanması düşünülebilir.

Alerjik reaksiyonların tedavisi için diğer ilaçlar arasında oral veya intravenöz glukokortikoidler ve genellikle deri veya mukozada izole olan reaksiyonları (ör., lokalize ödem, kaşıntı veya ürtiker) tedavi etmek için uygulanan oral veya intravenöz antihistaminikler bulunur. Beta bloker kullanan hastalar adrenaline yanıt vermediğinde glukagon kullanılır.

Bu ilk adımlara yanıt vermeyen hastalar derhal en yakın hastanenin yoğun bakım ünitesine nakledilmelidir. Yoğun bakımda, reaksiyonun başlamasından sonraki ilk 2-3 saat içinde, anafilaksiyi doğrulayabilen mast hücre triptazını (“mast cell tryptase”, MCT) ölçmek için kan alınması tavsiye edilir.

Takip

İlk adrenalin dozundan sonra semptomları tamamen düzelen hastalar semptomların tamamen düzelmesinden 4-8 saat sonra taburcu edilebilir. Kardiyak aritmileri ve geç faz anafilaktik reaksiyonları izlemek için, tekrarlayan dozlarda adrenalin gerektiren hastalarda 24 saatlik uzatılmış bir gözlem süresi önerilir.

Anafilaktik reaksiyonu olan tüm hastalar, ayrıntılı bir değerlendirme için acilen alerji merkezine sevk edilmelidir. Aşının alerjik reaksiyona neden olmadığı bir alerji uzmanı tarafından belirlenmedikçe aşının ikinci dozu yapılmamalıdır. Bu hastalarda öncelikle diğer alternatif aşılardan kaçınılmalıdır.

Tanımsal ve Önleyici Alerji Çalışması

MRNA bazlı COVID-19 aşısı bileşenlerine maruziyet sonrası gelişen şiddetli alerjik reaksiyonların patogenezi üzerine yapılan çalışmalara öncelik verilmiştir. Alerjenik bileşenler, aşının uygulanmasından önce *in vitro* yaklaşımlarla (örn., bazofil aktivasyon testi ve/veya mast hücre testleri) veya *in vivo* deri testiyle tanımlanabilir. Aşı üreticileri ile potansiyel işbirliğinin ve alerji merkezlerinin aşılara veya bileşenlerine erişilebilirliğinin sağlanması sayesinde *in vivo* ve *in vitro* IgE testi için yeni prosedürler geliştirilebilir. Anafilaksi için daha büyük risk altında olabilecek hasta gruplarında ikinci (“booster”, güçlendirici) enjeksiyonun artımlı dozlanması için protokoller oluşturulabilir.

Birincil aşılama sonrası ciddi bir alerjik reaksiyon yaşayan hastalarda güvenliği daha da artırmak için, aşı bileşenleri için ayrı ayrı desensitizasyon protokolleri tasarlanabilir. Moleküler tanı, risk altındaki bir hasta için hangi aşı platformunun en uygun olduğunun belirlenmesinde kişiselleştirilmiş bir yaklaşım geliştirmek için yararlı olabilir (*Tablo III*).

Tablo III. COVID-19 aşısının ilk dozundan sonra şiddetli alerjik reaksiyonu olan hastalarda tanımsal ve önleyici alerji tetkiki ihtiyacı

- Aşılarla ve/veya aşı bileşenlerine erişim (aynı aşı serisi ile ideal senaryo)
- Aşılar ve bileşenleri ile skin prick ve intradermal testler
- Aşılar ve bileşenleri ile *in vitro* testler (bazofil aktivasyon testi (BAT), mast hücre testleri, immünolojik testler, multi-epitop moleküler analizler)
- Şiddetli reaksiyonları tahmin etmek ve takip etmek için biyobelirteçlerin (klinik ve immünolojik) doğrulanması
- Alerji kliniğinde ikinci (güçlendirici) COVID-19 aşısının değiştirilmiş dozajı ve COVID-19 aşısına desensitizasyon/immünoterapi için protokollerin detaylandırılması
- İlk COVID-19 aşısına karşı doğrulanmış alerjik reaksiyon durumunda potansiyel alternatif COVID-19 aşısı önerileri

KAYNAKLAR

1. Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(1):83.
2. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets (07 April 2021). <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
3. Badiu I, Geuna M, Heffler E, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *bcr0220125797 BMJ Case Rep*. 2012 May 8;2012. <https://doi.org/10.1136/bcr.02.2012.5797>. PMID: 22605841; PMCID: PMC3351639
4. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Khan DA, Phillips E, Blumenthal KG. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.047>. (Epub ahead of print).
5. Beck SC, Wilding T, Buka RJ, et al. Biomarkers in Human Anaphylaxis: A Critical Appraisal of Current Evidence and Perspectives. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(494).
6. Bruusgaard-Mouritsen M, Johansen J, Garvey L. Allergy to polyethylene glycol has significant impact on daily life. *Author*. July 06, 2020. <https://doi.org/10.22541/au.159402782.23497540>.
7. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organisation anaphylaxis guidance 2020. *The World Allergy Organization journal*. 2020;13(10):100472.
8. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;140(2):321-333.
9. Clark T. Anaphylaxis following m-RNA COVID-19 vaccine receipt. In: Presentation to ACIP COVID-19 vaccines work group December 19 2020 meeting; 2020. https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-12/slides-12-19/05_COVID-CLARK.pdf.
10. COVID-19 Vaccine Janssen(Ad26.COV2-S) (11 March 2021) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
11. de Silva D, Singh C, Muraro A, et al. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review. *Allergy*. 2020.
12. EMA Comirnaty-COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) (22 December 2020). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
13. FDA The emergency use authorization to Moderna COVID-19 Vaccine (18 December 2020). <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirusdisease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>.

14. FDA The emergency use authorization to Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (11 December2020).<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
15. Fruijtter-Polloth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. *Toxicology*. 2005;214:1–38.
16. Greenberger PA. Most Children and Adolescents Will Survive an Episode of Severe Anaphylaxis, But We Need to Be Better at Prevention, Risk Reduction, and Early Treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(7):2250-2251.
17. Hamad I, Hunter AC, Szebeni J, Moghimi SM. Poly(ethylene glycol)s generate complement activation products in human serum through increased alternative pathway turnover and a MASP-2-dependent process. *Mol Immunol*. 2008;46(2):225– 232. <https://www.nhsinform.scot/covid-19-vaccine/the-vaccines/side-effects-of-the-coronavirus-vaccines>
18. Maggio E. Polysorbates, biotherapeutics and anaphylaxis: a review. *Bioprocess Int*; <https://bioprocessintl.com/manufacturing/formulation/polysorbatesbiotherapeutics-and-anaphylaxis-a-review/>
19. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-1045.
20. Raine J. Confirmation of Guidance to Vaccination Centres on Managing Allergic Reactions Following COVID-19 Vaccination with the Pfizer/BioNTech Vaccine. press release. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); 9 December 2020. <https://www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactions-following-covid-19-vaccination-with-the-pfizer-biontech-vaccine>
21. Rodriguez Coira J, Sokolowska M. SARS-CoV-2 candidate vaccines - composition, mechanisms of action and stages of clinical development. *Allergy*. 2020.
22. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis), 31007-2 *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Oct 1;S2213–2198(20). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.029> (Epub ahead of print).
23. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;145(4):1082-1123.
24. Side effects of the coronavirus vaccines; Reports of very rare blood clots (14 April 2021)
25. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021 Jan 16;10.1111/all.14739. doi:10.1111/all.14739. (Epub ahead of print).
26. Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, et al. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. 2020;75(10):2445-2476.

27. Stone Jr CA, Liu Y, Relling MV, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5): 1533–1540.
28. TİTCK Coronavac acil kullanım onayı (14 Ocak 2021). <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/turkiye-ilac-ve-tibbi-cihaz-kurumu-coronavacasisi-icin-acil-kullanim-onayi-verdi/2108869>.
29. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. WAO Anaphylaxis Committee. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J.* 2021 Feb;14(2):100517.
30. Vaxzevria COVID-19 Vaccine AstraZeneca (29 January 2021) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
31. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(7): 907–922.
32. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
33. Why are the FDA and CDC recommending a pause in the use of the Janssen COVID-19 Vaccine? (14 April 2021) <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/janssen-covid-19-vaccine-frequently-asked-questions>
34. Zhou ZH, Stone Jr CA, Jakubovic B, et al. Anti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol, 31231-9 *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Nov 17;S2213–2198(20). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.011> (Epub ahead of print).

COVID-19 VE ÇOCUK GASTROENTEROLOJİSİ

Dr. Hayriye HIZARCIOĞLU GÜLŞEN*

Tek zincirli RNA virüsü SARS-CoV-2'nin etkeni olduğu Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) ilk kez Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde insanlarda pnömoniye yol açan bir enfeksiyöz hastalık olarak ortaya çıkmış, hızla tüm dünyaya yayılarak 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilanına neden olan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Ülkemizdeki ilk olgu bildirimini de pandemi ilanı ile aynı tarihte olmuştur.

Her yaş grubundan çocuk SARS-CoV-2 ile enfekte olabilir. İlk aylarda çocuklarda daha düşük enfeksiyon oranları bildirilmişken, son yayınlarda laboratuvar tanısı alan olgular içerisinde çocuk olguların oranı yaklaşık %14'e yükselmiştir. Asemptomatik olgular da dikkate alındığında çocuklarla ilgili gerçek sayıların daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Hafif seyirli hastalık çocuklarda daha sıktır. Geniş serilerde tüm çocukların yaklaşık %1'inde yoğun bakım yatışı ve mekanik ventilatör ihtiyacı tanımlanmış olup, ölüm nadirdir.

Bu yazıda; SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında çocuklarda görülen sindirim sistemi ilişkili semptom ve bulguların yanı sıra çocuk gastroenterolojisinin ilgi alanındaki bazı hastalıkların klinik seyri, bu hastalıklara yönelik izlem önerileri özetlenmiştir.

COVID-19 Seyrinde Görülen Gastrointestinal Sistem Semptom ve Bulguları

COVID-19 seyrinde çocuklarda en sık karşılaşılan gastrointestinal sistem (GİS) yakınmaları bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısıdır. Bu yakınmalar, so-

* Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

lunum sistemi semptomları ile eş zamanlı olabildiği gibi solunum semptomlarından önce ya da daha az sıklıkta solunum semptomları olmaksızın ortaya çıkabilir. Hem çocuk hem erişkin hastaların dahil edildiği üç farklı metaanaliz, COVID-19 seyrinde görülen GİS semptomlarının kümülatif prevalansını %10-17,6 arasında bildirirken, sadece çocuk çalışmalarının derlendiği Şubat 2021’de yayımlanan bir metaanaliz (n=1810) ise herhangi bir GİS yakınmasının görülme oranını %6 olarak belirtmiştir. Semptom özelinde daha detaylı oranlar veren başka bir metaanalizde ise çocuklarda kusmanın %9,3, ishalin %8,8 oranında görüldüğü vurgulanmıştır. Yayınlar tek tek incelendiğinde GİS yakınması sıklığı oldukça değişkendir. Literatürdeki en yüksek GİS yakınması oranının %84,1, en yüksek ishal ve kusma oranının ise %50-60 arasında olduğu unutulmamalıdır.

Erişkinlerde ishal, çocuklarda kusma daha ön plandadır. İshal daha çok sulu kıvamda olup kanlı ishal nadirdir (SARS-CoV-2 koliti). İshal süresi ortanca 3,3 gündür (1-14 gün).

Tat-koku kaybı, iştahsızlık, akut apandisit, intussusepsiyon, pnömatozis intestinalis, ileokolit, intestinal kanama, mezenterik lenfadenit, pankreatit ise COVID-19 seyrinde bildirilen diğer GİS semptom/ bulgu ve bozukluklarıdır.

Erişkinlerde yeterli kanıt olmamakla birlikte bazı çalışmalarda GİS bulgusu varlığının ağır hastalıkla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ancak çocuklara ait veriler birbiriyle çelişmektedir. Şu ana kadarki verilerle henüz ishal ve ağır hastalık arasında net bir ilişki olduğu söylenememektedir. Ancak sürecin dinamikliği ve bilgilerin yenilenme/değişme hızı göz önüne alınmalı, ağır gastro-intestinal bulgular varlığında SARS-CoV-2 olasılığı unutulmamalıdır.

Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) Seyrinde Görülen Gastrointestinal Sistem Semptom ve Bulguları

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendromda (MIS-C) GİS semptomları (karın ağrısı, kusma, ishal) sık görülür (%87-95). Oldukça gürültülü bir klinikle ortaya çıkabilir, hatta akut karını taklit edebilir. Mezenterik lenfadenit ve apandisit tablosu izlenebilir. Nadiren vasküler hasara bağlı intestinal iskemi bildirilmiştir.

MIS-C, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) benzeri klinikle de karşımıza çıkabilir. Diffüz karın ağrısı yakınması ve sağ alt kadranda hassasiyet bulgusu

ile birlikte kesitsel görüntülemelerde terminal ileit, bağırsak kalınlaşması ve luminal daralma tanımlanmıştır. İBH ile karşılaştırıldığında MIS-C'nin daha yüksek CRP, düşük trombosit ve artmış D-dimer, fibrinojen ve troponin gibi belirteçlerle klinik verdiği bildirilmiştir. Ayrıca kitle imajı nedeniyle çıkartılan ileokolonik rezeksiyon materyalinin patolojik bulgularının klasik İBH ve akut iskemi ile uyumlu olmadığı, patolojide görülen mikrotrombüslerin aşırı inflamasyona ikincil olarak ortaya çıkan vaskülitin bir bulgusu olabileceği savunulmuştur.

COVID-19 ve MIS-C Seyrinde Gastrointestinal Semptomların Patogenezi

COVID-19 seyrinde GİS semptomlarının etiyolojisinde farklı mekanizmaların görev aldığı öne sürülmektedir. Virüsün vücuda temel giriş yerinin GİS olması (*fekal-oral yol*) ve akciğer enfeksiyonuna ikincil bir sitokin fırtınasının intestinal tutuluma neden olması tartışılan temel mekanizmalardır.

Virüsün hücre içine girişinde esas hedefi; anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüdür. Virüsün bu reseptöre bağlanması sonrasında transmembran serin proteaz 2 ve 4 (TMPRSS2 ve TMPRSS4) enzimleri virüsün hücrel enfeksiyonunu kolaylaştırmak için spike proteinlerin bağlanmasında görev alır. ACE2 reseptörleri tip 2 alveolar hücrelerin yanı sıra tüm GİS boyunca eksprese olmaktadır. COVID-19 sırasında; aminoasit absorpsiyonu, antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonu (inflamasyon düzenlenmesinden sorumlu) ve mikrobiyom dengesinin kurulması gibi ACE2 fonksiyonlarının bozulduğu, sonuç olarak intestinal geçirgenliğin arttığı ve malabsorpsiyon geliştiği savunulmaktadır.

Dışkı SARS-CoV-2 RNA örnekleri negatif olduğu halde GİS semptomu olan hastaların varlığı; ortak mukozal immün sistemi paylaşan *bağırsak-akciğer aksının* etiyolojideki rolüne dikkat çekmektedir. Bu hipoteze göre sitokin fırtınası akciğerde artmış permeabiliteye, virüsün inflamatuvar mediyatörlerle birlikte dolaşıma geçerek bağırsağa ilerlemesine, ardından ACE2 reseptörlerine bağlanmasına yol açar.

Fekal-oral bulaş ve *bağırsak-akciğer aksı* ile bağırsağa ulaşan virüs intestinal enterositlerdeki ACE-2 reseptörleri sayesinde replike olur. Doğal ve adaptif

immünitenin aktive olması sonucu lokal ve sistemik inflamatuvar sitokin artışı gerçekleşir. Abartılı ve hatalı immün cevap intestinal mikrobiyomun değişmesine neden olur. Ayrıca SARS-CoV-2 bağırsak-kan bariyerinin bozulmasından, bağırsak bakterilerinin ve metabolitlerinin sistemik dolaşımla dağılmasından da sorumlu tutulmaktadır. Bunun yanında, mikrobiyom değişikliğinin immün disregülasyonun etki alanını artırma yoluyla uzamış yorgunluk, dispne ve eklem ağrısı gibi yakınmalara neden olabileceği iddia edilmiştir. Sonuç olarak gastrointestinal sistem, SARS-CoV-2 virüsü için sadece rezervuar değil aynı zamanda doğal ve adaptif immün yanıt ve mikrobiyom değişikliği ile birlikte hiperinflamasyonun sahne aldığı bir savaş alanıdır.

Çocuklarda MIS-C patogenezinde temel olarak süperantijen aracılı hiperinflamatuvar yanıt rol alır. Kesin tetikleyici neden bilinmemekle birlikte, MIS-C seyrinde GİS yakınmalarının sık olması intestinal bir kaynak varlığını işaret etmektedir. Ayrıca hiperinflamasyona ikincil çoklu organ etkileneşinin de GİS semptom ve bulgularına neden olduğu bilinmektedir.

Fekal SARS-CoV-2 atılımı

Gastrointestinal sistemde SARS-CoV-2 gösterilmesi virüsün bulaş yollarını öngörmede oldukça önemli bir veri olmuştur. COVID-19 seyrinde dışkıda ve anal/rektal sürüntülerde SARS-CoV-2 virüs RNA'sının tespit edilebildiği gösterilmiştir (erişkinlerde oran %6-53.4). Gastrointestinal sistem semptomu olmaksızın da dışkı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) pozitifliği olabilir. Virüsün PCR yöntemi ile dışkı/rektal sürüntüde nazofarengeal (NF) sürüntüden 2-5 gün sonra gösterildiği bilinmektedir. Solunum sisteminden temizlenmesinden sonra virüsün dışkıda saptanma oranı ise %20-50'dir. Dışkıda uzamış virüs atılımı ilk semptomdan sonra 5 hafta, NF sürüntü PCR negatifleştikten sonra ortalama 11 gün (maksimum 33 gün) devam edebilmektedir. Ancak rektal sürüntü ya da dışkıda SARS-CoV-2 PCR'ının pozitif olmasının virüsün canlı olduğu yani aktif enfeksiyon potansiyeli taşıdığı anlamına gelmeyebilir. Dışkı PCR pozitifliği %29 (n=60) oranında bildirilen bir seride sadece 4 hastada virüs kültürü ile canlı virüs varlığı gösterilmiştir.

Viral partiküller, viral RNA ve viral nükleokapsid protein, ağır COVID-19 sırasında özofagus, mide, duodenum ve rektum dokusunda da gösterilmiştir. Dışkıda virüs varlığından ziyade GİS dokusunda virüs RNA'sının gösterilmesi şiddetli GİS tutulumunu işaret edebilir.

Fekal-oral SARS-CoV-2 bulaşı açısından ortak banyo kullanımı, kontamine ellerle temas ve tuvalet temizliği sırasında saçılan fekal aerosoller risk oluşturmaktadır. En önemli nokta, bu yolla bulaş için gereken viral yükün belirsiz olması ve ishal yakınmasının şart olmamasıdır. Bu nedenle asemptomatik ya da nekahat dönemindeki hastaların fekal-oral bulaş açısından risk taşıdıkları unutulmamalıdır. Günlük gastroenteroloji pratiğinde ise endoskopik girişimler sağlık personeli açısından belirgin risk taşıyan girişimlerdir.

COVID-19 Seyrinde Görülen Diğer Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Apendisit

Pandemide akut apandisit sıklığının arttığını destekleyen çalışmalar vardır. Pandemi süresince perforate apandisit sıklığı ile ilgili çalışma sonuçları ise çeşkilidir. SARS-CoV-2 varlığından bağımsız olarak perforate apandisit oranının arttığını gösteren çalışmanın yanı sıra insidans artsa bile istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösteren veriler de mevcuttur.

Komplike olmayan akut apandisitte altın standart tedavi apendektomidir. Bununla birlikte apendiksin bağırsak immünesinin önemli bir parçası olması nedeniyle apandisit cerrahi dışı tedavisi (antibiyotik tedavisi) de alternatif tedavi metodu olarak kullanılmaya başlanmıştır. Erişkin ve çocukların dahil edildiği sistematik bir derleme; COVID-19 pandemisi sırasında apandisit antibiyotikle tedavisinin pandemi öncesi döneme göre daha fazla tercih edildiğini (%44.8), tedavi başarısızlığının %16.4'lük oranı ile çocuk olgularda ve komplike apandisitlerde (apse, perforate apandisit vb) daha fazla olduğunu ve komplikasyon oranının %4.5 ile cerrahi komplikasyondan daha düşük olduğunu belirterek antibiyotik tedavisinin pandemi seyrinde güvenle kullanılabilirliğini önermiştir.

İntussusepsiyon

Obstrüksiyonla klinik veren intussusepsiyon, COVID-19'un nadir başvuru semptomlarından olabilir. Viral enfeksiyona ikincil mezenterik lenf nodlarında ve Peyer plaklarında hipertrofiyen veya azalmış peristaltizmden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Bu zamana kadar bildirilmiş az sayıda olgunun huzursuzluk, kusma, çilek jölesi dışkılama ile başvurduğu, semptomlara ateş veya solunum semptomlarının nadiren eşlik ettiği görülmektedir.

Pnömatosis intestinalis

Apendisit taklit eden bir klinik tablo ile hastalar karşımıza çıkar. Etiyolojide İBH, viral enfeksiyonlar (CMV ve HIV), iskemik bağırsak hastalığı, obstrüksiyon, endoskopik işlem hikayesi, kortikosteroid kullanımı ve geçirilmiş cerrahi olabileceği bildirilmiştir.

Terminal ileit ve kolit

COVID-19 seyrinde intestinal inflamasyon ortaya çıkabilir. Abartılı bir immün cevap ya da hatalı baskılanmış mukozal immün cevap, kronik intestinal inflamasyona neden olabilir. Taxonera ve ark. çalışmalarında daha önce GİS yakınması olmayan bir hastanın COVID-19 sonrası devam eden sulu ishalinin 4. ayda kanlı ishale dönüştüğünü, bu hastaya endoskopik ve histolojik bulgularla distal ülseratif kolit tanısı verildiğini, mesalazin tedavisine cevap veren olgunun ikinci bir kolit atağından sonra tanısının daha kesin söylenebileceğini belirterek, COVID-19'un İBH'yı tetikleme olasılığına dikkat çekmişlerdir.

Pankreatit

COVID-19 seyrinde nadir de olsa akut pankreatit ve rekürren akut pankreatit görülebilmektedir. Çocuk hastalarda da COVID-19 seyrinde pankreatit gelişimi bildirilmiş, hatta COVID-19 pandemisi seyrinde pankreatit insidansının arttığı iddia edilmiştir. Pankreatit COVID-19'da ilk başvuru nedeni olarak karşımıza çıkabileceği gibi izlemde çoklu organ yetmezliğinin, MIS-C'nin bir parçası olarak görülebilir. Zamansal ilişki dışında henüz COVID-19 ve pankreatit arasında nedensel ilişki kesinleştirilememiştir. Akut enfeksiyonda etiyojiden virüsün direkt sitopatik etkisi, endokrin ve ekzokrin pankreasta artmış ACE-2 ekspresyonu, pankreas dokusunda endotelial yerleşimli ACE-2'nin artmış aktivitesi ile trombofili gelişimi, MIS-C'de ise iskemik, sistemik inflamatuvar etki ve çoklu organ yetmezliği sorumlu tutulmaktadır.

Erişkinlerde pankreatit varlığı artmış GİS semptomları ve ağır COVID-19 ile ilişkilendirilmiştir. Bununla beraber literatürdeki olguların bir kısmında akut pankreatit kriterlerinin karşılanmadığı, hafif amilaz ve lipaz artışı görülebildiği, SARS-CoV-2 ilişkili artmış bağırsak permeabilitesi ve ishal gibi pankreatit dışı diğer nedenlerin de lipaz artışına neden olabileceği bilinmelidir.

COVID-19 ve Gastrointestinal Sistem Endoskopik Girişimleri

Tüm endoskopik girişimler yüksek viral bulaş riski taşımaktadır. Aerosoller havada 3 saatten daha uzun süre asılı kalır. Plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerde kalış süresi tahta ve karton yüzeyden daha uzundur. Üst endoskopide bulaş riski kolonoskopiden 3 kat daha fazladır. Endoskopik girişimler sırasında sağlık personeli için SARS-CoV-2 bulaşı açısından risk yaratan durumlar şunlardır;

1. Endoskopi işlemi sırasında endoskopistin hasta ve sekreyonları ile yakın teması
 - a. Üst endoskopi işlemi sırasında hastanın öksürmesi ve geçirmesi
 - b. Kolonoskopi işlemi sırasında dışkı ve/veya bağırsak gazı
 - c. Endoskopi işlemleri sırasında hava verme, aspirasyon ve biyopsi kanalının açılıp kapatılması
2. Anestezi indüksiyonu sırasında kullanılan maske ile havalandırma ya da entübasyon
3. Endoskopi endikasyonu olan semptomların COVID-19 seyrinde de görülebilmesi

Haziran 2020’de Kuzey Amerika Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Cemiyeti (NASPGHAN) tarafından bir görüş bildirgesi yayımlanarak, risk sınıflamasından bağımsız olarak tüm endoskopik girişimlerin ideal olarak negatif basınçlı odada yapılması, minimum sayıda malzemenin plastik koruyucular içerisinde endoskopi odasına taşınması, hastalara bakım veren kişilerin/ebeveynlerin endoskopi odasına alınmaması, endoskopistlere ait takı ve cep telefonlarının işlem odası dışında bırakılması, endoskopistin COVID-19 riskinden bağımsız olarak her endoskopik girişim sırasında saç bonesi, siperlik, N95/N99 ya da FFP2/FFP3 maske, uzun su geçirmez cerrahi önlük, iki cerrahi eldiven ve ayak koruyucu kullanması, endoskopi sırasında aerosol salınımını azaltmak için hava/CO₂ kullanımının azaltılması önerilmiştir.

Standart endoskop temizliği yapılması, ek olarak işlemler arasında 30 dk süre bırakılması ve odadaki tüm yüzeylerin virüsidal ajanlarla silinmesi tavsiye edilmiştir.

COVID-19 pandemisi sürecinde endoskopik işlem zamanlamasının aşağıdaki gibi belirlenmesi önerilmiştir:

1. Derhal yapılması gereken işlemler (Çok acil endikasyonlar)

Hayatı tehdit eden kanama, özofagusta düğme pil takılması, mıknaş yutma, oral alamayacak kadar ciddi koroziv madde yutulması

2. COVID-19 riski değerlendirildikten sonra erken dönemde planlanacak işlemler (Acil endikasyonlar)

Hayatı tehdit etmeyen kanama, yakın zamanda kanamış özofageal varise bant ligasyon işlemi, yeni tanı ya da tedavi değişikliği planlanan inflamatuvar bağırsak hastalığı, malignite riski olan polipler, katı ya da sıvı gıdayı tolere edemeyen disfaji (orta veya ağır disfaji), ağır büyüme geriliği, kronik ishal, striktür dilatasyonu, safra kaçağı vb.

3. Ertelenebilir işlemler (elektif endikasyonlar)

- a. Kanama olmayan hastalarda özofageal varis değerlendirme/tarama
- b. Eozinofilik özofajit tanı ve izlem endoskopileri
- c. Beslenme tüpü takılması
- d. Polipozis tarama
- e. Alarm semptom ve bulguların olmadığı GİS hastalıkları (Çölyak hastalığı, *Helicobacter pylori* gastriti, reflü, karın ağrısı ve dispepsi) tanı ve tedavisine yönelik işlemler

Her ne kadar NASPGHAN bildirisinde işlem öncesi SARS-CoV-2 taraması ile ilgili herhangi bir öneride bulunmasa da, izleyen zamanlarda tıbbi literatür endoskopik işlem öncesinde NF SARS-CoV-2 PCR taraması yapılmasını önermiştir. Kliniğimizde pandemi başından beri endoskopi yapılacak tüm hastalardan işlem öncesi NF sürüntü PCR ile tarama yapılmaktadır.

COVID-19 Seyrinde Görülen Hepatobiliyer Sisteme Ait Bulgular

COVID-19 seyrinde hepatobiliyer sistem tutulumu hepatit, kolesistit ve kolanjit tabloları ile karşımıza çıkabilir. Akut karaciğer hasarı gelişimi erişkinlerde %15-78 (çalışmaların önemli kısmında %20-30 oranında) oranında gö-

rülmektedir. Çocuklarda da karaciğer sentez fonksiyonları etkilenmeden hafif ve orta derecede aminotransferaz artışı izlenmektedir (%13-50).  ocuk yaşı grubu içerisinde aminotransferaz artışının 0-3 yaşıta daha sık olması immatür karaciğerin hasara daha yatkın olmasına ba lanmıştır. Karaciğer etkilenmesi erişkinlerde hastane yatışının ikinci haftasında, çocuklarda ise genelde hastane yatışında mevcut olup bu durum ilaç toksisitesinin çocuklarda daha nadir olması ile ilişkilendirilmiştir.

Erişkin çalışmalarında, aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliğinin alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliğinden daha sık g r ld  u saptanmış ve eşlik eden kreatinin kinaz, miyogloblin ve laktat dehidrogenaz artışı ile bunun nedeninin karaciğer hasarından ziyade hiperinflamasyona ikincil kas hasarı olduğu bildirilmiştir. Ciddi enzim yüksekliği ve hipoalbüminemi varlığı, ağır COVID-19 ve uzun hastane yatışı açısından uyarıcı olmalıdır. Ancak aksini gösteren yayınlar da göz önüne alındığında halen ağır COVID-19 ile karaciğer hasarı arasında nedensel bir ilişkiyi ortaya koyabilecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.

SARS-CoV-2'nin hedefi olan ACE2 reseptörlerinin ekspresyonu kolanjiyositlerde (%60) hepatositlerden (%3) daha fazladır ve COVID-19 seyrinde g r len gama-glutamil transferaz (GGT) artışı kolanjiyosit hasarının göstergesi olabilir. Daha az sıklıkta bilirubin artışı da görülebilir. Çoğu olguda ciddi bir intrahepatik kolestaz izlenmemektedir. Ciddi kolestaz sıklıkla ağır COVID-19 olgularına eşlik etmektedir.

COVID-19 ilişkili hiperinflamasyon tablosu gelişmiş erişkin hastaların post-mortem karaciğer biyopsilerinde ise hepatomegali, mikroveziküler ya lanma, hepatosit dejenerasyonu, lobüler nekroz, nötrofil infiltrasyonu, portal lenfositik ve monositik infiltrasyon, mikrotromb slerle birlikte hepatik sinüzoid konjesyonu gösterilmiştir.

COVID-19 Seyrinde Hepatobiliyer Sistem Tutulumunun Patogenezi

COVID-19 ilişkili karaciğer enzim yüksekliğinin etiyolojisinde  ocuk ve erişkinlerde farklı nedenlerin görev aldığı iddia edilmektedir. Karaciğer hasarından sorumlu olabilecek birçok mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar; viral invazyon (hepatositlerde ve kolanjiyositlerde artmış ACE-2 ekspresyonuna

ikincil), sitokin fırtınası ve hiperinflamasyon, hepatik iskemi ve hipoksi (akciğer ilişkili), hepatik konjesyon, endotelial disfonksiyon ve mikrotrombüs gelişimi, enterositlerde disbiyozis ve geçirgen bağırsak sendromu ile kolanjiositlere virüsün ulaşımı, ilaç toksisitesi (parasetamol, lopinavir/ritonavir, hidroksiklorokin, remdesivir, tokilizumab, kortikosteroid, düşük riskli olsa da favipiravir) olarak sıralanabilir.

Çocuklarda aminotransferaz yüksekliği olan olgularda immün yetmezlik, malignite, obezite ya da kronik karaciğer hastalığı daha sıktır. COVID-19 tanılı hastalarda kronik karaciğer hastalığı nedenli aminotransferaz yüksekliği oranı %1-11'dir. Her COVID-19 hastasında aminotransferaz yüksekliği olmadığı göz önüne alınarak karaciğer enzim yüksekliği olan olgularda altta yatan başka bir karaciğer hastalığı veya viral enfeksiyon olabileceği de unutulmamalıdır.

Çoklu organ yetmezliğinin bir parçası olarak da karaciğer enzim yüksekliği görülebilir.

COVID-19 Seyrinde Aminotransferazların İzlemi

Birçok çalışma COVID-19 seyrindeki karaciğer hasarının geçici olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle tedavisiz yakın izlem yeterli olmaktadır.

Taburcu edilen erişkin COVID-19 hastalarının 2 aylık karaciğer izlem sonuçlarını inceleyen bir çalışmada, altta yatan karaciğer hastalığı (özellikle NAFLD) bulunan olguların daha ağır seyrettiği, ağır COVID-19'lu olgularda karaciğer enzim düzeylerinin daha yüksek olduğu, yüksek ALT, GGT ve ALP değerlerine sahip hasta yüzdesinin ancak 40. günden sonra %10'un altına indiği ve bu nedenle taburculuk sonrası en az iki ay boyunca hastaların karaciğer enzimlerinin izlenmesi gerektiği belirtilmiştir.

MIS-C Seyrinde Görülen Hepatobiliyer Sistem Tutulumu

MIS-C seyrinde safra kesesinde çamur, akalküloz kolesistit, hepatit ve asit görülebilir. MIS-C ile birlikte gelişen hepatit ağır hastalıkla koreledir. Aminotransferaz yüksekliği olan MIS-C hastalarında; karaciğer tutulumu olmayanlara göre ferritin, IL-6, troponin ve beyin natriüretik peptid düzeylerinin daha yüksek olduğu, karaciğer tutulumlu COVID-19 olgularına göre albümin

ve trombosit düzeylerinin daha düşük ancak BNP, D-dimer ve troponin değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

COVID-19 Sürecinde Karaciğer Biyopsisi

Greft versus host hastalığı, posttransplant lenfoproliferatif hastalık, akut biliyer obstrüksiyon, biliyer atrezi ve akut karaciğer yetmezliğinde karaciğer biyopsisi derhal yapılmalıdır. Hepatit varlığında ise otoimmün hepatit belirtilerinin pozitifliği, 5 kat ve üzerinde ALT/AST, uzamış INR, sarılık bulgularından herhangi birisinin varlığında riskler göz önüne alınarak erken dönemde karaciğer biyopsisi yapılabilir.

COVID-19 Pandemisinde Çocukluk Çağı Gastrointestinal ve Hepatobiliyer Sistem Hastalıklarının İzlemi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısına yönelik endoskopik incelemelerin zamanlama önerileri “COVID-19 ve Gastrointestinal Sistem Endoskopik Girişimleri” başlığında tartışılmıştır.

Bu zamana kadar elde olunan veriler çocukluk çağı İBH’sının (immünmodülatör ya da biyolojik tedavi alsın ya da almasın) COVID-19 yatkınlığı ya da ağır COVID-19 gelişimi için risk faktörü olmadığını göstermektedir. Hatta, Nisan 2020’de İtalya’dan yayınlanan bir erişkin çalışması aktif ülseratif kolit ve COVID-19 pnömonisi arasında ilişki gösterildiğini belirterek, etkin İBH tedavisi ile relapsların önlenmesinin ölümcül COVID-19’u önleyebildiğini iddia etmiştir.

Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) Mart 2020’de bir bildiri yayınlarak, SARS-CoV-2 ile enfekte olmayan aktif İBH olgularının pandemi öncesi protokollere uygun şekilde tedavi edilmesini, İBH relapsı durumunda kortikosteroid verilebileceğini ve her zaman önerildiği şekilde kısa sürede kesilmesini, Crohn hastalığı olan olguların remisyon indüksiyonunda ise kortikosteroid yerine ‘sadece enteral ürünle beslenme’ tedavisinin kullanılabileceğini, anti-tümör nekrozis faktör alfa (anti-TNF) tedavilere aynı doz ve intervallerle devam edilmesi gerektiğini ve stabil seyreden hastalarda intravenöz infliksimab yerine subkütan adali-

mumab tedavisine geçişten sakınılmasını (relaps riski yaratabilir) ve sadece intravenöz infüzyon tedavisine ulaşma imkanı olmayan hastalarda bu değişimin yapılmasını önermiştir. Ayrıca, SARS-CoV-2 ile enfekte olan asemptomatik COVID-19 hastalarında tedavi devamına hasta özelinde karar verilmesi, mesalamine ara verilmemesi, sadece akut febril hastalık varlığında (SARS-CoV-2 enfeksiyonu dışı ateşli enfeksiyonlar dahil) ateş düşene ve hastanın genel durumu düzelene kadar İBH tedavisine ara verilebileceği belirtilmiştir.

COVID-19 geçiren İBH tanılı hastaların dahil edildiği “SECURE IBD” isimli sürveyans çalışması 33 ülkeden 525 hastaya (29 çocuk hasta) ait ilk verileri Ağustos 2020’de yayınlamıştır. Sistemik kortikosteroid ve mesalamin kullanımının yoğun bakım yatışı ve ventilatör ihtiyacını artırdığı, ancak anti-TNF kullanımı ile ağır COVID-19 arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Eylül 2020’de dahil edilen olgu sayısının artması ile (47 ülke, 1439 hasta) tedavi ilişkili istatistikler daha iyi detaylandırılmış; anti-TNF tedavi ile ağır COVID-19 riskinin artmadığı, anti-TNF ilaçlar ve diğer biyolojikler arasında fark gösterilmediği, tek başına anti-TNF tedavisiyle karşılaştırıldığında tiopürinlerin, tiopürin-anti TNF kombinasyonlarının (risk: tiopürinden kaynaklanmaktadır) ve mesalaminin ağır COVID-19 açısından artmış risk taşıdığı bildirilmiştir. Ekim 2020’de SECURE IBD grubu ESPGHAN İBH Porto grubu ile bir araya gelerek 23 ülkeden 209 çocuk İBH hastasının COVID-19 deneyimine ait verileri sunmuştur. Sadece çocuk İBH olgularının değerlendirildiği bu çalışmada hastaneye yatışı artıran risk faktörlerinin orta-ağır İBH aktivitesi, GIS yakınmalarının varlığı, İBH tedavisi amacıyla mesalamin ve kortikosteroid kullanımı olduğu, anti-TNF ilaçların ise ağır COVID-19’dan koruyucu olduğu belirtilmiştir.

Koruyucu hekimlik açısından İBH hastalarının izlemine bölgesel küçük merkezlerde yüz yüze vizitler ile devam edilebilir. Daha büyük, çok sayıda hasta izleyen merkezlerde remisyonda olanlar öncelikli olmak üzere hastalar öyküsünün ve inflamasyon belirteçlerinin değerlendirileceği teletıp görüşmeleri ile izlenebilir.

Çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH) gluten tüketimi sonucunda ortaya çıkan artmış ancak defektif bir immün yanıtla karakterize bir hastalıktır. Daha önceden influenza,

herpes ve varisella zoster gibi virüs enfeksiyonlarının ağır seyredebileceği ve bu riskin ÇH patogenezi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle ÇH izleminde artmış COVID-19 riski de araştırılmıştır. Şubat 2021’de ABD’de yapılan nüfus temelli geniş bir kohort çalışması ile, ÇH tanılı hastaların COVID-19 nedeniyle hastaneye başvuru, hastaneye yatış, ağır COVID-19 ve ölüm riskinin artmadığı bildirilmiştir. Bu veri başka çalışmalarla da desteklenmiştir.

Pandemiden hemen önce yayınlanan ESPGHAN ÇH tanı rehberinde; serum doku transglutaminaz IgA antikor düzeyi ≥ 10 kat ve anti-endomisyum antikorlarının pozitif olması durumunda biyopsi yapılmaksızın ÇH tanısı verilebileceği, daha düşük titreler varlığında ise üst endoskopinin mutlaka gerektiği bildirilmiştir. Pandemi döneminde önerilen uygulamalar ise; endoskopi zamanına karar verilirken hem virüs bulaşı hem de yanlış negatif/yanlış pozitif tanı ihtimalinin dikkate alınması, endoskopi gerektiren serolojik değerler varlığında olgular asemptomatik ise endoskopinin birkaç ay ertelenmesi ve bu dönemde hastaların gluten tüketmeye devam etmelerinin sağlanmasıdır.

Hasta izlemine ait bir çalışmada çocuk olguların sadece %1’inde diyet uyumunun yeterli olmadığı, kalan %70’inin diyet uyumunun aynen devam ettiği, %29’unun ise daha sıkı uyum gösterdiği saptanmış ve bu olumlu sonuçlar aile monitorizasyonunun sıklaşmasına ve ev koşullarında öğün hazırlığının artmasına bağlanmıştır.

Kronik pankreatit

Bilinen kronik pankreatit tanılı hastalarda COVID-19 görülme sıklığının normal toplumdan yüksek olduğu, ancak kronik pankreatitli olguların SARS-CoV-2 ile enfekte iken pankreatit atak sıklığının artmadığı gösterilmiştir.

Kronik karaciğer hastalıkları

Erişkinlerde yapılan çok merkezli çalışmalar altta yatan kronik karaciğer hastalığı varlığını ağır COVID-19 ile ilişkilendirmiştir. Sirotik hastalarda immün disregülasyon nedeni ile her türlü enfeksiyon varlığı dekompanze karaciğer hastalığı riski taşımaktadır. Hatta Child Pugh sınıflaması ilerledikçe COVID-19 riskinin arttığı gösterilmiştir.

Di Giorgio ve ark. ise çocuklarda kronik karaciğer hastalığı ile ağır COVID-19 ilişkisini değerlendirmiş ve kronik karaciğer hastalığı (biliyer atrezi,

kronik hepatit B, kronik hepatit C, Alagille sendromu, vasküler bozukluklar, metabolik hastalıklar) olan olgularda COVID-19 sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, ancak olguların tamamının hafif klinik göstermesi nedeni ile ağır COVID-19 için risk taşımadığı kanaatine varmışlardır.

Dekompanse karaciğer hastalığı izlemi

Erişkin çalışmalarının verileri ışığında teletıp hizmetleri kullanılarak acil durumlar hariç seyreltilmiş hastane ziyareti ve minimal invaziv bir izlem planının uygulanması önerilmektedir. Akut hepatik dekompanzasyon durumunda SARS-CoV-2 taraması mutlaka yapılmalıdır. Pandemi döneminde elektif karaciğer nakillerinin ertelenmesi, öncelikle kısa dönemde kötü prognoz gösterebilecek hastalarda karaciğer naklinin düşünülmesi, canlıdan karaciğer naklinin ise acil olgular ve çocuk alıcılar için planlanması uygun yaklaşımdır. COVID-19 enfeksiyonu sırasında portal hipertansiyon komplikasyonlarının tedavisine devam edilmelidir.

Otoimmün karaciğer hastalığı

Otoimmün karaciğer hastalığının (otoimmün hepatit [OİH] ve primer sklerozan kolanjit) erişkinlerde COVID-19 için yatkınlık yaratmadığı gösterilmiştir. İmmünsupresif ilaç kullanımının normal popülasyonla karşılaştırıldığında artmış COVID-19 riski taşımadığı, hatta immünsupresyonun ağır COVID-19 gelişmesini engellediği, ampirik olarak immünsupresif ilaçların kesilmesinin otoimmün hastalık aktivasyonu ya da progresyonu ile sonuçlanabileceği bildirilerek pandemi seyrinde immünsupresif tedaviye devam edilmesi önerilmiştir. İlaç dozu azaltılmasının ancak ağır COVID-19 enfeksiyonu sırasında ilaç ilişkili lenfopeni varlığında ya da ikincil bakteriyel/fungal enfeksiyon geliştiğinde düşünülebileceği vurgulanmaktadır.

Erişkin OİH rehberlerine göre; pandemide sirotik olmayan akut başlangıçlı OİH tablosu ile başvuran hastalarda COVID-19 riski nedeniyle biyopsi yapılmadan serolojik sonuçlar ışığında ampirik tedaviye başlanması ve çevirim içi görüşmelerle izlenmesi önerilmektedir. Çocukluk çağı OİH ve COVID-19 seyri ile ilgili henüz uluslararası bir rehber yayınlanmamıştır. Kliniğimizin bu zamana kadarki tecrübeleri ışığında çocuklarda OİH tanısı ve izlemi açısından karaciğer biyopsisi kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, gerekli hastalarda

yeterli önlemler alınarak tanısal karaciğer biyopsisi uygulamalarına pandemi döneminde de devam edilmektedir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu

SARS-CoV-2 negatif yeni tanı kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu varlığında tedavi rehberlerine uygun olarak ilaç başlanabilir. Kronik hepatit B varlığı COVID-19 sonuçlarını ve seyrini belirgin derecede etkilememektedir. Bunun nedeni olarak immün tükenmişlik hipotezi (Hepatit B virüsüne karşı verilen uzun süreli yetersiz yanıtın COVID-19 sırasında T hücrelerinin sitokin salınımını engellemesi) öne sürülmüştür.

Bir uzlaş sağlanamasa da ağır COVID-19 varlığında HBV reaktivasyon riskinin olabileceği, ancak bu riskin oldukça düşük olduğu bilinmelidir. Bununla beraber, immünmodülatör tedaviden bağımsız olarak tüm kronik hepatit B tanılı hastaların SARS-CoV-2 pozitifliği varlığında ALT ve HBV DNA düzeyleri ile izlenmesi tavsiye edilmiştir.

COVID-19 tanısı alan kronik hepatit B tanılı hastaların tedavilerine başlanmasında sakınca olmadığı, daha önceden başlanmış tedavilere aynen devam edilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Kronik hepatit C enfeksiyonu

Kronik hepatit C enfeksiyonu olan olguların kliniğinde COVID-19 seyrinde belirgin değişiklik yoktur ve bu süreçten de immün tükenmişlik sorumlu tutulmaktadır. Stabil seyirli çocuk hastalarda pandemi sürecinde tedavi başlanması ertelenebilir. Ağır fibrozis ya da HIV koenfeksiyonu varlığında ise tedaviye mutlaka başlanmalıdır. Kronik hepatit C tedavisinde ülkemizde henüz Sağlık Uygulama Tebliği'nde onamı bulunmayan yeni nükleozid analoglarının kullanımı önerilmektedir. Tedavi değişikliğine katkısı olmayacaksa biyopsiden kaçınılması, vizitlerin mümkünse teletıp ile yönetilmesi ve hastane ziyaretlerinin azaltılması önemlidir. Pandemi süresince daha önceden nükleozid analogu başlanan hastaların tedavisine aynı şekilde devam edilebilir.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

Yağ dokusu viral bir rezervuar ve inflamasyon kaynağı olabilir. Erişkin hastalarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ağır COVID-19 gelişimi ve

uzun süre virüs atılımı ile birliktelik gösterir. Obezite olsun olmasın, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ağır COVID-19 gelişimi açısından uyarıcı olmalıdır.

Karaciğer nakli

Karaciğer nakli alıcılarında SARS-CoV-2 inkübasyon periyodu ve semptomları normal popülasyonla benzerdir. Hastaların %15'nin kanında virüsün izole edilmiş olması teorik olarak her organda virüsün bulunabileceğini ve kadavere ya da canlı donörden alıcıya SARS-CoV-2 geçişinin mümkün olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle karaciğer nakli öncesinde alıcı ve vericiden NF sürüntü PCR bakılması ve hem alıcı hem vericinin nozokomiyal COVID-19 için potansiyel risk grubu içerisinde olduğunun kişilere bildirilmesi tavsiye edilmektedir. Karaciğer alıcılarında NF sürüntü PCR pozitifliğinin daha uzun süre devam ettiği akılda tutulmalıdır.

Nakil sonrası izlemde temel hijyen ve mesafe kurallarına dikkat edilmesi, stabil hastaların mümkünse immünsupresif ilaç düzeylerinin küçük yerel merkezlerde çalıştırılması ve esas izleyen merkez ile teletıp aracılığıyla iletişim kurması, aşı programlarına dikkat edilmesi (*S. pneumonia* ve influenza) önem taşır.

Uzun süreli, çoğu zaman hayat boyu, immünsupresif tedavi alan karaciğer nakli yapılmış olgular eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle de COVID-19 seyri açısından merak konusudur. Şu ana kadarki tecrübeler ışığında, uluslararası meslek cemiyetleri greft reddi riskinin daha fazla olduğunu, bu nedenle pandemi döneminde immünsupresif tedavilerin azaltılmadan izlenmesini önermektedir. İlaç dozu azaltmanın ancak ağır COVID-19 enfeksiyonu sırasında ilaç ilişkili lenfopeni varlığında ya da ikincil bakteriyel/fungal enfeksiyon geliştiğinde düşünülebileceği vurgulanmaktadır.

Şu zamana kadar literatüre bildirilen az sayıda karaciğer alıcısı çocuk hastanın COVID-19 sonrası izlem sonuçları iyidir. Erişkin hasta verileri daha kapsamlı olup, karaciğer alıcılarında COVID-19 ciddiyetinin ekstrahepatik komplikasyonlar (hipertansiyon, diyabet, obezite) ve sekonder enfeksiyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İmmünsupresif tedavi kullanımı ile artmış COVID-19 aktivitesi arasında ilişki gösterilmemiştir. Tespit edilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu durumunda kabul edilebilir en düşük kan ilaç düzeyi sağlanacak şekilde ilaç dozlarının ayarlanmasında sakınca yoktur.

KAYNAKLAR

1. An YW, Song S, Li WX, et al. Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. *Int J Med Sci.* 2021;18(1):176-186.
2. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S, et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2021;135:104715.
3. Bezzio C, Saibeni S, Variola A, et al; Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. *Gut.* 2020;69:1213-1217.
4. Bineshfar N, Mirahmadi A, Karbasian F, et al. Acute pancreatitis as a possible unusual manifestation of COVID-19 in children. *Case Rep Pediatr.* 2021;2021:6616211.
5. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. *JHEP Rep.* 2020 Jun; 2: 100113.
6. Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB, et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: Results from an international ReGiStry. *Gastroenterology.* 2020;159:481-491.
7. Brenner EJ, Pigneur B, Focht G, et al. Benign evolution of SARS-Cov2 infections in children with inflammatory bowel disease: Results from two international databases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:394-396.
8. Cantor A, Miller J, Zachariah P, et al. Acute hepatitis is a prominent presentation of the multisystem inflammatory syndrome in children: A single-center report. *Hepatology.* 2020;72:1522-1527.
9. Chiappini E, Licari A, Motisi MA, et al. Gastrointestinal involvement in children with SARS-COV-2 infection: An overview for the pediatrician. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:92-95.
10. Di Giorgio A, Hartleif S, Warner S, et al. COVID-19 in Children with liver disease. *Front Pediatr.* 2021;9:616381.
11. Di Giorgio A, Nicastro E, Arnaboldi S, et al. Health status of children with chronic liver disease during the SARS-CoV-2 outbreak: results from a multicentre study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021; 45:101610.
12. Emile SH, Hamid HKS, Khan SM, et al. Rate of application and outcome of non-operative management of acute appendicitis in the setting of COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2021;1-11.
13. Fisher JC, Tomita SS, Ginsburg HB, et al. Increase in pediatric perforated appendicitis in the new york city metropolitan region at the epicenter of the COVID-19 Outbreak. *Ann Surg.* 2021;273:410-415.
14. Gaitero Tristán J, Souto Romero H, Escalada Pellitero S, et al. Acute appendicitis in children during the COVID-19 pandemic: neither delayed diagnosis nor worse outcomes. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37:185-190.

15. Giovanni JE, Hrapcak S, Melgar M, et al. Global reports of intussusception in infants with sars-cov-2 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:e35-e36.
16. Lebowitz B, Larsson E, Söderling J, et al. Risk of severe Covid-19 in patients with celiac disease: A population-based cohort study. *Clin Epidemiol*. 2021;13:121-130.
17. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international reGISTry study. *J Hepatol*. 2021;74:567-577.
18. Miller J, Cantor A, Zachariah P, et al. Gastrointestinal symptoms as a major presentation component of a novel multisystem inflammatory syndrome in children that is related to Coronavirus Disease 2019: A single center experience of 44 cases. *Gastroenterology*. 2020;159:1571-1574.e2
19. Monzani A, Lionetti E, Felici E, et al. Adherence to the Gluten-Free Diet during the Lockdown for COVID-19 Pandemic: A Web-Based Survey of Italian Subjects with Celiac Disease. *Nutrients*. 2020; 12:3467.
20. Morand A, Roquelaure B, Colson P, et al. Child with liver transplant recovers from COVID-19 infection. A case report. *Arch Pediatr*. 2020; 27:275-276.
21. Murray KF, Gold BD, Shamir R, et al. Coronavirus Disease 2019 and the Pediatric Gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:720-726.
22. Napodano C, Pocino K, Stefanile A, et al. COVID-19 and hepatic involvement: The liver as a main actor of the pandemic novel. *Scand J Immunol*. 2021;93:e12977.
23. Oliva S, Cucchiara S, Locatelli F. Children and Fecal SARS-CoV-2 shedding: Just the tip of the Iceberg of Italian COVID-19 outbreak? *Dig Liver Dis*. 2020;52:1219-1221.
24. Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, et al. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med*. 2020;77:18-24.
25. Puoti MG, Rybak A, Kiparissi F, et al. SARS-CoV-2 and the gastrointestinal tract in children. *Front Pediatr*. 2021;9:617980.
26. Sahn B, Eze OP, Edelman MC, et al. Features of intestinal disease associated with COVID-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72:384-387.
27. Suchman K, Raphael KL, Liu Y, et al; Northwell COVID-19 Research Consortium. Acute pancreatitis in children hospitalized with COVID-19. *Pancreatol*. 2021;21:31-33.
28. Taxonera C, Fisac J, Alba C. Can COVID-19 Trigger De Novo Inflammatory Bowel Disease?. *Gastroenterology*. 2021;160:1029-1030.
29. Troisi J, Venutolo G, Pujolassos Tanyà M, et al. COVID-19 and the gastrointestinal tract: Source of infection or merely a target of the inflammatory process following SARS-CoV-2 infection? *World J Gastroenterol*. 2021;27:1406-1418.

30. Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, et al. and Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Corona Virus Disease 2019 and paediatric inflammatory bowel diseases: Global experience and provisional guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:727-733.
31. Ungaro RC, Brenner EJ, Gearry RB, et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international reGistry. *Gut.* 2021;70:725-732.
32. Valitutti F, Verde A, Pepe A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children. An emerging clinical challenge for pediatric surgeons in the COVID 19 era. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2021;69:101838.
33. Walsh CM, Fishman DS, Lerner DG; NASPGHAN Endoscopy and Procedures Committee. pediatric endoscopy in the era of Coronavirus Disease 2019: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(6):741-750.
34. Wang F, Wang H, Fan J, et al. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020;159:367–370.
35. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:434-435.
36. Xiang TD, Zheng X. Interaction between hepatitis B virus and SARS-CoV-2 infections. *World J Gastroenterol.* 2021;27:782-793.
37. Xiong XL, Wong KK, Chi SQ, et al. Comparative study of the clinical characteristics and epidemiological trend of 244 COVID-19 infected children with or without GI symptoms. *Gut.* 2021;70(2):436-438.
38. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell co-expression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut* 2020;69:1010-1018.
39. Zhou YH, Zheng KI, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Abnormal liver enzymes in children and infants with COVID-19: A narrative review of case-series studies. *Pediatr Obes.* 2020;15:e12723.

COVID-19, İMMÜN SİSTEM VE DOĞUŞTAN İMMÜNİTE KUSURLARI

Dr. Saliha ESENBOĞA*, Dr. Deniz ÇAĞDAŞ AYVAZ**

Dr. İlhan TEZCAN**

Koronavirüsler zoonotik, zarfa sahip pozitif iplik (transkripsiyonu için nükleer değişime ihtiyaç duymayan) taşıyan RNA virüsüdür. İnsan koronavirüs enfeksiyonları genellikle solunum yolu hastalığına neden olur. Son on yılda SARS-CoV ve ‘Orta-doğu Solunum Sendromu’ (MERS)’na yol açan MERS-CoV olarak adlandırılmış olan hastalık yapma potansiyelleri fazla olan koronavirüs tipleri ağır salgınlara neden olmuştur.

2019 yılında ortaya çıkan ‘Akut ağır solunum sendromu (SARS)’ yapan koronavirüs 2 (CoV-2) pandemisi başta sağlık, eğitim, teknoloji ve ekonomi olmak üzere sosyal hayatın her alanını etkilemeye devam etmektedir. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi ikinci yılında, SARS-CoV-2 ile 563 milyondan fazla kişi enfekte olurken, COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden kişi sayısı 5 milyonu geçmiştir. Ülkemizde de COVID-19 enfeksiyonu ilk 9 ay içinde 40.000’den fazla sağlık personelinin SARS-CoV-2 ile enfekte olmasına 200’den fazlasının kaybedilmesine neden olmuştur.

COVID-19 pandemisi birçok immünolojik sonuç ve çıkarıma neden olmuştur. Bunlardan birincisi primer immün yetmezliği olan hastaların ağır şekilde etkilenmesinin getirdiği sonuçlardır. Önceden primer immün yetmezliği (PİY) olduğu bilinen birçok hasta kişisel korunma önlemlerine ve birçok ülkede aşı kampanyalarında öncelik verilmesine rağmen, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve bu vakalar ünitemizin de içinde olduğu bilimsel yayınlarda rapor edilmiştir. İkinci çıkarım, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu ağır geçiren hastala-

* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

rın immün yetmezlik varlığı açısından değerlendirme gereksiniminin doğmuş olmasıdır. Hem çocuklar hem de yetişkinler için primer bir enfeksiyon olan SARS-CoV-2 ile ağır şekilde enfekte olan bireylerde, şimdiye kadar bilinmeyen/tanımlanmamış veya tanımlanmış bir immün sistem kusurunun olabileceği hipotezi de birçok yayınlı doğrulanmıştır. Bunlara ek olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun pandemiye neden olup ağır seyrediyor olması, immünolojik etkilerinin daha ayrıntılı olarak incelenmesine neden olmuş, virüsün ağır hastalık oluşturma mekanizmaları araştırmacılar tarafından ayrıntılı olarak araştırılmış, SARS-CoV-2'ye karşı başarılı konak savunması için temel gereksinimlerin yanı sıra hastalık şiddetine katkıda bulunan immün mekanizmalar da anlaşılmıştır. Oluşan aşırı inflamatuvar cevabın önüne geçilmesi için tedavi alternatifleri gündeme gelmiştir. Diğer bir immünolojik sonuç da virüse karşı aşı çalışmalarının hızla devreye girmesi ve çalışmaların birçok aşı tipinin piyasaya sürülmesi ile hedefine ulaşmış olmasıdır.

Yukarıda özetle verilen immünolojik sonuç ve çıkarımlar bundan sonraki kısımda gözden geçirilecektir.

SARS-CoV-2 Virüsünün Konak İmmün Sistemi ile Etkileşimi

SARS-CoV-2 tek sarmallı bir RNA (+ssRNA) virüsü olarak insan SARS-CoV ile %82 homoloji göstermektedir. Diğer koronavirüslerdeki gibi S ('*spike*', başak), E ('*envelope*', zarf), M ('*membrane*', zar) önemli yapısal ve moleküler özelliklerinden ve stabilitesinden sorumlu proteinlerdir. Zarf, konağın çift tabakalı lipiddan oluşan hücre zarından, dört yapısal proteinden (S (başak), E (zarf), M (zar) ve nükleoprotein (N)) ve yapısal olmayan diğer proteinlerden oluşur. Hücrelere özellikle de solunum yolu epiteline tutunmak için konak hücredeki ACE-II (anjiyotensin dönüştürücü (*converting*) enzim)'yi tanır. Bu olayı viral S proteininin konağın serin proteaz transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ile S1/S2'den ayrılması takip eder. S2 altünitesi ile viral ve hücre membranlarının füzyonu gerçekleşir. Reseptörle bağlandıktan sonra virüs hücre sitoplazmasına endositoz ile girer. Virüsün transkripsiyonu ve tomurculanması SARS-CoV-1 ve MERS virüsleri için *in vitro* ve *in vivo* olarak çalışılmıştır. SARS-CoV-1 RIG-1, MDA5, MAVS, TRAF3, IRF3, IRF7 gibi örüntü (patern) tanımadaki rol alan moleküllerle, TLR, TRIF, MYD88, İkB, NF-İkB, MAPK ve AP-1 yolları ile hücre tarafından algılanır.

Enfeksiyon durumunda ilk ortaya çıkan doğal immün cevap bazı hastalarda rastlanan abartılı inflamatuvar yanıtla özellikle solunum sisteminde geri dönüşümü olmayan hasara neden olmaktadır. Etkin antikor yanıtı ve özgül T hücre ve interferon yanıtı oluşana kadar konağın savunmasında rol oynayan doğal immün yanıtının oluşmasında inflamatuvar sitokinlerin etkisi, kompleman sistemi ve pıhtılaşma sisteminin uyarılması hastalarda yine solunum sisteminde belirgin olmak üzere trombozla ilişkili komplikasyonlara neden olabilmektedir.

SARS-CoV-2'nin patojenitesi komplekstir ve virüs tarafından sitoplazmik NLRP3 (NOD-benzeri reseptör ailesi 'pyrin' kısmı taşıyan protein 3) inflamazom aktivasyonu da gerçekleşir. Makrofaj, epitel hücre ve endotel hücrelerinde aktivasyon sonucu IL-1 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin salınımı COVID-19 semptomlarının ağırlığından sorumludur. Yine viral RNA'nın TLR3, 7, 8 ve 9 tarafından tanınması ile NF-kB aktivasyonu ve birçok proinflamatuvar sitokin ve virüsle tetiklenen inflamasyon gelişir. SARS proteinleri antiviral cevabı RIG1'i ve IRF3 ve IRF7 yolağını bloke eder, Tip I interferon oluşumunu ve antiviral yanıtı engellerken bir taraftan da NF-kB aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin oluşumu ve nekroptozis gerçekleşir. Tüm bu sinyal iletim olayları sonucunda artmış hücre ölümü, hiperinflamasyon ve sitokin fırtınası gerçekleşir.

SARS-CoV2'nin adaptif immün sistem üzerindeki etkilerine gelince; SARS-CoV-2'nin T hücrelerini farklı bir yolla, T hücre yüzeyindeki CD147 proteini yoluyla enfekte ettiği gösterilmiştir. SARS-CoV-2 hücre içinde MHC sınıf I molekülleri aracılığı ile sitotoksik T hücrelerine sunulur. CD8+ T hücreleri aktive olur ve virüse özgü efektör ve hafıza T hücre cevabı oluşturmak için klonal olarak çoğalır. Daha sonra tüm virüs ve antijenik yapıları dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından MHC sınıf II molekülleri aracılığı ile CD4+ T hücreye sunulur. B hücre hem doğrudan hem CD4+ T hücre aracılığı ile virüslere karşı cevap oluşturur. İlk haftada gelişen IgM yanıtından daha sonra izotip dönüşümü ile oluşacak IgA yanıtı da virüse karşı savunmada önem taşır.

Erken dönemde etkin antikor yanıtının sağlanması hastalığın kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda etkinliği tam olarak gösterilememiş olsa da özellikle antikor eksikliği olan ağır vakalarda ilk hafta gibi erken dönemde uygulanan konvalesan plazma tedavisinin iyileşme dönemini hızlandırdığı görülmektedir. Antiviral tedaviler yanında hiperinflamasyon tablosu şeklinde olan multisistem inflamatuvar sendromda steroid tedavisine

ek olarak anti-sitokin tedaviler (anti-IL-1, anti-IL-6) kullanılır. IFN alfa 2b da şiddetli vakalarda antiviral etkinliği nedeniyle uygulanabilir.

SARS-CoV-2 virüsü, diğer virüsler gibi konak immün sisteminden kaçış mekanizması olarak başak proteini de denilen ‘spike’ protein geninde mutasyon geliştirmektedir. Primer immün yetmezlik hastalarında da virüsün latent kalabildiği yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Kombine immün yetmezlik tanılı hastalarımızda ve nakil yapıldıktan sonra engrafman sürecinde olan hastalarımızda uzun süre SARS-CoV-2 virüsü PCR pozitifliği ve latent virüs enfeksiyonu gözlemlerimiz arasındadır.

Primer İmmün Yetmezliklerde COVID-19 Seyri

2020’de PİY’li hastalarda COVID-19 ile ilgili ilk raporlar, PİY’li hastalar-daki genel mortalitenin o zamanki küresel mortalite ile benzer olduğunu ve hastaların ağır ve kritik hastalık için genel popülasyonla aynı risk faktörlerini paylaştığını göstermişti. Bununla birlikte, ağır COVID-19 geçiren PİY hastalarının medyan yaşı daha düşük ve yaş grubu başına yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul oranı daha yüksek olarak rapor edilmişti.

Yayınların artışı ile birlikte YBÜ’ye kabul oranı %16’ya yükselirken, PİY popülasyonunda ölüm oranı %9 olarak bulunmuştur; bu oran %2.1 olan küresel mortalite oranından yüksektir. PİY’lerde yaş gruplarına göre mortalite; çocuklarda %10, 20-40 yaş arası %7, 40-60 yaş arası %10, 60-70 yaş arası %14 ve >70 yaş %36 olarak bulunmuştur. Ölen çocukların tanılarına baktığımızda yarısında kombine immün yetmezlik (KİY), diğerlerinde ise immün disregülasyon otoinflamatuvar hastalık, fagositer bozukluk, XLA ve doğal immün sistem bozukluğu mevcuttur. 40 yaşın üzerinde, ölümlerin %75’i antikör eksikliği olan hastalarda görülmüştür.

Primer immün yetmezlik olan hasta grubu ile genel popülasyon arasındaki mortalite farkı PİY’li hastaların benzer yaştaki popülasyona göre daha fazla komorbiditesi olması ve seyirleri ve sonuçları açısından dikkate değer olan ağır seyirli PİY hastalarının daha fazla raporlanma eğiliminde olmasına bağlı olabilir.

Hacettepe Üniversitesi Çocuk İmmünoloji Bölümü’nde takipli olan 2020 yılında COVID-19 geçiren 26 hastanın seyirleri literatüre katkı olarak sunulmuştur. 26 hastalık serimizde enfeksiyon ölüm oranı %7,69 ile o dönemde-

ki Türkiye geneli enfeksiyon ölüm oranından (%0,97) sekiz kat daha fazla bulunmuştur. 2021 yılı sonu itibari ile bu sayı 60 hastanın üzerine çıkmıştır ve yayın aşamasındadır. Hasta grubunda mortalite oranı %4.9 olarak saptanmıştır. Farklı çalışmalarda hastaneye yatış ve ölüm oranları farklılık göstermektedir; ki bu durum PİY'lerin oldukça heterojen bir hastalık grubu olması ve PİY ile ilişkili komorbiditelerle hastalık şiddetinin değişkenlik göstermesi ile ilişkilendirilebilir. 'Spike' proteinlerde ortaya çıkan mutasyonların da bu değişkenlikte etkisi vardır.

Aşağıda sık görülen bazı primer immün yetmezlik hastalık sınıflarında COVID-19 seyrinden bahsedilecektir.

1. Antikor eksiklikleri: Bu zamana kadar COVID-19 geçiren PİY'li hastaları içeren literatür incelendiğinde, PİY'ler arasında en sık rastlanan grup olan antikor eksikliklerinin göreceli sıklığını yansıtabilecek şekilde, COVID-19 geçiren PİY'li hastaların çoğunu (yaklaşık %50'si) antikor eksikliği olan hastalar oluşturmuştur. Antikor eksiklikleri arasında en sık yaygın değişken immün yetmezlikler (YDİY), daha sonra sırasıyla X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA), otozomal resesif agamaglobulinemi, tanımlanmamış antikor eksiklikleri, selektif IgA eksikliği, spesifik polisakkarit antikor eksikliği yer almaktadır. Bu oransal dağılım yayınlanmış olan 26 hastalık serimizde de benzerdir (YDİY (n=5), XLA (n=4), diğer antikor eksiklikleri (n=4)).

Literatürde antikor eksikliği olan tüm hasta grubu, YDİY ve XLA alt grupları için yoğun bakıma yatış oranı %14 saptanmıştır. Tüm grup için ölüm oranı %8 bulunmuştur; bu oran YDİY ve XLA hastalarında da benzer bulunmuştur. Ölüm nedeni olarak en sık raporlanan durum solunum yetmezliği ve çoklu organ yetmezliğidir; bir çocuk hastada sekonder hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) ve pulmoner kanama gelişmiştir. Ölüm bildirilen vakaların çoğunda hastalık ilişkili bir veya birden fazla komorbidite bildirilmiştir.

Good sendromu (timoma ve hipogamaglobulinemi) olan yedi SARS-CoV-2 ile enfekte olgu bildirilmiştir. Hastaların 5'i (%75) ağır bir klinik seyr göstermiş, üç hasta (%43) solunum yetmezliği, septik şok, miyokardit, pnömoni ve hiperinflamasyon nedenleriyle kaybedilmiştir.

2. Kombine immün yetmezlikler: Kombine immün yetmezlik tanısı ile takip edilen hastalardan SARS CoV-2 ile enfekte olanlarda yoğun bakıma yatış oranı

%20, ölüm oranı %13 olarak saptanmıştır. KİY'lerde COVID-19'a bağlı mortalite, bugüne kadar bildirilen tüm PİY'lerin mortalite ortalamasından biraz daha yüksektir. Bu hastaların arasında hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) veya gen tedavisi olmuş olan ağır kombine immün yetmezlikli (AKİY) hastalar da mevcuttur. HKHN ile tedavi edilmemiş AKİY'li çocuklar arasındaki ölüm oranı çarpıcı biçimde yüksek bulunmuş, HKHN ile tedavi olmuş AKİY'li hastaların hiçbirinde yoğun bakım ünitesine yatış gerekmemiştir. AKİY'li hastalardan hayatını kaybedenlerin tamamında ölüm nedeni solunum yetmezliğidir. Ayrıca, KİY olup genetik nedeni bilinmeyen bir erişkin hasta HLH nedeniyle, CD40L eksikliği olan bir adolesan hasta multisitem inflamatuvar hastalık (MIS-C) ve pnömoni nedeniyle ve serin-treonin protein kinaz 4 eksikliği olan bir çocuk hepatit, kanlı ishal ve kardiyorespiratuar yetmezlik nedeniyle kaybedilmiştir. Sendromik KİY'ler arasında yer alan otozomal dominant hiper-IgE sendromu (STAT3 eksikliği) olan adolesan ve erişkin hastalarda da SARS-CoV-2 enfeksiyonu bildirilmiştir. Obezite ve kardiyopulmoner yetmezliği gibi ciddi komorbiditeleri olan bir erişkin hasta, solunum yetmezliği ve şok nedeniyle hayatını kaybetmiştir; diğer bildirilen hastalarda hastalık hafif seyretmiştir. Kombine İY olup HKHN veya gen tedavisi ile tedavi edilen hastalarda COVID-19'a bağlı mortalite %20 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır.

Kliniğimizde yapılan primer immün yetmezlik tanılı COVID-19 geçiren 26 hastanın içerisinde kombine immün yetmezlik (n=8) en sık görülen gruptu. KİY olan hastaların hastaneye yatış oranı %62.5 ile en yüksekti, KİY tanısı ile izlenen hastalardan biri kaybedildi (mortalite oranı %12.5).

Kombine immün yetmezlikler ve antikor eksiklikleri olan hastaların immünglobulin tedavisi altında olması ve mevcut immünglobulinlerde anti-SARS-CoV-2 antikorunun mevcut olması önemli bir nokta olarak akılda tutulmalıdır.

3. İmmün disregülasyonla giden hastalıklar: İmmün disregülasyonla (İD) giden primer immün yetmezliklerde yoğun bakıma yatış oranı %28 ve ölüm oranı %15 olarak saptandı. En sık etkilenen grup otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi (APECED) hastalarıydı. APECED hastalarının yoğun bakım ünitesine yatış oranı %41 olarak saptandı. Ağır hastalık geçiren veya kaybedilen bu hastalarda antiviral etki gösteren tip I interferon yanıtını bloke ettiği gösterilen önceden var olan nötralizan anti-tip I interferon otoantikorları (anti-IFN- α ve/veya ω) saptanmış ve bu çalışma ağır CO-

VID-19 hastalarında altta yatan primer immün yetmezliklerin araştırılması noktasında yön verici olmuştur. CTLA4 haployetmezliği, LRBA eksikliği ve EBV'ye yatkınlıkla giden XIAP eksikliği olan hastalarda COVID-19 geçiren hastalar olmuş ve bu hastalarda mortalite oranı %18 gibi yüksek bulunmuştur. Kliniğimizdeki çalışmada toplam 4 hasta İD ile giden PİY tanısı almıştır. Bunlardan LRBA eksikliği olan 46 yaşındaki kadın hasta kaybedilmiştir.

4. Otoinflamatuvar hastalıklar: Literatürde otoinflamatuvar hastalık grubunda yoğun bakıma yatış oranı %4 ve ölüm oranı %6 olarak görülmüştür. Çoğu hastada hastalık hafif bir seyir göstermiştir. Bu duruma neden olan mekanizmalardan biri olarak tip I interferonun üretimi veya etkinliğinin bu hastalarda yüksek olması, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı etkin bir doğal immünite sağlaması ve böylece hastalık şiddetini en aza indirmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

En sık etkilenen hastalar ailevi Akdeniz ateşi (FMF) olanlardı, FMF hastaları için hem YBÜ yatış oranı hem de mortalite oranı %3 olarak saptanmıştır. Tanımlanmamış otoinflamatuvar hastalığı olan bir çocuk MIS-C ve vaskülit nedeniyle; IL-1 reseptör antagonist eksikliği sendromu olan bir çocuk ise solunum yetmezliği nedeniyle ölmüştür. Aicardi-Goutier sendromu olan çocuk hastalarının, JAK inhibitörü kullananlar dahil olmak üzere, tamamı hayatta kalmıştır. Kliniğimizdeki çalışmada otoinflamatuvar hastalık tanısı olan hasta yoktu.

5. Doğal immün sistem kusurları: Doğal immün sistem bozukluğu ve COVID-19 olan hasta grubun yoğun bakım ünitesine kabul oranı %62 ile en yüksektir, çünkü çok sayıda hasta ağır COVID-19 vakalarında ve altta yatan primer immün yetmezliklerin araştırıldığı çalışmalarda saptanmıştır. Ölüm oranı ise %10'dur. Ölüm nedenleri arasında septik şok, nöbet ve serebral sinüs trombozu, venöz enfarktüs ve çoklu organ yetmezliği yer almaktadır. Kliniğimizdeki çalışmada doğal immün sistem kusuru olan hasta yoktu.

6. Fagositer sistem hastalıkları: Fagositer sistem bozukluğu olan hastalar, raporlanan hastaların %5'ini oluşturmaktadır, bunların yarısı kronik granülomatöz hastalık (KGH) olan hastalardır. Yoğun bakıma kabul oranı ve mortalite oranı %6'dır. İki KGH'lı çocuk vaka bakteriyel septik şok nedeniyle kaybedilmiştir. Kliniğimizdeki çalışmada yalnızca bir hastada konjenital nütropeni tanısı mevcuttu.

7. Kompleman eksiklikleri: Kompleman eksikliklerinden özellikle herediter anjiyoödem olan hastalar hafif veya asemptomatik COVID-19 geçirmişler-

dir. Bazı hastalarda enfeksiyon anjiyoödem atağını tetiklemiştir ancak enfekte hastaların hiçbirinin yoğun bakım ihtiyacı olmamıştır ve tüm hastalar iyileşmiştir. Kliniğimizdeki çalışmada kompleman eksikliği olan hasta yoktu.

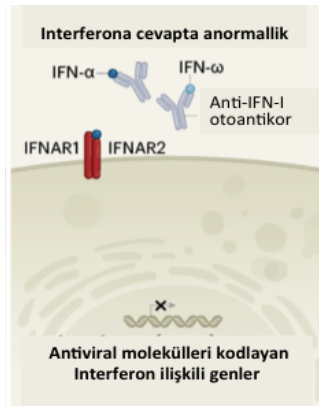
Ağır COVID-19 ile İlişkili Olarak Tanımlanan Doğuştan İmmünite Kusurları

1. Primer İmmün Yetmezlik Fenokopyası: Tip 1 IFN'lara Karşı Otoantikorlar: Primer immün yetmezlik sınıflamasında onuncu grup primer immün yetmezlik fenotip kopyaları (fenokopya) olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalıklar, kazanılmış otoantikorlar veya somatik mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Örneğin anti-interferon- γ (IFN- γ) otoantikorları mikobakteriyel hastalıklara, anti-interlökin-6 (IL-6) otoantikorları stafilokokal hastalıklara ve anti-IL-17A ve anti-IL-17F otoantikorları mukokutanöz kandidiyazise neden olarak, ilgili sitokinleri veya reseptörleri kodlayan genlerin *germline* mutasyonlarının klinik fenotiplerini taklit eder. İnsanlarda tip I IFN'ları etkileyen doğumsal kusurlar, ciddi viral solunum yolu hastalıklarının temelini oluşturmaktadır. Anti-tip I IFN otoantikorları olduğu bilinen otoimmün poliendokrin sendromlu (APS-1) üç hastada yaşamı tehdit eden COVID-19 pnömonisi gelişmesinden yola çıkarak, tip 1 IFN'lara karşı nötralizan antikor varlığının ağır COVID-19 pnömonisinin altında yatabileceği düşünülmüştür (Şekil 1). Hayatı tehdit eden COVID-19 pnömonisi olan hastalarda tip I IFN bağıışıklığının doğuştan gelen genetik yatkınlığın araştırılmasının yanı sıra Tip 1 IFN'lara karşı otoantikor oluşumu ve bu otoantikorların nötralizan etkilerinin ağır COVID-19 seyrinden sorumlu olup olmadığı değerlendirilmiştir. Yaşamı tehdit eden COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılan 987 hastada, SARS CoV-2 ile enfekte 663 asemptomatik/hafif etkilenmiş bireyde ve COVID-19 pandemisinden önce örnekleri alınan 1227 sağlıklı kontrolde tip I IFN'lara karşı oto-antikorlar ölçüldükten sonra aşağıdaki verilere ulaşılmıştır. Hayatı tehdit eden COVID-19 pnömonisi olan 987 hastanın en az %10.2'sinde hastalığın başlangıcında, IFN- ω 'ya, IFN- α 'nın 13 alt tipine veya her ikisine karşı IgG tipinde nötralizan otoantikorlar saptanmıştır; az sayıda hastada diğer üç tip I IFN'ye karşı otoantikorlar mevcuttur. Yapılan deneylerde bu otoantikorların yüksek konsantrasyondaki tip I IFN' larını bile nötralize edebildiği ve bunların eliminasyonunun in-vitro SARS-CoV-2 enfeksiyonunu durdurabildi-

ği gösterilmiştir. Ayrıca, test edilen hastaların tümünde akut hastalık sırasında IFN- α düzeyleri düşük saptanmış veya saptanamamıştır. Bu otoantikorlar test edilen tüm hastalarda enfeksiyonun erken döneminde mevcuttur. Asemptomatik olan veya hafif SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 663 kişide otoantikorlar saptanamamıştır. Pandemiden önce kan alınmış olan 1227 sağlıklı bireyin ise yalnızca dördünde otoantikorlar saptanmıştır. Ototantikoru olan hastaların 25-87 yaşları arasında olduğu görülmüştür. Dikkat çekici bir bulgu olarak otoantikor saptanan hastaların yarısı 65 yaşın üzerindedir ve %94'ü erkektir.

Tip I IFN immünitesinde, fenokopya kusurları, kadınların en az %2,6'sında ve erkeklerin %12,5'inde hayatı tehdit eden COVID-19 pnömonisinden sorumludur. Bu hastalarda adaptif otoimmünite, doğal ve intrinsik antiviral immüniteyi bozmaktadır. Bu bulgular, ağır COVID-19 ve COVID-19'a bağlı ölümlerde yaşla birlikte artan riski ve erkeklerin daha fazla etkilenmelerinin nedenini açıklamaktadır. Ayrıca, ağır COVID-19 geliştirme riski olan bireyleri belirlemeyi de sağlayabilir. Tedavi penceresinden baktığımızda plazmaferez, plazmablast depleksyonu ve otoantikorlar tarafından hedeflenmeyen rekombinant Tip I IFN (örn., IFN- β) tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir.

Aslında, tip I IFN immünitesinin otozomal doğuştan gelen hataları ve anti-tip I interferon otoantikorları, kritik COVID-19 vakalarının en az %10'unun temelini oluşturur. Önemli bir soru; APECED hastalığı gibi diğer immün disregülasyon bozuklukları olan hastalarda da otoantikorların varlığı olup olmadığı ve bu durumun hastaların ağır enfeksiyon geçirmelerinde bir rolü olup olmadığıdır.



Şekil I. Anti-interferon antikorlar interferonun nötralizasyonu ve antiviral etkisini gösterememesine neden olur (11 no 'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

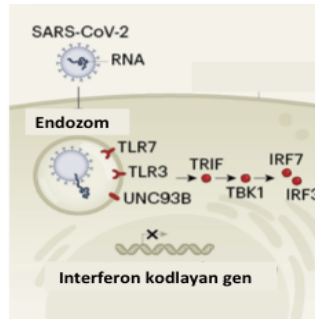
2. *Interferon yanıtında eksikliğe neden olan genetik kusurlar:* Pandeminin başlangıcından bu yana SARS-CoV-2 ile enfekte PİY'li yüzlerce hastanın klinik seyrinin, tedavi sürecinin ve sonucunun tarif edilmesi, ağır COVID-19'un altında yatan predispozan faktörleri ve immünolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bazı hastalarda yaşamı tehdit eden COVID-19'un, SARS-CoV-2'ye karşı immün cevabın monogenik kusurlardan kaynaklanabileceğine dair hipotezi test etmek için COVID İnsan Genetik Çaba (www.covidhge.com) sistemi oluşturulmuş ve yaşamı tehdit eden COVID-19 pnömonisi olan farklı ülkelerden 659 hastaya ve asemptomatik veya hafif seyirli enfeksiyonu olan 534 bireye tüm ekzom veya genom dizileme analizi yapılmıştır.

SARS-CoV-2'ye karşı antiviral immünitede tip I interferon ve IFN aracılı STAT1-2 yolağının önemli olduğu gösterilmiş, bir örüntü (patern) tanıma reseptörü olan Toll benzeri reseptör 3 (TLR3) ve hücre içi sinyal iletiminden sorumlu interferon düzenleyici faktör 7 (IRF7) aracılı tip I interferon (IFN) 'un hayatı tehdit eden influenza pnömonisinin altında yatan doğuştan gelen kusurlar olması, bu yolağın aynı zamanda hayatı tehdit eden COVID-19'un altında yatabileceğini düşündürmüştür. Araştırmacılar, influenza ve diğer viral enfeksiyonları ağır geçiren bireylerde saptanan 13 genetik lokusun (TLR3, TICAM1/TRIF, UNC93B1, TRAF3, TBK1, IRF3, NEMO/IKBKG, IRF7, IRF9, IFNAR1, IFNAR2, STAT1, STAT2) (Şekil 2-3) ağır COVID-19 geçiren bireylerde de bulunup bulunmadığı sorusuyla bir çalışma planlamışlardır. Bu çalışmaların sonucunda, hayatı tehdit eden COVID-19 pnömonisi olan hastaların en az %3.5'inde tip I IFN'lerin üretiminde tetikleyici görev alan TLR3 ve IRF7 ilişkili yolaklarda yer alan 13 aday lokustan sekizinde, bilinen (otozomal resesif (OR) IRF7 ve IFNAR1 eksiklikleri veya otozomal dominant (OD) TLR3, TICAM1, TBK1 ve IRF3 eksiklikleri) veya yeni tanımlanmış (OD UNC93B1, IRF7, IFNAR1 ve IFNAR2 eksiklikleri) genetik kusurlar saptanmıştır. Bu keşifle, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kontrolünde hem çift sarmallı RNA sensörü TLR3, hem de tip I IFN moleküllerinin ve bu moleküllerle ilgili yolakların bağışıklık cevabındaki rolleri ortaya konulmuştur (Şekil 1). Ağır seyirli hastalarda, SARS-CoV-2 enfeksiyonu seyrinin erken döneminde, Tip I IFN uygulamasının faydalı olabileceği düşünülmüştür.

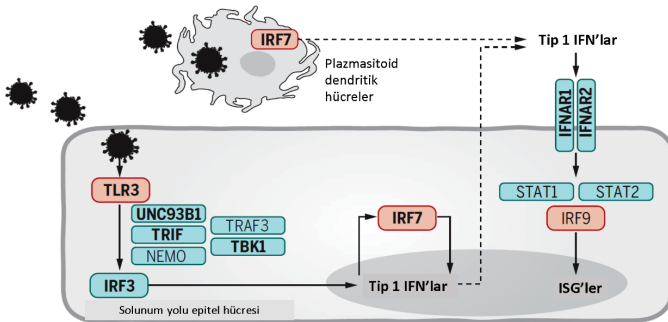
Öncesinde sağlıklı olan kardeşlerde COVID-19'un ağır seyretmesi üzerine hastalar tüm ekzom dizileme ile değerlendirilmiş ve TLR7'de fonksiyon kay-

bına neden olan iki varyant saptanmıştır. Farklı araştırmacılar yakın zamanda ağır COVID-19 geçiren erkeklerde ek 14 patojenik TLR7 alleli tanımlamışlardır. Hastalarda plazmasitoid dendritik hücreler tarafından tip I interferon üretiminin hastalarda bozulmuş olduğu gösterilmiştir.

MyD88 eksikliği olan hastalarda çok şiddetli SARS-CoV-2 pnömonisi vakaları da bildirilmiştir. MyD88 eksikliği olan bireylerin daha önce herhangi bir virüsten ziyade, yalnızca ağır ve yaygın bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığı olduğu rapor edildiğinden, bu durum dikkat çekicidir. SARS-CoV-1 ile ilgili önceden yapılmış olan bir çalışma, MyD88'in farelerde akciğerlerde viral replikasyonu kontrol etmede önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, MyD88'in koronavirüslere karşı erken antiviral yanıtta şimdiye kadar bilinmeyen bir rol oynaması mümkündür.



Şekil II. İnterferon salınımını uyarıcı genlerdeki kusurlar virüsle savaşmak için gerekli interferon yanıtının verilememesine neden olur (11 no'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).



Şekil III. Tip I IFN üretimi ve amplifikasyonunun doğrudan gelen kusurları. Kırmızı renkli moleküller ağır influenza pnömonisi ile mavi renkli moleküller diğer viral hastalıklara yatkınlık oluşturmaktadır. Koyu harflerle gösterilen moleküller, ağır COVID-19 pnömonisi ile ilişkilidir (5 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Primer İmmün Yetmezlikli Hastalarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom

Pandeminin ilk birkaç ayında çocukları etkileyen COVID-19 ile ilgili yeni bir klinik tablo multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) tanımlanmıştır. Solunum semptomları ile birlikte giden multisistem inflamasyon ve sitokin fırtınası ile giden ve tipik olarak yetişkinleri etkileyen akut COVID-19 ilişkili hiperinflamasyondan farklı olarak MIS-C, SARS-CoV-2'ye maruz kaldıktan birkaç hafta sonra ortaya çıkar ve enfeksiyonun geçirilme şiddeti ile ilişkili değildir. Benzer şekilde, yetişkinlerde MIS-A bildirilmiştir. MIS-C ve MIS-A'lı hastalar, 4-6 hafta önce asemptomatik/hafif semptomatik bir SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ardından ciddi solunum yolu hastalığı olmaksızın çoklu organ tutulumu ile başvururlar.

Hemen hemen tüm vakalarda SARS-CoV-2 antikor pozitifliği, pozitif PCR sonucu veya COVID-19 geçiren biriyle temas öyküsü mevcuttur. Kısmen Kawasaki hastalığı ile örtüşmesine rağmen, MIS-C genellikle daha büyük çocukları (7.5-12 yaş) etkiler. Erkekler ve Afrika veya Hispanik kökenli bireylerde daha sık olarak görülmektedir. Olguların %70'inden fazlasında, hastaların mukokutanöz (%70), gastrointestinal (>%80), kardiyovasküler (%80-100), solunum (%50-70) veya nörolojik tutulum (%40) ile birlikte çoklu organ disfonksiyonu vardır. Genellikle şok (%50) ve yüksek miyokardit prevalansı (%90) ile kendini gösteren daha şiddetli bir klinik seyir gösterir. Son olarak, genellikle HLH için tanı kriterlerini karşılayan, Kawasaki hastalığından daha yüksek seviyelerde inflamatuvar belirteçler ve daha şiddetli sitopeni ile belirgin bir hiperinflamatuvar durum söz konusudur.

Primer immün yetmezlik olup COVID-19 geçiren hastalar arasında MIS-C veya hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH) olanlar mevcuttur. İlk dönemlerde tanımlı olan bir antite olmaması nedeniyle COVID19 hastalığındaki oranı henüz bilinmemektedir. PİY'li hastalarda MIS-A'ya ilişkin bir rapor bulunmamaktadır. Özellikle, immün disregülasyonu olan hastalarda MIS-C daha sık olarak ortaya çıkmıştır. Artmış veya kronik inflamasyonla ilişkili XIAP eksikliği, Chediak-Higashi sendromu, SOCS1 eksikliği, kronik granüloamatöz hastalık olan olgularda MIS-C tanımlanmıştır. HÜTF hasta kohortunda immüdisregülasyon bozukluklarından biri olan LRBA eksikliği olan bir olgumuz da MIS-C nedeniyle tedavi edilmiştir.

Doğuştan İmmünite Kusuru olan Hastaların COVID-19 için Aşılınması

Hastaların ve özellikle hasta yakınlarının aşılması hayati önem taşımaktadır. Aşıların canlı aşı olmaması nedeniyle kliniklerde herhangi bir ciddi problem ile karşılaşılmamıştır. Hastaların aşılmasından önce özellikle mRNA aşıları ile ilişkili olarak özellikle immün disregülasyon bozukluğu olan hastalarda aşının hücre içinde inflamatuvar yanıtı tetikleme olasılığı üzerinde durulmuş, ancak kliniğimiz de dahil olmak üzere tanımlı hastalarda herhangi bir ciddi komplikasyon bildirilmemiş olması, aşılanmanın yapılmasının mortalite ve morbidite riski yüksek olan bu ajana karşı kısmi cevaba neden olsa bile önemli olduğunu desteklemiştir. Antikor eksikliği olan hastaların aşılanma sonrası normal oranda antikor oluşturmaları beklenmemektedir. İmmünglobulin tedavisi altındaki hastalar için; mevcut immünglobulinlerde anti-SARS-CoV-2 antikorunun mevcut olması aşılanma başarısını düşürebilme riski taşısa da aşılanma, aşıdan en büyük faydayı elde etmek üzere, immünglobulin tedavisi ile uygun aralıkla yapılmalıdır.

Sonuç olarak:

Primer immün yetmezlik hastalarının COVID19 seyri, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogeneğinde rol alan mekanizmaların ortaya konulmasında yardımcı olmuştur. Vaka serilerinde primer immün yetmezliklerin ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Kombine immün yetmezlikler, immün disregülasyon bozuklukları ve tip I interferon yanıtlarını bozan doğal immün sistem bozukluklarında, ağır hastalık ve ölüm oranları daha yüksektir. Tip I interferonların SARS-CoV-2'ye karşı konak savunmasında kritik bir rolü vardır. Tip I interferon yanıtlarının doğuştan gelen kusurları ve bu sitokinlere karşı otoantikorların bulunduğu hastalar, ağır COVID-19 için çok daha fazla risk taşımaktadır. Multisistem İnflamatuvar Sendrom ise inflamatuvar cevabın artışına neden olan primer immün yetmezliklere eşlik edebilen bir durumdur. Bu nedenle bu hastaların altta yatabilecek 'primer immün yetmezlikler' veya yeni adıyla 'doğuştan immünite kusurları' açısından değerlendirilmesi önemlidir. Doğuştan bağışıklık sistemi ile ilgili kusurlarda hastanın ve özellikle ailesinin aşılınması gereklidir. Antiinflamatuvar, immünosupresif, immünomodülatuar ajan kullanımı veya mevcut hastalıklarına bağlı sitopeni, antikor eksikliği ve anormal immün cevaba neden olan olan ikincil immün sistem hastalarında da immünolojik değerlendirme COVID-19 hastalığında yaklaşımın belirlenmesinde önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370:eabd4585.
2. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are common in the elderly and account for about 20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol* 2021; 6:eabl4340. Asano T, Boisson B, Onodi F, et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in 1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol* 2021; 6:eabl4348.
3. Cagdas D. Convalescent plasma and hyperimmune globulin therapy in COVID-19. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 Apr;17(4):309-316.
4. Çağdaş D. Living the SARS-CoV-2 pandemic in Turkey. *Nat Immunol.* 2021 Mar;22(3):260.
5. Esenboga S, Ocak M, Akarsu A, et al. COVID-19 in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2021. doi: 10.1007/s10875-021-01065-9. Bucciol G, Tangye SG, Meyts I. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: lessons learned. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Dec 1;33(6):648-656.
6. Meffre E, Iwasaki A. Interferon deficiency can lead to severe COVID. *Nature.* 2020 Nov;587(7834):374-376. doi: 10.1038/d41586-020-03070-1.
7. Meyts I, Bucciol G, Quinti I, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147:520–531.
8. Milito C, Lougaris V, Giardino G, et al. Clinical outcome, incidence, and SARS-CoV-2 infection-fatality rates in Italian patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:2904–2906.e2.
9. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, et al. SARS-CoV-2–related MIS-C: a key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med* 2021; 18:e20210446.
10. Zhang Q, Bastard P, Bolze A, et al. Life-threatening COVID-19: defective interferons unleash excessive inflammation. *Med (New York, NY)* 2020; 1:14–20.
11. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370:eabd4570.

COVID-19 VE ÇOCUK NÖROLOJİ

Dr. Ceren GÜNBEY*, Dr. İbrahim Halil ÖNCEL*

Dr. Dilek YALNIZOĞLU**

Aralık 2019'da Çin'de başlayan COVID-19 salgını, tüm dünyaya yayılmış, pandemi bütün şiddetiyle 2021 yılında da devam etmektedir. Kısa sürede global bir sorun haline gelen pandemi sürecinde bilim insanları hastaları tedavi etmenin yanında hastalığın patogenezi, seyrini ve komplikasyonlarını anlamak için yoğun çaba harcamışlardır. Salgının en başında hastalığın sadece solunum sistemi üzerine etkisi biliniyor ve bu alanda çalışmalar yapıyor, günümüzde COVID-19'un pek çok organ sistemi üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Bu sistemlerden biri de santral ve periferik sinir sistemidir.

Mekanizma

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve nörolojik tutulum birlikteliği ile ilgili klinik bilgi birikimi arttıkça, COVID-19'un sinir sistemi üzerine etkisini araştıran çalışmalar hız kazanmıştır. Ağır hastalığı olan erişkinlerin serumunda, intra-aksonal yapısal bir protein olan ve nöronal hasar durumlarında artış gösteren nörofilament hafif zincirin (NfL) ve astrositlerde aktivasyon/hasar durumunda artan glial fibriler asidik proteinin (GFAP) düzeyi incelenmiş, COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti arttıkça bu biyobelirteçlerin konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir. Ameres ve arkadaşları hafif şiddette hastalığı ve başağrısı/anosmi gibi hafif nörolojik semptomu olan erişkinlerde de nöro-aksonal bütünlüğün etkilendiğini vurgulamış ve hastalık şiddetinden bağımsız olarak SARS-CoV-2'nin nöronal hasara yol açabileceği yönünde veriler sunmuşlardır. Bu konuda çocukluk yaş grubunda çok sayıda COVID-19 hastasını kapsayan tek çalışma vardır ve serum NfL'e düzeylerinde artış saptanmamıştır.

* Öğretim Görevlisi Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Nörolojik tutulumu yol açan mekanizmalar hakkında pek çok hipotez vardır. İmmün sistemin tetiklenmesi ve sistemik kontrolsüz sitokin salınımı, doğal ve edinilmiş immün yanıtı ikincil para/post-enfeksiyöz nöroinflamasyon, nöro-vasküler endotelial disfonksiyon ve endotelit, kan-beyin bariyerinde bozulma, prokoagülan sistemin artarak düzenlenmesi (“*upregulation*”), virüsün olfaktor mukozadan retrograd ilerlemesi hatta virüsün olası direkt nöropatik invazyonu gibi mekanizmaların nörolojik bulguların patogenezinde birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca ciddi hipoksi, hipotansiyon gibi sistemik sorunlar, tedavide kullanılan ilaçlar da ikincil etkileri ile nörolojik bulgulara yol açabilir. Pandemi ilerledikçe ve klinik çalışmalar sonuç verdikçe immünomodülatör tedavilerin etkin olduğunun görülmesi, hastalığa bağlı morbiditenin, virüsün kendisinden çok yarattığı sitokin fırtınasına bağlı olduğuna işaret etmiştir.

Bu olası mekanizmalar/hipotezler arasında en tartışmalı olanı SARS-CoV-2’nin direkt nöronal invazyon yapıp yapmadığıdır. Otopsi materyallerini inceleyen üç büyük çalışmadaki immünohistokimya ve RNA incelemelerinde virüsün direkt invazyonunu destekleyecek kesin kanıt gösterilememiştir. Hasta serilerinde beyin omurilik sıvısında (BOS) SARS-CoV-2 gösterilme oranı çok düşüktür. Buna karşın, Meinhardt ve arkadaşları 33 erişkin hastanın postmortem incelemesinde nazofarinks ve beyin dokusundaki sonuçları ile SARS-CoV-2’nin bir nörotrop virüs olabileceğine dair kanıtlar ortaya koymuşlardır.

Hasta serilerinde ve olgu sunumlarında tat ve koku almada bozulma, baş ağrısı, baş dönmesi kranial sinir tutulumu, opsoklonus, psödötumor cerebri, miyalji gibi hafif klinik bulgulardan, ensefalopati, menenjit/meningoensfalit, febril/afebril nöbet, status epileptikus, rabdomiyoliz, kritik hastalık nöropatisi/miyopatisi, serebrovasküler olay (SVO), serebral ödem, demiyelinizan hastalık ve Guillain-Barré sendromu gibi ciddi klinik tablolara kadar geniş bir yelpazede nörolojik tutulum bildirilmiştir.

COVID-19 geçiren çocuklarda, erişkinlere göre çok daha az oranda nörolojik bulgu görülmektedir. Çocuklarda yaş, cinsiyet, altta yatan bir sistemik/nörolojik hastalığın olup olmadığı gibi faktörlerin tanı anında veya daha sonraki izlemde, nörolojik bulguya yol açma oranını arttırdığı düşünülmektedir, ayrıca sistemik enflamasyonun şiddeti çok önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. COVID-19 ile ilişkili nörolojik durumlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. COVID-19 ile ilişkili olabilecek nörolojik bulgular

Santral Sinir Sistemi	Periferik Sinir Sistemi
Baş ağrısı	Tat/koku kaybı
Baş dönmesi	Miyalji
Serebrovasküler olay	Guillain-Barré sendromu ve varyantları
Ensefalopati/deliryum	Akut transvers miyelit
Afebril nöbet	Rabdomiyoliz
Febril nöbet	Kritik hastalık nöromiyopatisi
Kraniyal sinir felci	Brakial pleksopati
Menenjit/ensefalit	
Akut dissemine ensefalomiyelit	
Akut nekrotizan hemorajik ensefalopati	
Demyelinizan atak	
Psödötümör serebri	

COVID-19 vakalarında en sık görülen nörolojik bulguların başında anozmi/hipozmi ve disgözi/agözi yer alır, görülme oranlarının %90'lara ulaştığı çalışmalar vardır. Koku ve tat bozuklukları, hastaların ilk ve tek bulgusu olabilir ya da COVID-19'un erken safhalarında ortaya çıkabilir. Hastaların bir kısmında ilk haftalarda fonksiyonlarda düzelme izlenirken, bir grup hastada uzun süreli devam edebilir. Koku alma ve tat bozukluklarının patogenezi net ortaya konamamıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) proteinlerinin, SARS-CoV-2'nin hücre içine girişinde fonksiyonel reseptör olarak rol oynadığı bilinmektedir. Olfaktor mukozada, ACE2'nin nöronal hücrelerde değil, nöronal olmayan destek hücreler tarafından eksprese edildiği düşünülmektedir. Bu nedenle virüsün başka reseptörlerle veya mukozal-nöronal transferle, olfaktor tutuluma yol açtığı düşünülmektedir.

Çocuklarda tat/koku kaybı, erişkinlere göre daha az bildirilmiştir; bunun sebebi semptomların çocuklarda iyi sorgulanmamasına, küçük çocukların kendini iyi ifade edememesine veya ACE2 reseptör immatüritesine bağlı olabilir. Diğer sık görülen bir bulgu baş ağrısıdır. Baş ağrısı viral hastalıklarda sık görülen bir semptomdur. Pandeminin başlangıcında, baş ağrıları çalışmaların

odak noktasında değildi ve sık bildirilmemişti. Pandemi ilerledikçe, erişkin hasta serilerinde %70'lere varan yüksek oranda bildirilmeye başlandı. Hastalığın akut aşaması geçtikten sonra da hastaların bir kısmında, baş ağrısı devam etmektedir. Çocuklarla ilgili veri sınırlıdır, pediatrik hastalarda daha az oranlarda baş ağrısı bildirilmiştir.

COVID-19 ve ciddi nörolojik bulgular

Pandeminin başında COVID-19 ve eşlik eden nörolojik bulgular ile ilgili vaka sunumları ve kısıtlı sayıda erişkin hastayı içeren olgu serileri yayınlanmaktaydı. Pandemi ilerledikçe hasta sayısının artmasıyla, ulusal ve uluslararası çok merkezli çalışmaların yayınlanması ile bu konudaki bilgi birikimi artmıştır; nörolojik tutulumla, özellikle ciddi nörolojik sorunlarla ilgili bulgular daha net ortaya konmuştur. Bununla birlikte, çocuklarda COVID-19'un nörolojik bulgularıyla ilgili çalışmalar hala kısıtlıdır.

Serebrovasküler olay (SVO)

Pandemide akciğer tutulumu ve buna bağlı akut solunum sıkıntısı sendromu, hastalığa bağlı ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır; ancak SVO da dikkat edilmesi gereken ölüm nedenleri arasındadır. Erişkin hastalarda COVID-19 ve SVO ilişkisi kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır; genel kanı COVID-19'un SVO riskini artırdığı yönündedir.

Patofizyolojik olarak iki ana mekanizma suçlanmaktadır: koagülopati ve endoteliyopati. COVID-19'da neredeyse tüm sistem tutulumlarında önemli bir rol oynayan inflamasyonun hiperkoagübiliteye ve trombotik anjiyopatiye yol açtığı düşünülmektedir. Yaygın endotelial inflamasyon ve hasar, kompleman aktivasyonu, trombin üretimi, trombosit ve lökosit birikimi sonucunda, doğuştan/edinilmiş immün sistemi ilgilendiren birçok kaskadın aktive olmasıyla makrovasküler ve mikrovasküler tromboz oluşur. Böylece makrovasküler düzeyde arteriyel ve venöz sistemde trombozlar görülür; mikrovasküler trombozlar ise organ yetmezliklerine, derin ven trombozuna ve pulmoner emboliye yol açabilir. Erişkin hastaları içeren serilerde SVO oranı %0,7-4,6 arasında değişmektedir. Genelde bu oran %1-2 civarındadır. COVID-19 ve SVO vakaları, COVID-19 öyküsü olmayan SVO hastalarıyla karşılaştırıldığında, mortalitenin COVID-19 hastalarında daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Pediyatrik çalışmalara bakıldığında SVO'nun, COVID-19'un sık bir komplikasyonu olmadığı düşünölmektedir. Multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) tablosundaki ocuklarda SVO riski artabilir; ayrıca akut dönemden sonraki izlemde SVO gelişen pediatrik vakalar da bildirilmiştir.

Nöbet

Nöbet; beyindeki nöronların anormal, aşırı ve eş zamanlı uyarılmasına bağlı olarak geçici belirti ve/veya bulguların ortaya çıkmasıdır. ocuk yaş grubu COVID-19 vakalarında hastaneye başvuru veya takipte, febril/afebril nöbetlerin, hatta fokal/jeneralize status epileptikusun göröldüğü bildirilmiştir. Menenjit/ensefalit, hipoksi, çoklu organ yetmezliği, metabolik dengesizlikler ve kullanılan ilaçlar semptomatik nöbetlere sebep olabilir. Benzer tetikleyiciler, bilinen epilepsisi olan COVID-19 hastalarında da nöbetlerde alevlenmeye neden olabilir.

Pediyatrik serilerde afebril nöbetler ve diğer viral enfeksiyonlara benzer şekilde, febril nöbetler ve status epileptikus bildirilmiştir. Mart 2021'de yayınlanan bir çalışma bu konudaki farklı ve önemli bir başka bir noktaya işaret etmiştir. Sürekli elektroensefalogram (EEG) monitorizasyonu ile takip edilen hastalarda önemli oranda elektrografik nöbet ve nonkonvulsif status epileptikusun (NKSE) göröldüğü, bu hastalarda mortalite riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu bulgular, yoğun bakım ihtiyacına neden olan diğer hastalıklar gibi, kritik COVID-19 hastalarında da klinik bulgu vermeyen elektrografik nöbetlerin izlenmesi için EEG monitorizasyonun gündeme gelmesi gerektiği düşündürmektedir.

Guillain-Barré sendromu ve varyantları

Guillain-Barré Sendromu (GBS) asendan güçsüzlük ve/veya duyu kusuru, refleks kaybı veya reflekslerde azalma ile karakterize akut inflamatuvar bir polinöropatidir. Elektrofizyolojik olarak akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikölonöropati (AIDP), akut motor aksonal nöropati (AMAN), akut motor sensoryel aksonal nöropati (AMSAN) olmak üzere üç alt tipe ayrılır; klasik ve sık görölen alt tipi AIDP'dir. Ayrıca Miller-Fisher sendromu, kraniyal polinörit gibi daha seyrek görölen varyantları vardır. İmmün sistemin tetiklenmesi sonucu periferik sinirlerde ve sinir köklerinde kompleman aktivasyonu, makrofaj

infiltrasyonu ve ödem görülür. Hastaların önemli bir kısmında klinik bulguların ortaya çıkmasından birkaç hafta önce enfeksiyon öyküsü vardır, enfeksiyonlar bu immünolojik yolakları tetikler. Yakın zamanda Zika virüs epidemisi sırasında GBS insidansının ilgili ülkelerde arttığı vurgulanmıştır. COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren vaka sunumlarında ve geniş hasta serilerinde ciddi bir nörolojik komplikasyon olarak klasik GBS, GBS'nin diğer seyrek alt tipleri ve GBS varyantları bildirilmiştir. İnsan ısı şok proteini (Human Heat Shock Protein) ile SARS CoV-2'nin antijenik epitopları arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle, virüse karşı ortaya çıkan immün yanıtın insan proteinleri ile çapraz reaksiyona girdiği ve GBS'ye yol açtığına dair veriler sunan çalışmalar vardır. COVID-19 vakalarında yaklaşık GBS prevalansı 15/100.000 olarak bildirilmiştir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, Keddie ve arkadaşları COVID-19 öncesi epidemiyolojik veriler ile ülke genelindeki COVID-19 kohortlarını karşılaştırmış, COVID-19 enfeksiyonu ile GBS arasında nedensel bir ilişkiyi destekleyecek bir vaka artışının olmadığını; hatta önceki yıllara göre GBS sayısının daha az olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı grup, COVID-19 önlemlerinin GBS ile ilişkili diğer enfeksiyonların yayılmasını azalttığını ve genel olarak önleyici olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Pediyatrik hastaları inceleyen serilere bakıldığında da COVID-19 ve GBS birlikteliği dikkat çekmektedir. LaRovere ve arkadaşları hastanede izledikleri 1695 pediyatrik COVID-19 hastasının dördünde GBS bildirmiştir.

Akut dissemine ensefalomyelit

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), ensefalopati başta olmak üzere akut başlangıçlı polifokal nörolojik semptomlar ve tipik beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulgularının eşlik ettiği immün aracılı, çocukluk çağının en sık demiyelinizan hastalığıdır; çocukluk çağında, erişkinlere göre sık görülür. Hastaların önemli bir kısmında ataktan bir süre önce enfeksiyon veya aşı öyküsü vardır; bu durumların immün sistemi tetikleyerek miyelin hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Daha önce H1N1 pandemisi sırasında ADEM sıklığında artış bildiren seriler vardır. Erişkin serilerde pandemi sürecinin başından itibaren COVID-19 ve ADEM birlikteliği bildirilmiştir. Vaka serilerinde klasik ADEM dışında ADEM'in daha ciddi seyirli hemorajik ve hemorajik/nekrozitan tiplerinin de görüldüğü vurgulanmış, hatta bazı serilerde klasik tipten daha sık olduğu bildirilmiştir. COVID-19 pandemisi sırasında

çocuklarda ADEM sıklığında artışa dair bir eğilim bildirilmemiştir, hatta bazı geniş pediatrik serilerde ADEM görülmemiştir. Bazı yazarlar tarafından bu durum, erişkinlerde yoğun inflamasyonla seyreden ağır hastalığın daha sık olmasına bağlanmıştır. Az sayıda pediatrik vaka sunumlarında bildirilen en küçük hasta 17 aylıktır. Pediatrik serilerde ADEM kriterlerini karşılamayan fakat radyolojik olarak ADEM benzeri bulguların sık görüldüğünü vurgulayan çalışmalar da vardır.

Akut transvers miyelit

Akut transvers miyelit; spinal kordun fokal inflamasyonu sonucu ortaya çıkan, ani başlayan ve hızla ilerleyen güç ve refleks kaybı, duysal ve otonomik etkilenme ile karakterize bir klinik durumdur, her yaş grubunda seyrek görülür.

COVID-19 pandemisi sırasında da az sayıda erişkin ve çocuk hastada bu tablo bildirilmiştir. Hastaların bir kısmında akut COVID-19 sırasında, bir kısmında ise post-enfeksiyöz dönemde, spinal kordun etkilenen seviyesine göre paraparezi/parapleji veya kuadriparezi/kuadripleji bildirilmiştir. COVID-19'da tutulum olarak, longitudinal transvers miyelit daha sık görülür. Transvers myelitin izole görülebileceği gibi ADEM, nöromiyelitis optika gibi hastalıkların bir parçası olarak da ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır.

Multipl skleroz

Multipl skleroz (MS), güçsüzlük, duyu kaybı, görmede bulanıklık, ataksi, mesane disfonksiyonu gibi farklı nörolojik bulgu ve belirtileri içeren, ataklarla seyreden, tipik beyin MRG bulgularının eşlik ettiği, santral sinir sisteminin inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. Multipl skleroz genç ve orta yaş erişkinlerde engelliliğin en önemli nedenlerinden biridir, çocukluk çağında MS seyrek. Tüm MS'lerin %5'inden azı 16 yaşından önce başlar. Enfeksiyonların, özellikle viral ajanların nörolojik otoimmüniteyi tetikleyebileceği bilinmektedir, ancak mevcut veriler COVID-19 ile MS tanısı arasında kuvvetli bir nedensel ilişkiye işaret etmemektedir. Bununla birlikte, pandemi süresince, hastalığın aktif döneminde veya post-enfeksiyöz dönemde ilk MS atağıyla gelen erişkin hastalar bildirilmiştir. Çocuklarda olgu sunumu bildirilmemiş, bir pediatrik seride 14 yaşında bir hastada kuvvetle MS düşünülmüş, ayırıcı tanıda ensefalit de tartışılmıştır.

Ensefalopati ve menenjit/ensefalit

Ensefalopati, bilinç ve/veya davranışlarda ortaya çıkan, ani ve patolojik değişiklikleri tanımlar. Ensefalopatideki bilinç değişikliği uykuya meyilden, deliryuma hatta komaya varan şiddette olabilir. Birincil nörolojik hastalıklar veya sistemik sorunlar ensefalopatiye yol açabilir. COVID-19’da immün sistemdeki disregülasyon, sitokin fırtınası gibi sistemik; serebral mikrovasküler dolaşımda bozulma gibi yerel pek çok mekanizmanın ensefalopatiye yol açabileceği düşünülmektedir. Ayrıca COVID-19 süresince özellikle yoğun bakımda izlenen hastalarda, hipoksi, hipotansiyon, metabolik dengesizlik ve santral sinir sistemi depresanı ilaçlarının kullanımı gibi nedenlerle de ensefalopati görülebilir.

COVID-19’da, özellikle sistemik inflamasyon şiddetlendikçe, solunum sistemi ve diğer organların tutulumu ağırlaştıkça ensefalopati görülme sıklığı artmaktadır; orta-ağır seyirli hastalığı olan erişkin hastalarda yüksek oranlarda görülmüştür. Ensefalopati, hastanede kalış süresini, morbidite ve mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri’nde 1695 çocuğu inceleyen çok merkezli güncel bir çalışmada, ağır ensefalopati oranı %0,9 olarak bildirilmiştir.

COVID-19’lu hastalarda menenjit/meningoensefalit görülme oranları düşüktür. Birçok çalışmada BOS’ta SARS-CoV-2 bakılmadığı vurgulanmaktadır; bakılan serilerde pozitiflik oranı çok düşüktür, birkaç vaka sunumunda pozitiflik bildirilmiştir. Bu çalışmalardaki düşük pozitiflik oranının, BOS inceleme-sindeki teknik yetersizlik ve zamanlamaya bağlı olabileceği gibi koronavirüsün direkt nörotrop bir virüs olmamasına da bağlı olabileceği tartışılmaktadır.

COVID-19’un Uzun Dönem Nörolojik Etkileri

2003 ve 2012’deki koronavirüs salgınlarında, enfeksiyon sırasında başlayıp iyileşme sonrası devam eden veya daha sonra uzun dönemde ortaya çıkan, kalıcı şikayetler bildirilmiştir. Benzer sorunlar güncel pandemide de görülmektedir. Özellikle ağır COVID-19 kliniği izlenen hastalarda, diğer kritik hastalıklarda olduğu gibi, kalıcı sekel görülebilir. Bu hastalara taburculuk sonrası hedefe yönelik rehabilitasyon programları önerilmeli ve multidisipliner yaklaşılmalıdır. Erişkin hastaların COVID sonrası uzun dönem seyrini inceleyen

çalışma sayısı azdır. Bu çalışmalar, COVID-19 sonrası taburcu olabilen hastaların büyük kısmında bilişsel sorunların ve duygu durum sorunlarının görüldüğünü vurgulamıştır. COVID-19 ve nöbet birlikteliği sık görülmektedir, ancak COVID-19'un ya da COVID-19'un seyrinde ortaya çıkan komplikasyonların uzun dönemde epilepsi riskini arttırıp arttırmadığı henüz net değildir. Genel olarak ensefalit, SVO ve hipoksik/metabolik etkilenme, çocuklarda uzun dönemde epilepsiye neden olabilir. Ciddi seyirli COVID-19 hastalarında ileride epilepsi görülme riskinin daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.

Son aylarda COVID-19 sonrası uzun dönemde izlenen sistemik, nörolojik ve psikiyatrik çeşitli problemler bildirilmiştir. Ağır klinik seyir göstermeyen, hatta hastaneye yatırılmayan hastalarda da görülen, COVID-19 sonrası ortaya çıkan veya enfeksiyon sırasında başlayıp devam eden, haftalar boyu süren yorgunluk, saç dökülmesi, çarpıntı, baş ağrısı, tat/koku almada bozukluk, unutkanlık ve uyku bozukluğu gibi pek çok sorunun görüldüğü tablo post-akut COVID sendromu olarak adlandırılmıştır. Mart 2021'de Dünya Sağlık Örgütü resmi sitesinde, bu duruma “kronik COVID sendromu”, “*long COVID*”, “*long haul COVID*” (uzun vadeli/erimli COVID) gibi isimler verildiği, uluslararası net bir tanımlamanın olmadığını belirtilmiştir.

Nörolojik ve psikiyatrik sorunlara daha yakından bakıldığında baş ağrısı, miyalji, tat/koku kaybı, zihin bulanıklığı (“*brain fog*”), dikkat ve hafızada etkilenme; anksiyete, depresyon, uyku bozukluğu ve post-travmatik stres bozukluğu gibi problemlerin sık görüldüğü göze çarpmaktadır. İmmün disregülasyon, santral sinir sistemindeki mikrovasküler trombozlar, tedavi sırasında kullanılan çeşitli ilaçların iyatrojenik etkisi ve hastalık sürecinin psikolojik yükü, post-akut COVID-19 sendromunda görülen nöropsikiyatrik sorunlara neden olabilir. Çocuklarda bu konu hakkında çalışmalara ihtiyaç vardır; ilk sonuçlar çocukların bir kısmında post-akut COVID sendromu ile ilişkili nörolojik sorunların görülebileceği yönündedir.

Nörolojik Hastalığı Olan Çocuklarda COVID-19

COVID-19'un nörolojik tutulumlarının yanında önemli diğer bir konu da kronik nörolojik hastalığı olan hastalarda pandeminin ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etkileridir. Fatal veya ağır seyirli COVID-19 tablosu izlenen çocukların değerlendirildiği bir çalışmada vakaların büyük çoğunluğunda komorbid

hastalıkların olduğu ve nörolojik komorbiditelerin bunların başında geldiği bildirilmiştir. COVID-19'un çocuklarda erişkinlere göre daha hafif seyrettiği bilinse de bu durum kronik nörolojik hastalığı olan çocukların bu genellemeden ayrı tutulması gerektiğini göstermektedir.

Multipl skleroz hastalarının enfeksiyonlara yatkınlığının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinse de bugüne kadar MS'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlık oluşturduğuna dair tutarlı sonuçlar gösterilmemiştir. Santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklarının tedavisinde kullanılan immünmodülatör ve immün baskılayıcı ilaçların SARS-CoV-2'ye karşı viral savunma mekanizmaları ve ağır seyirli hastalarda gözlenen aşırı immün yanıt üzerine olası etkileri, bu hasta grubunu ilgilendiren diğer bir sorundur. Multipl skleroz tedavisinde kullanılan hastalık modifiye edici (HME) ilaçlar sistemik enfeksiyon riski açısından üç kategoride sınıflanmıştır. Buna göre interferon-beta ve glatimer asetat risksiz grupta, dimetil fumarat, teriflunamid, natalizumab orta riskli grupta, fingolimod, kladribin ve rituksimab, okrelizumab gibi anti-CD20 monoklonal antikorları ise yüksek riskli grupta yer almaktadır. Ancak COVID-19 hastalığı açısından değerlendirildiğinde HME ilaçların bugüne kadar hastalığı ağır geçirme riski veya mortalite üzerine doğrudan etkisi olduğunu gösteren çalışma yoktur. Çocukluk çağı başlangıçlı MS'lerde COVID-19 seyri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yayınlanan bir vaka serisinden glatimer asetat, rituksimab veya natalizumab tedavileri alan çocukluk yaş grubundaki dokuz MS hastasının bu ilaçlarla ilgili olarak COVID-19'u daha ağır geçirdiğine dair izlenim oluşmadığı bildirilmiştir. Prednizolon, takrolimus, mikofenolat mofetil gibi immün baskılayıcı tedaviler alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, bu tedavileri almayan hastalara göre hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon ve mortalite açısından fark olmadığı görülmüştür.

Kalıtsal nöromusküler hastalıkların ağır seyirli solunum yolu enfeksiyonları açısından risk oluşturduğu bilinse de bugüne kadar bu hastalarda COVID-19'un daha ağır seyrettiğine dair net bir kanıt yoktur. Nöromusküler hastalıkları olanlarda ağır seyirli COVID-19 açısından asıl belirleyicilerin hastalığın kendisinden ziyade, kalp ve solunum fonksiyonları, bulbar tutulum ve eşlik eden başka sağlık sorunlarının varlığı olduğu anlaşılmıştır. Dünya Kas Derneği (*World Muscle Society*) kronik olarak kortikosteroid veya di-

ğer immün baskılayıcı ilaç tedavileri kullanan hastaların pandemi süresince bu tedavilerine devam etmelerini önermiştir. Miyastenili hastalarda ise COVID-19'a bağlı miyasteni kliniğinde kötüleşme veya miyastenik kriz sıklığı %40, COVID-19'a bağlı ölüm oranı ise %24 olarak bulunmuştur.

Epilepsi hastalarında COVID-19'a bağlı aşırı inflamatuvar yanıtın nöbeti tetikleyebileceği bilinmektedir. Özellikle epilepsisi ateşli nöbetlerle başlayan Dravet sendromlu hastalarda bu risk daha belirgindir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (*International League Against Epilepsy*, ILAE) Dravet sendromu, steroid tedavisi alan hastalar, everolimus ve diğer immün terapileri kullanan hastalar ve komorbid hastalığı olan epilepsi hastalarının COVID-19 komplikasyonları için yüksek riskli olduğunu bildirmiştir. Amerikan Çocuk Nörolojisi Derneği (*Child Neurology Society*, CNS) infantil spazmlı hastalar için pandemi sürecinde acil öneriler bildirisi yayımlamış, infantil spazmda birinci basamak tedavi olan steroid tedavisi verileceği zaman ucuz olması ve oral yoldan kullanılabilmesi nedeniyle prednizolon tercih edilmesi önerilmiştir.

Kesitsel-gözlemsel bir çalışmada aktif epilepsisi olan hastalarda COVID-19 insidansının topluma göre daha yüksek olduğu ve COVID-19 nedeniyle hastanede yatan epilepsi hastalarında ölüm oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Çocuklarda COVID-19 hastalığının akut döneminde veya sonrasında farklı nörolojik semptom ve bulgular izlenmektedir; nörolojik tutulum tat/koku kaybı, baş ağrısı gibi hafif, nöbet, SVO, GBS gibi ağır klinik seyir gösterebilir. Pandemi döneminde, sistemik tutulumu olan/olmayan COVID vakalarında, altta yatan nedeni net ortaya konamayan nörolojik semptomlarla başvuran çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır. İmmün disregülasyon, sitokin fırtınası, endotelial disfonksiyon, makro ve mikro dolaşımda bozulma, koagülasyon bozuklukları, olası doğrudan nöronal invazyon, nörolojik tutulumu neden olan patolojik mekanizmalar olarak öne sürülmektedir. Kronik nörolojik hastalığı olan hastalar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kısa ve uzun dönem etkileri açısından takip edilmelidir. Post-akut COVID sendromu açısından çocuklar risk altında olabilir; nörolojik ve bilişsel sonuçları değerlendirmek için yakın nörogelişimsel takip gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Ameres, M., Brandstetter, S., Toncheva, A. A., Kabesch, M., Leppert, D., Kuhle, J., & Wellmann, S. (2020). Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *J Neurol*, 267(12), 3476-3478. doi:10.1007/s00415-020-10050-y
2. Andersen, K. M., Mehta, H. B., Palamuttam, N., et al. (2021). Association Between Chronic Use of Immunosuppressive Drugs and Clinical Outcomes From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalization: A Retrospective Cohort Study in a Large US Health System. *Clin Infect Dis*. doi:10.1093/cid/ciaa1488
3. Bansal, P., Fory, E. K., Malik, S., & Memon, A. B. (2020). Clinical Course of a Patient with Radiographically Described Acute Necrotizing Encephalopathy. *Radiology*, 297(2), E278-e280. doi:10.1148/radiol.2020203132
4. Beslow, L. A., Linds, A. B., et al. International Pediatric Stroke Study, G. (2021). Pediatric Ischemic Stroke: An Infrequent Complication of SARS-CoV-2. *Ann Neurol*, 89(4), 657-665. doi:10.1002/ana.25991
5. Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, et al. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*, 6(31). doi:10.1126/sciadv.abc5801
6. De Miranda Henriques-Souza, A. M., de Melo, A. C. M. G., de Aguiar Coelho Silva Madeiro, B., Freitas, L. F., Sampaio Rocha-Filho, P. A., & Gonçalves, F. G. (2021). Acute disseminated encephalomyelitis in a COVID-19 pediatric patient. *Neuroradiology*, 63(1), 141-145. doi:10.1007/s00234-020-02571-0
7. Fumery, T., Baudar, C., Osseman, M., & London, F. (2021). Longitudinally extensive transverse myelitis following acute COVID-19 infection. *Mult Scler Relat Disord*, 48, 102723. doi:10.1016/j.msard.2020.102723
8. Geis, T., Brandstetter, S., Toncheva, A. A., Laub, O., Leipold, G., Wagner, R., et al. (2021). Serum neurofilament light chain (sNfL) values in a large cross-sectional population of children with asymptomatic to moderate COVID-19. *J Neurol*, 1-6. doi:10.1007/s00415-021-10554-1
9. Grinspan, Z. M., Mytinger, J. R., et al. (2020). Management of Infantile Spasms During the COVID-19 Pandemic. *J Child Neurol*, 35(12), 828-834. doi:10.1177/0883073820933739
10. Guidon, A. C., & Amato, A. A. (2020). COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*, 94(22), 959-969. doi:10.1212/WNL.0000000000009566
11. Kaur, H., Mason, J. A., Bajracharya, et al. (2020). Transverse Myelitis in a Child With COVID-19. *Pediatr Neurol*, 112, 5-6. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.017
12. Keddie, S., Pakpoor, J., Mousele, C., et al. (2020). Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain*, 144(2), 682-693. doi:10.1093/brain/awaa433

13. Kirschenbaum, D., Imbach, L. L., et al. (2021). Intracerebral endotheliitis and microbleeds are neuropathological features of COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 47(3), 454-459. doi:10.1111/nan.12677
14. LaRovere, K. L., Riggs, B. J., Poussaint, et al. (2021). Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol*. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0504
15. Lee, M. H., Perl, D. P., Nair, et al. (2021). Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(5), 481-483. doi:10.1056/NEJMc2033369
16. Lin, L., Al-Faraj, A., Ayub, N., et al. (2021). Electroencephalographic Abnormalities are Common in COVID-19 and are Associated with Outcomes. *Ann Neurol*, 89(5), 872-883. doi:10.1002/ana.26060
17. Lindan, C. E., Mankad, K. Ram, et al. (2021). Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. *Lancet Child Adolesc Health*, 5(3), 167-177. doi:10.1016/S2352-4642(20)30362-X
18. Mahase, E. (2020). China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. *BMJ*, 368, m408. doi:10.1136/bmj.m408
19. Matschke, J., Lutgehetmann, M., Hagel, C., et al. (2020). Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*, 19(11), 919-929. doi:10.1016/S1474-4422(20)30308-2
20. McLendon, L. A., Rao, C. K., Da Hora, C. C., Islamovic, F., & Galan, F. N. (2021). Post-COVID-19 Acute Disseminated Encephalomyelitis in a 17-month-old. *Pediatrics*. doi:10.1542/peds.2020-049678
21. Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., et al. (2021). Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*, 24(2), 168-175. doi:10.1038/s41593-020-00758-5
22. Muppidi, S., Guptill, J. T., Jacob, S., et al. (2020). COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). *Lancet Neurol*, 19(12), 970-971. doi:10.1016/S1474-4422(20)30413-0
23. Najjar, S., Najjar, A., Chong, D. J., et al. (2020). Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*, 17(1), 231. doi:10.1186/s12974-020-01896-0
24. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., et al. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*, 27(4), 601-615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z
25. Nikbakht, F., Mohammadkhanizadeh, A., & Mohammadi, E. (2020). How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord*, 46, 102535. doi:10.1016/j.msard.2020.102535
26. Oualha, M., Bendavid, M., Berteloot, L., et al. (2020). Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr*, 27(5), 235-238. doi:10.1016/j.arcped.2020.05.010

27. Palaodimou, L., Stefanou, M. I., Katsanos, et al. (2021). Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. doi:10.1111/ene.14860
28. Parrotta, E., Kister, I., Charvet, L., et al. (2020). COVID-19 outcomes in MS: Observational study of early experience from NYU Multiple Sclerosis Comprehensive Care Center. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 7(5). doi:10.1212/NXI.0000000000000835
29. Paterson, R. W., Brown, R. L., Benjamin, et al. (2020). The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*, 143(10), 3104-3120. doi:10.1093/brain/awaa240
30. Persson, R., Lee, S., Ulcickas Yood, et al. (2020). Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: A multi-database study. *Mult Scler Relat Disord*, 41, 101982. doi:10.1016/j.msard.2020.101982
31. Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., & Griffith, B. (2020). COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*, 296(2), E119-e120. doi:10.1148/radiol.2020201187
32. Qureshi, A. I., Baskett, W. I., Huang, et al. (2021). Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke*, 52(3), 905-912. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031786
33. Requena, M., Olive-Gadea, M., Muchada, et al. (2020). COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29(11), 105225. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105225
34. Sandoval, F., Julio, K., Mendez, G., et al. (2021). Neurologic Features Associated With SARS-CoV-2 Infection in Children: A Case Series Report. *J Child Neurol*, 883073821989164. doi:10.1177/0883073821989164
35. Sashindranath, M., & Nandurkar, H. H. (2021). Endothelial Dysfunction in the Brain: Setting the Stage for Stroke and Other Cerebrovascular Complications of COVID-19. *Stroke*, 52(5), 1895-1904. doi:10.1161/strokeaha.120.032711
36. Shulman, J. G., Ford, T., & Cervantes-Arslanian, A. M. (2021). Neurologic Emergencies during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Neurologic clinics*, 39(2), 671-687. doi:10.1016/j.ncl.2021.02.007
37. Solomon, I. H., Normandin, E., Bhattacharyya, et al. (2020). Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*, 383(10), 989-992. doi:10.1056/NEJMc2019373
38. Tan, L., Lin, Z. C., Ray, J., et al. (2020). Neurological implications of COVID-19: a review of the science and clinical guidance. *BMJ Neurol Open*, 2(2), e000101. doi:10.1136/bmjno-2020-000101
39. Vollono, C., Rollo, E., Romozzi, M., Frisullo, G., Servidei, S., Borghetti, A., & Calabresi, P. (2020). Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. *Seizure*, 78, 109-112. doi:10.1016/j.seizure.2020.04.009

ÇOCUKLARDA COVID-19 İLE İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARI

Dr. Tuğba TAŞTEMEL ÖZTÜRK*, Dr. Fatih ÖZALTIN**

Koronavirüs ailesinden SARS-CoV-2'nin neden olduğu, ilk kez 2019 yılında ortaya çıktığı için COVID-19 ('*CO*rona '*VI*rus '*D*isease') kısaltması ile anılan hastalık, ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve ardından küresel bir pandemiye dönüşmüştür. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre Nisan 2021 itibarıyla tüm dünyada 131 milyonu aşan doğrulanmış vaka saptanmış ve üç milyona yakın ölüm gerçekleşmiştir. Virüs öncelikle akciğerleri hedef alsa da sıklıkla diğer organ sistemlerini de etkilemektedir. Erişkin COVID-19 hastalarıyla yapılan çalışmalarda sıklıkla etkilenen organlardan birinin de böbrekler olduğu bildirilmiştir. Hastanede tedavi görmekte olan erişkin COVID-19 hastalarında %5-57 sıklıkla akut böbrek hasarı gelişmektedir, yoğun bakım ünitelerinde bu oran %76'ya kadar çıkmaktadır. COVID-19 hastalarında gelişen akut böbrek hasarının mortalite ile ilişkisi, erişkin hastalar ile yapılan birçok çalışmada gösterilmiş ve akut böbrek hasarı gelişiminin mortaliteyi 5-11 kat arttırdığı bildirilmiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan 171 çocukta yapılan bir araştırma, hastalığın çoğu çocukta yetişkinlere kıyasla daha hafif bir klinik seyir izlediğini, ancak nadiren ciddi vakalar da görülebildiğini ortaya koymuştur. Yetişkinlerde COVID-19 ile ilişkili akut böbrek hasarını tanımlayan birçok çalışma olmasına rağmen, akut COVID-19 enfeksiyonu olan çocuk hastalarda akut böbrek hasarını tanımlayan veriler sınırlıdır. Pandemiin erken döneminde Wuhan'da bir çocuk hastanesinde yapılan retrospektif bir çalışmada COVID-19 olan 238 çocuk hastada akut böbrek hasarı insidansı %1,2 olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD)

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

52 COVID-19 hastası çocuk ile yapılan bir çalışmada akut böbrek hasarı insidansı %29, altı ülkeden 41 merkezin katılımıyla yapılan bir çalışmada %44 (47/106), yakın zamanda yayınlanan çok merkezli bir çalışmada ise %8 (8/97) olarak rapor edilmiştir. Akut böbrek hasarı gelişen hastaların çoğunluğunu yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalar oluşturmaktadır.

Başlangıçta COVID-19'un ciddi etkilerinden kurtulduğu düşünülen çocuklarda, daha sonra yakın dönemde geçirilen COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili çoklu organ sistemi tutulumu ile seyreden bir inflamatuvar sendrom ("*multisystem inflammatory syndrome in children*", MIS-C) tanımlanmıştır. Bu çocuklar, tipik Kawasaki hastalığı veya toksik şok sendromu kliniğine benzer özellikler sergilemektedir. MIS-C'li çocuklarla ilgili son çalışmalar, bu hastalık grubunda akut böbrek hasarı insidansına dikkat çekmektedir. MIS-C'li 662 hastayı kapsayan bir sistematik incelemede, hastaların 108'inde (%16,3) akut böbrek hasarı geliştiği bildirilmiştir, ancak akut böbrek hasarı tanımı merkezler arasında farklılık göstermektedir. Yakın zamanda ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada ise MIS-C'de akut böbrek hasarı sıklığı %18 olarak bildirilmiştir.

Patogenez

COVID-19 ile ilişkili akut böbrek hasarının patofizyolojisi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Prerenal azotemi, proksimal tübüler hasar, glomerülopati, trombotik mikroanjyopati veya COVID-19 tedavisinin komplikasyonları sonucunda akut böbrek hasarı gelişebilmektedir. Bu hastalarda böbrek hasarının patogenezi çok faktörlüdür ve bu konudaki bilgiler daha çok erişkin COVID-19 hastalarından elde edilmiştir.

COVID-19 hastaları sıklıkla ateş, sıvı kaybı ve nefes darlığı ile başvurur. Hastaların yaklaşık %10'unda sıvı kaybına katkıda bulunabilecek kusma veya ishal gibi gastrointestinal belirtiler bulunmaktadır. COVID-19 hastalarıyla yapılan bir çalışmada akut böbrek hasarı gelişen hastaların %9-10'unda prerenal azotemi bulunduğu bildirilmiştir. Prerenal akut böbrek hasarı çoğu vakada hipovolemiden kaynaklanırken, bazı hastalarda ise COVID-19 ilişkili akut kardiyorenal sendrom nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

COVID-19 hastalarının böbrek biyopsileri veya otopsilerini inceleyen çeşitli çalışmalar, akut tübüler hasarın, COVID-19 ilişkili akut böbrek hasarı olan

hastalarda en yaygın patolojik bulgu olduğunu göstermiştir. COVID-19 olup akut böbrek hasarı gelişen 10 hastanın böbrek biyopsilerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların tümünde değişen derecelerde akut tübüler nekroz görüldüğü bildirilmiştir. 26 COVID-19 hastasının postmortem renal histopatolojik bulgularının bildirildiği bir çalışmada ise, ışık mikroskopik incelemede fırçamsı kenar düzensizliğinin eşlik ettiği yaygın proksimal tübüler hasar gözlenmiştir. Akut tübüler hasar böbrek perfüzyonunu azaltan uzamış intravasküler sıvı kaybı ve hemodinamik değişikliklerden kaynaklanabileceği gibi, rabdomyoliz ve COVID-19 hastalarında gösterilen hiperinflamatuvar durum sonucunda da gelişebilmektedir.

COVID-19 ile ilişkili glomerüler hastalıklar da bildirilmiştir. En yaygın görülen glomerüler hastalık formu ise '*kollapsing glomerülopati*' olarak adlandırılmaktadır. COVID-19 ile ilişkili '*kollapsing glomerülopati*' patogenezi net değildir. '*Kollapsing glomerülopati*' esas olarak viral enfeksiyonlarla ilişkili bir histopatolojik özelliktir, en yaygın olarak da HIV nefropatisinde görülür. Viral enfeksiyonlar konakta Apolipoprotein L1 (*APOLI*) gen ekspresyonu için güçlü bir indükleyici olan interferon üretimini uyarır. Bu nedenle yüksek riskli *APOLI* genotipine sahip bireylerde (sıklıkla Batı Afrika kökenli kişiler) SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve neden olduğu inflamasyon, podosit regülasyon bozukluğu, hasarı ve '*kollapsing glomerülopati*'ye neden olabilir. COVID-19 ilişkili '*kollapsing glomerülopati*' olan 24 hastanın, 18'inde *APOLI* polimorfizmi bulunduğu, hastaların akut böbrek hasarı veya nefrotik sendrom ile başvurduğu, hastaların %42'sinin (10/24) diyaliz bağımlı kaldığı bildirilmiştir. COVID-19 olan hastalarda antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit, anti glomerüler bazal membran hastalığı, immünoglobulin A nefropatisi, membranöz nefropati ve minimal değişim hastalığı da bildirilmiştir.

10 COVID-19 hastasının böbrek biyopsi bulgularının yayınlandığı bir çalışmada, hastaların ikisinde trombotik mikroanjiyopati bulguları olduğu bildirilmiştir. Hastaların birinde trombotik mikroanjiyopatiye neden olabildiği bilinen gemsitabin kullanımı öyküsü mevcuttur. Ağır COVID-19'un hiperkoagülabilité ile ilişkisi bildirilmiştir. Çeşitli organlarda mikrotrombüs varlığını gösteren otopsi bulguları mevcuttur. Yüksek oranda anjiotensin dönüştürücü enzim 2 ("*angiotensin-converting enzyme 2*", ACE2) ifade eden endotel hücreleri, COVID-19'da endotel hücre işlev bozukluğuna neden olabilen hedef hücrelerdir.

COVID-19 hastalarında, antiviral ajanların neden olduğu tübülointerstisyel hastalıklar ve biyopsi ile kanıtlanmış C vitamini ilişkili oksalat nefropatisi gibi tedavi ilişkili akut böbrek hasarı olguları da bildirilmiştir. Bunların yanı sıra hastanede yatış sırasında bu hastalara sıklıkla akut böbrek hasarına neden olabilecek antibiyotik tedavileri verilmektedir. Bu nedenle, akut böbrek hasarı etiyolojisini belirlerken tedaviyle ilişkili komplikasyonların da dikkate alınması gerekir.

Birçok histopatolojik böbrek biyopsisi ve otopsi serisinde, SARS-CoV-2'nin böbrek parankimini enfekte edip etmediği araştırılmıştır. Çalışmalarda değişik teknikler kullanılmıştır. 26 postmortem COVID-19 hastasının renal histopatolojik bulgularının bildirildiği bir çalışmada, elektron mikroskopik incelemede tübüler epitel ve podositlerde koronavirüs partikül kümeleri gösterilmiştir. Bir otopsi serisinde ise altı hastanın üçünün böbrek dokularında “reverse” transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile SARS-CoV-2 virüsü tespit edilmiştir. Bu bulgular temelinde, renal tropizmin COVID-19 hastalarında sıklıkla bildirilen böbrek hasarı belirtilerinin potansiyel bir nedeni olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan, Sharma ve arkadaşlarının COVID-19 ile ilişkili akut böbrek hasarı gelişen 10 hastanın böbrek histopatolojik özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında ise böbrek biyopsilerinin tümünde SARS-CoV-2 için immünohistokimyasal boyamanın negatif olduğu, elektron mikroskopide ise viral partikül kanıtı bulunmadığı bildirilmiştir.

SARS-CoV-2, konakçı hücreye giriş yapmak için ACE2'yi kullanır. Viral replikasyonun gerçekleşmesi için virüsün hücreye girmesi ise transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ve furin proteazlarına bağlıdır. ACE2 böbrekte ifade edilir. Proksimal tübül hücrelerinin apikal fırçası kenarına lokalizedir, ayrıca distal tübül, interlobüler arteriyol endoteli ve vasküler düz kasta da bir miktar ifade edilir. Glomerüllerde daha az bulunur ancak esas olarak podositlerde ifade edilmektedir. TMPRSS2 ise ACE2'nin ifade edildiği proksimal tübülün aksine, esas olarak distal nefronda bulunur. Özetle, böbreğin doğrudan viral enfeksiyonu mümkün olsa da yaygın bir bulgu değildir.

MIS-C'nin patofizyolojisi halen belirsizliğini korumaktadır ve hastaların akut böbrek hasarı ile ilişkili klinik ve biyokimyasal belirteçleri ile ilgili veriler oldukça azdır. MIS-C hastalarının değerlendirildiği bir meta analizde, başvuru anında sıklıkla kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomların (%79) ve şok bulgularının (%68) bulunduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda, akut böbrek hasa-

rı gelişen çocuklarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun akut böbrek hasarı gelişmeyen hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular MIS-C’de akut böbrek hasarının prerenal nedenlerle gelişmiş olabileceğine işaret etmektedir. Tedavide kullanılan ilaçlar böbrek hasarı gelişen hastalarda göz önünde tutulması gereken diğer bir etkidir. Yoğun inflamasyonun MIS-C olan çocuklarda böbrek hasarı oluşumuna etkisi konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut Böbrek Hasarı Tanımı

Akut böbrek hasarı, “*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*” tarafından (1) serum kreatinininde 48 saat içinde 0,3 mg/dL artış olması veya (2) serum kreatininin 7 gün içinde başlangıç değerinin 1,5 katına çıkması veya (3) idrar çıkışının en az 6 saat boyunca 0,5 ml/kg/saat’in altında olmasıdır. Akut böbrek hasarının evrelemesi ise kreatinin düzeyinin bazal kreatininine göre artış oranıyla ifade edilir. Evre 1, 2 ve 3 akut böbrek hasarı sırasıyla kreatinin düzeyinde bazale göre 1,5-1,9; 2,0-2,9 ve ≥ 3 kat artış göstermesi olarak tanımlanır. Bu tanımlamalar COVID-19 ilişkili akut böbrek hasarının tanımlanmasında da geçerlidir, hem erişkin hem çocuk hastalarla yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda da bu tanımlama kullanılmıştır. Hastaların izleminde bu kriterlere dikkat edilmelidir.

Akut Böbrek Hasarı Gelişimi için Risk Faktörleri

Çocuk COVID-19 hastalarıyla yapılan çalışmalarda, başvuru anında ishal ve kusma gibi gastrointestinal yakınmalarının akut böbrek hasarı geliştiren hastalarda geliştirmeyenlere göre daha sık olduğu bildirilmiştir. 97 çocuk COVID-19 hastasıyla yapılan bir çalışmada ise akut böbrek hasarı gelişen hastaların %50’sinde başvuru anında gastrointestinal belirtiler olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, ırk ve vücut kitle indeksi açısından farklılık saptanmamış, ancak akut böbrek hasarı gelişen hastaların başvuru anında serum albümin ve kalsiyum seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük, beyaz küre sayılarının ise daha yüksek olduğu bulunmuştur.

55 MIS-C hastası ile yapılan bir çalışmada ise akut böbrek hasarı gelişen hastaların başvuru anında vücut kitle indeksinin ve C-reaktif protein düzey-

lerinin, gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının, serum bikarbonat ve albümin seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada COVID-19 ve MIS-C ile ilişkili akut böbrek hasarı gelişen 18 hastanın 12'sinin (%67) akut böbrek hasarı bulgularının başvuru anında mevcut olduğu bildirilmiştir.

Akut Böbrek Hasarı Yönetimi

Çocuk COVID-19 hastalarıyla yapılan bazı çalışmalarda akut böbrek hasarının renal replasman tedavisi gereksinimi olmaksızın gerilediği bildirilmişken, renal replasman tedavisi gereksinimi olan hastalar da bildirilmiştir.

COVID-19'lu çocuklarda akut böbrek hasarının yönetimi, COVID-19 olmayan hastalarda akut böbrek hasarının yönetimi ile aynı prensiplere dayanmaktadır. Temel olarak sıvı dengesi sağlanmalı, elektrolit ve asit-baz anormallikleri düzeltilmeli ve nefrotoksik ilaçlar gözden geçirilmelidir. Akut böbrek hasarı gelişimi açısından risk altında olan çocuk COVID-19 hastalarının günlük sıvı dengesi klinik olarak (ve gerek görüldüğünde ekokardiyografi ile) değerlendirilmeli; serum üre, kreatinin ve elektrolit düzeyleri günde en az bir kez, kritik hastalarda ise daha sık aralıklarla ölçülmeli; aldığı sıvı ile çıkarılan idrar miktarı çok yakın takip edilmeli, almakta olduğu ilaçlar her gün gözden geçirilmeli ve böbrek hasarı riskini arttıracı olan ilaçlardan mümkün oldukça kaçınılmalıdır.

COVID-19 ile ilişkili akut böbrek hasarı gelişen çocuk hastaların yönetimi için bazı kılavuzlar hazırlanmıştır. Bu kılavuzlara göre hastaların yönetiminde aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

- Dirençli ateşi olan hastalarda hissedilmeyen sıvı kayıplarının fazla olabileceği akılda bulundurulmalı, övolemi hedeflenerek uygun miktarda sıvı verilmeli, aşırı sıvı yüklenmesi önlenmelidir.
- Herhangi bir nedenden dolayı glomerüler filtrasyon hızı düşük olan veya diyaliz uygulanmakta olan hastaların ilaç dozları, glomerüler filtrasyon hızlarına veya diyaliz modalitesine uygun olarak ayarlanmalıdır.
- COVID-19 hastalarında renal replasman tedavisine başlarken, geleneksel renal replasman tedavisine başlama endikasyonları kullanılmalıdır.

- COVID-19 salgını sırasında merkezler, en fazla deneyime sahip oldukları akut renal replasman tedavi modalitelerini kullanmaya devam etmelidir.
- Aralıklı ve sürekli renal replasman tedavisi arasında seçim, hastanın hemodinamik durumuna ve mevcut kaynaklara göre yapılmalıdır. Teorik olarak, konveksiyon temelli klirens, COVID-19 hastalarında hastalığın ciddiyetinin nedenlerinden biri olduğu ileri sürülen sitokinlerin temizlenmesinde difüzyon temelli klirens göre daha etkili görünmektedir. Ancak şu ana kadar bu teoriyi destekleyecek yeterli veri yoktur. Sürekli renal replasman tedavisi hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda daha iyi tolere edilir. Diğer taraftan, aralıklı hemodiyaliz sırasında her hasta için bir hemşire gereksinimi olurken, bir hemşire sürekli renal replasman tedavisindeki birden fazla hastayı aynı anda takip edebilir. Bu durum hemodinamik olarak aralıklı hemodiyalizi tolere edebilecek hastalarda bile sürekli renal replasman tedavisinin tercih edilme nedeni olabilir.
- Hastalarda yüz üstü yatış pozisyonu gerekebileceğinden geçici hemodiyaliz kateteri takılması için öncelikle juguler bölge tercih edilmelidir.
- Birçok yayında COVID-19 hastalarında aşırı inflamatuvar yanıt ve pıhtılaşmaya yatkınlık bildirilmiştir. Çocuk hastalarda diyaliz sırasında daha düşük kan akım hızları kullanıldığı için, tromboz ilişkili kateter disfonksiyonu riski yüksektir. Yerleştirildikten sonra, geçici hemodiyaliz kateterleri serum fizyolojik ile basınçlı şekilde yıkanmalı ve sitrat veya heparin ile kapatılmalıdır.
- COVID-19 veya MIS-C nedeniyle hastanede yatmakta olan ve santral venöz kateteri olan çocuklara kontrendikasyon yoksa profilaktik antikoagülan tedavi uygulanmalıdır.
- Kontrendikasyon olmayan COVID-19 hastalarında, her yeni renal replasman tedavisi devresi için tam doz antikoagülasyon kullanılmalıdır.
- Halihazırda sistemik antikoagülasyon almakta olan COVID-19 hastalarında, renal replasman tedavisini başlatırken filtreden bolus heparin uygulanmalıdır.
- Aralıklı hemodiyaliz veya sürekli renal replasman tedavisine başlanan çocuk COVID-19 hastalarının kan akış hızları belirlenirken merkezlerin kendi standart protokolleri dikkate alınmalıdır.

- Renal replasman tedavisi, endikasyon ortaya çıkmadan önce kullanılmamalıdır. Endikasyonlar iyi ortaya konmalıdır, renal replasman tedavilerine profilaktik olarak başlamanın faydalı olduğuna dair veri yoktur.
- Renal replasman tedavisi imkanının kısıtlı olması durumunda, renal replasman tedavisi ihtiyacını geciktirmek için diüretik ve potasyum bağlayıcı tedaviler uygulanabilir.
- Sürekli renal replasman tedavisi yapabilen cihazların sınırlı olduğu dönemde hastalara 8-12 saatlik tedaviler uygulanabilir.
- Sürekli renal replasman tedavisi cihazlarının yetersiz olduğu durumlarda, diyaliz sırasında gelişebilecek hipotansiyonun vazopressör dozu artırılarak yönetilebileceği hastalarda, aralıklı hemodiyaliz kullanılabilir.
- Diğer renal replasman tedavisi modalitelerinin yetersizliği durumunda, akut periton diyalizi kullanılabilir.

COVID-19 İle İlişkili Akut Böbrek Hasarı Sonuçları

Pandeminin erken döneminde çocuklarda yapılan ilk COVID-19 ilişkili akut böbrek hasarı çalışmasında akut böbrek hasarı gelişen ve renal replasman tedavisi ihtiyacı olan üç hastanın biri sepsis nedeniyle kaybedilmiş, ikisinin ise izleminde diyaliz ihtiyacı kalmamıştır. Yakın zamanda yayınlanan 99 COVID-19, 55 MIS-C hastası ile yapılan çalışmada ise; akut böbrek hasarı gelişen toplam 18 hastanın 15'inin taburculuk öncesi böbrek fonksiyonlarının düzeldiği; akut böbrek hasarının yoğun bakımda kalış süresini 5 gün, hastanede yatış süresini 8,4 gün uzattığı bildirilmiştir. Akut böbrek hasarı ile mekanik ventilatörde kalış süresi ve mortalite arasında ilişki bulunmamıştır.

Sonuç

Akut böbrek hasarı çocukların tıbbi bakımını zorlaştıran, mortalite ve morbidite üzerine direkt etkileri olan bir durumdur. Akut böbrek hasarının klinisyenler tarafından erken tanınması, sıvı dengesinin sağlanması ve nefrotoksik ilaçların kullanımının en aza indirilmesi konusunda dikkatli olunması, hastaların önlenebilir sorunlara maruz kalmasını engelleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 26: 100527.
2. Alabbas A, Kirpalani A, Morgan C, et al. Canadian Association of Paediatric Nephrologists COVID-19 Rapid Response: Guidelines for Management of Acute Kidney Injury in Children. *Can J Kidney Health Dis* 2021; 8: 2054358121990135.
3. Apetrii M, Enache S, Siritopol D, et al. A brand-new cardiorenal syndrome in the COVID-19 setting. *Clin Kidney J* 2020; 13: 291-296.
4. Basalely A, Gurusinghe S, Schneider J, et al. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with COVID-19. *Kidney Int* 2021 (online).
5. Bjornstad EC, Krallman KA, Askenazi D, Zappitelli M, Goldstein SL, Basu RK; SPARC Investigators. Preliminary Assessment of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Cross-Sectional Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 446-448.
6. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 151-160.
7. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97: 829-838.
8. Cheng Y, Luo R, Wang X, et al. The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 1394-1402.
9. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2020; 9: 393-398.
10. Deep A, Bansal M, Ricci Z. Acute Kidney Injury and Special Considerations during Renal Replacement Therapy in Children with Coronavirus Disease-19: Perspective from the Critical Care Nephrology Section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care. *Blood Purif* 2021; 50: 150-160.
11. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 2145-2157.
12. Friedman DJ, Pollak MR. Apolipoprotein L1 and Kidney Disease in African Americans. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27: 204-215.
13. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al; Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 3099-3105.

14. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98: 209-218.
15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280.e8.
16. <https://covid19.who.int/> (Erişim tarihi: 06/04/21)
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.
18. Lin L, Wang X, Ren J, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open* 2020; 10: e042573.
19. Lu X, Zhang L, Du H, et al; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663-1665.
20. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. *Kidney360* 2020; 1: 614-622.
21. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020; 27: 365-376.
22. Nichols B, Jog P, Lee JH, et al. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1. *Kidney Int* 2015; 87: 332-342.
23. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383: 590-592.
24. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19—Associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 1948-1958.
25. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, du Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: e28-e29.
26. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 98: 219-227.
27. Toraih EA, Hussein MH, Elshazli RM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis. *World J Pediatr* 2021 (online).
28. Wang X, Chen X, Tang F, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 163-169.
29. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367: 1444-1448.

COVID-19 DÖNEMİNDE BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUK HASTALARIN YÖNETİMİ

Dr. Demet BALTU*, Dr. Gülşah ÖZDEMİR*, Dr. Rezan TOPALOĞLU**

Çocuklar SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma açısından erişkinlere göre daha düşük risk altında olup vakaların yaklaşık %1-5'ini oluşturmaktadır. Ayrıca çocuk vakalarda erişkinlere kıyasla daha hafif bir COVID-19 seyri olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, Evre 4-5 kronik böbrek hastalığı (KBH) olan veya immünsupresif tedavi alan çocukların bağışıklık sistemi baskılanmış kabul edilir ve bu durumun enfeksiyon riskinin arttırdığı bilinmektedir. COVID-19, özellikle glomerüler hastalık, KBH ve böbrek nakli nedeniyle takip edilen hastalar gibi uzun süreli immünsupresif tedavi gerektiren böbrek hastalığı olan çocukların yönetiminde zorluklara sebep olmaktadır. Bu hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanması durumunda ne yapılması gerektiği, COVID-19 gelişme durumunda tedavi değişikliklerine ihtiyaç duyulup duyulmadığı ve yapılacaksa nasıl bir tedavi değişikliği uygulanacağı konuları önem arz eder. Başlangıçta immünsupresif tedaviyi azaltmak mantıklı gibi görünse de bu yaklaşım ile yavaş ama ilerleyici kronik böbrek hastalıkları olan veya böbrek nakli yapılan hastaların tedavilerini etkili şekilde alamamaları riskini arttırmaktadır. Bu hastaların yönetiminde ideal yaklaşıma ilişkin veriler henüz sınırlıdır ve kanıta dayalı tavsiyelere ihtiyaç devam etmektedir.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

COVID-19 ve Glomerüler Hastalıklar

COVID-19 döneminde glomerülo-nefrit tanısı ile immünsupresif tedavi alan çocuk hastaların yönetimi

COVID-19 pandemisi tüm dünyada yayılırken, immünsupresif tedavi alan çocuklarda oto ve alloimmün yanıtları kontrol etmede immünsupresyonun yararlı etkileri bilinmesine rağmen virüse karşı immün yanıtı inhibe etme riski, pediatrik nefrologları uygun tedavinin nasıl devam etmesi gerektiği konusunda ikilemde bırakmıştır. Glomerüler hastalığı olan çocukların COVID-19 enfeksiyonu için yüksek risk altında olduğu kabul edilir, çünkü bu hastalara verilen çoğu standart tedavi güçlü immünsupresif ilaçlar içerir ve glomerüller proteinüri, idrarda immünoglobulin kaybına yol açar. Glomerüler hastalığı olan çocuklarda ayrıca kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon da olabilir. Erişkinlerde yapılan büyük çalışmalar, hem kronik böbrek hastalığının hem de hipertansiyonun şiddetli hastalık açısından risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Enfeksiyon riskindeki ciddi artışın, bu komorbiditeleri olan çocuklar için de geçerli olup olmadığı net değildir. Ayrıca, şu ana kadar bu özelliklere sahip çocuk hastalarda koronavirüs enfeksiyonlarının daha sık veya daha şiddetli olduğunu gösteren bir veri bulunmamaktadır. İlk olarak Avrupa Nadir Böbrek Hastalıkları Ağı (ERKNet) tarafından yapılan çalışmada steroid, takrolimus, mikofenolat mofetil ve rituksimab tedavilerini içeren kronik immünsupresif tedaviler alan ve COVID-19 tanısı konulan 18 hastanın (ortanca yaş 11,5), yedisinin ayaktan izlendiği ve yatırılarak izlenen hiçbir hastanın yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı olmadığı belirtilmiştir. İlk rapordan sonraki birkaç ay içinde ERKNet çalışması yeni vakalarla zenginleştirilerek, enfeksiyondan önceki 6 ay içinde rituksimab veya ofatumumab ile tedavi edilen ve COVID-19 tanısı konulan 113 çocuk hastanın (ortanca 13 yaş) %78'inin COVID-19 sırasında solunum desteği ihtiyacı olmadığı, BiPAP ("bilevel positive airway pressure") veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen hasta oranının %5 olduğu ve ölüm oranının %0,03 olduğu belirtilmiştir. Melgosa ve arkadaşlarının İspanya'dan yayınladığı kronik glomerülo-nefrit (GN) tanısıyla izlenen ve COVID-19 enfeksiyonu saptanan 16 çocuk hastayı içeren çalışmada; 8 hastanın yatırılarak izlendiği, hiçbirinin oksijen desteği veya yoğun bakım ihtiyacı olmadığı, ölüm görülmediği, kronik immünsupresif tedavi alan çocuklarda semptomatik COVID-19 insidansının ve sonuçlarının sağlıklı İspanyol çocuklarla karşılaştırıldığında benzer olduğu,

steroid bağımlı nefrotik sendromu olan iki hastada relapsın tetiklendiği, buna rağmen tüm çocukların 1 ay içinde tamamen iyileştiği bildirilmiştir. Ortanca yaş 12,5 olan 159 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise son 4 ay içinde çoklu ilaç bağımlı nefrotik sendrom nedeniyle bir veya daha fazla kez Anti-CD20 antikor (rituksimab veya ofatumumab) tedavisi alan hastaların altısında aile içi yakın temas öyküsü de olmasına rağmen hiçbirinde COVID-19 semptomu gelişmediği, hepsinin SARS-CoV-2 IgM ve IgG antikor testlerinin negatif olduğu ortaya konmuştur. Pandemi sürecinde en yoğun etkilenen bölgelerden biri olan İtalya'nın Lombardiya bölgesinde yapılan, uzun süreli immünsüpresif tedavi gerektiren primer veya sekonder glomerülonefrit ve idiyopatik nefrotik sendrom, evre 3-5 KBH, diyaliz veya böbrek nakli nedeniyle takipli 1572 çocuk hastanın (ortanca yaş 11,1) incelendiği çalışmada, semptomatik veya aile içi temas öyküsü olması nedeniyle 84 hastaya SARS-CoV-2 sürüntü testi uygulandığı, pozitif saptanan test yüzdesinin aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklardan farklı olmadığı, üç hastada testin pozitif sonuçlandığı, bu hastaların birinin Henoch-Schönlein purpurası için immünsupresif tedavi aldığı ve diğer ikisinin konjenital böbrek ve idrar yolu anormalliklerine sekonder KBH olduğu, hastaların rutin tedavilerinin modifiye edilmediği, bir hastanın asemptomatik olduğu ve iki hastanın ateş ve döküntü semptomları olduğu ve hastalığın hafif bir klinik seyir izlediği bildirilmiştir. Sonuç olarak, immün sistemleri baskılanmış olduğu düşünülen ileri evre KBH olan veya uzun süreli immünsupresif tedavi gören çocuklarda bile COVID-19 geçirme ve kliniğinin ağır seyretme riskinin düşük olduğu düşünülmüştür.

Bu hastaların yönetimine ilişkin uluslararası öneriler hala sınırlı olup gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda immün aracılı glomerüler hastalıkları olan çocuklarda COVID-19 seyrinin hafif olduğu gözlemlendiğinden ve hastalık relaps riski çocuklarda COVID-19'un oluşturduğu riskten daha yüksek olduğu için kronik immünsupresif tedavilerde değişiklik yapılmadan devam edilmesi desteklenmektedir.

İndüksiyon tedavilerinde; ilerleyici özelliği olan ve önemli komplikasyon riski taşıyan çocuklarda (örneğin, akut GN, lupus nefriti, ANCA ile ilişkili vaskülit, IgA vaskülit ve hızlı ilerleyen GN), tedavinin başlatılmasına ilişkin kararlar, hastalığın şiddeti, renal histoloji, böbrek fonksiyon bozukluğu, proteinürinin ve komorbiditelerin şiddeti ile tedavinin fayda zarar oranı düşünülerek alınmalı, önemli gecikmeler olmaksızın standart indüksiyon teda-

visi verilmelidir. Uzun etkili indüksiyon ajanlarının (örneğin rituksimab ve siklofosfamid) risklerinin, bu ilaçların alternatif immünsupresif ajanlara göre faydaları ve yetersiz tedavi edilen glomerüler hastalık riskleri göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerekir. İntravenöz siklofosfamid veya rituksimab uygulanmadan önce, ateş ve diğer COVID-19 semptomları için sorgulamaya ek olarak çocuklar COVID-19 için test edilmelidir. Nefrotik sendromun ilk atak ve relapsının standart prednizolon dozu ile tedavi edilmesi önerilir. Tedaviye geç başlanması, anazarka ve bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili komplikasyonlara neden olabilir. Sık tekrarlayan relaps olan ve steroide dirençli nefrotik sendromun tedavisinde de değişiklik yapılmamalıdır. İntravenöz indüksiyon tedavileri, SARS-CoV-2 bulaşma riskini azaltmak için belirlenmiş güvenlik önlemlerine sahip ve yeterli deneyimi olan merkezlerde uygulanmalıdır.

İdame tedavilerinde; immünsupresiflerin azaltılma ve kesilme planı, standart tedavi önerileri doğrultusunda yapılmalıdır. Doz azaltımı sonrası yüksek relaps riski altında olduğu düşünülen çocuklar için bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerekir. Sık tekrarlayan relaps öyküsü olan çocuklarda, düşük doz immünsupresyon ile stabil kalırlarsa ve tedaviyle ilişkili herhangi bir toksisite yaşamazlarsa, immünsupresyonun kesilmesinden kaçınılması önerilir. Uzun süredir remisyonda olan ve/veya şiddetli COVID-19 enfeksiyonu açısından yüksek risk altında olduğu düşünülen çocuklar için, immünsupresyonun azaltılması düşünülebilir. İmmünsupresyon tedavisi modifiye edilirken amaç, remisyonu devam ettirip ve relapsı önleyen mümkün olan en düşük dozu vermek olmalıdır. İdame rituksimab tedavisi alan çocuklar için, hastalığın relaps riski düşük olarak değerlendirilirse ve/veya çocuğun şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçirme riskini artıran komorbiditeleri varsa, tedaviler arasındaki sürenin uzatılması düşünülebilir.

Hastalara böbrek biyopsisi yapılması gerektiğinde, sonucu tedaviyi etkileyecek olan (örneğin şüpheli allogreft reddi, hızlı ilerleyen GN, küçük damar vas-külit ve interstisyel nefrit) biyopsiler geciktirilmemelidir. Daha az acil endikasyonlarda biyopsinin (örneğin, kalsinörin toksisitesi ve persistan hematüri) ertelenmesi düşünülebilir.

Glomerülonefrit tanısı ile izlenen ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanan çocuk hastaların yönetimi

COVID-19 için riskli hastaların yönetimi ile ilgili önerilerin çoğu, şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastaları için de geçerlidir. Semptomatik CO-

VID-19 hastalarında, immünsüpresyonu sürdürmeye veya değiştirmeye hasta bazında karar verilmelidir. Klinisyenler, altta yatan hastalığın ciddiyetini, immünsüpresyonu azaltma risklerini, COVID -19'un evresini, şiddetini ve hastanın diğer komorbiditelerini göz önünde bulundurmalıdır. İmmünsüpresyonun modifiye edilmesine karar verilirse, öncelikle antiproliferatif ajanların (mikofenolat mofetil, azatioprin) azaltılması/kesilmesi önerilmektedir. Bu strateji, böbrek nakil hastalarındaki diğer viral enfeksiyonlara yaklaşımda antiproliferatiflerin azaltılması/kesilmesinin önerildiği klinik deneyim ile tutarlıdır. Kalsinörin inhibitörlerinin (takrolimus, siklosporin) koronavirüs replikasyonunu inhibe edebileceğine dair *in vitro* kanıtlar vardır. Hafif-orta COVID-19 vakalarında bu ajanların devam ettirilmesi düşünülmelidir. Şiddetli COVID-19 olan hastalar, kalsinörin inhibitörlerinin azaltılması/kesilmesi ve yüksek doz kortikosteroid verilmesi açısından değerlendirilmelidir. Çocuk uzun süredir kortikosteroid kullanıyorsa, semptomatik COVID-19 sırasında kortikosteroid dozunun artırılması (stres dozu) düşünülebilir. Yüksek doz steroid kullanımı, şiddetli olmayan COVID-19 vakaları için önerilmemektedir.

Şu anda, COVID-19 tedavisinde herhangi bir spesifik antiviral veya diğer ajanın kullanılmasını önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu ajanların kullanımına ilişkin kararların yerel kılavuzlar ve ortaya çıkan klinik çalışma verileri dikkate alınarak verilmesi önerilir. Antiviral ajan başlanması halinde, olası ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle potansiyel yan etkilerin yakından izlenmesi ve terapötik ilaç düzeyi takibi önerilir. Glomerülonefrit tedavisi için halihazırda hidroksiklorokin alan hastalar ilacı aynı dozda kullanmaya devam etmelidir. İlaç rezervinin azalması durumunda doz azaltmaları veya alternatif ajanların değerlendirilmesi gerekebilir. Genel olarak, COVID-19'a spesifik tedaviler, hastanın klinik durumuna göre hekimin takdirine bağlıdır.

Glomerüler hastalığı olan ve immün sistemi baskılanmış diğer popülasyonlar arasında, COVID-19 şüphesi olan veya doğrulanmış hastalar için belirli immünsüpresyon modifikasyon stratejisini destekleyen kanıt şu anda bulunmamaktadır. Bu vakalarda, tedavinin hasta ve hastalığın özellikleri göz önünde alınarak, multidisipliner ve hastaya özel bir yaklaşımla yönetilmesi önerilmektedir.

COVID-19 döneminde Eculizumab kullanımı

Atipik hemolitik üremik sendrom nedeniyle eculizumab tedavisi almakta olan hastalarda ilacın kesilmesinin hastalığın tekrarlaması ve bu esnada morbi-

dite ve mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Eculizumab kullanan hastaların yönetimi ile ilgili de yeterli veri olmamakla birlikte, bu hastaların tedavileri konusunda yeterli ve güçlü kanıtlar ortaya çıkana kadar mevcut tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Bu hastaların COVID-19'a yakalanmamak için en üst seviyede önlem almaları son derece önemlidir. Öte yandan, COVID-19 tedavisinde eculizumab kullanımını araştıran çalışmaların sayısı artmaktadır. Bilindiği üzere, kompleman aktivasyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ve böbrek hasarında çok önemli bir rol oynar. Endotel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen ACE2 reseptörüne viral bağlanma, sitokin salınımını tetikler. Viral S glikoproteini, mannoz bağlayıcı lektine (MBL) ve mannozla ilişkili serin proteaza (MASP2) bağlanarak, lektin kompleman yolunu aktive eder, sürekli alternatif yol aktivasyonuna yol açar, böylece inflamasyon ve koagülasyon kaskadının eş zamanlı aktivasyonuna neden olur. Bu nedenle, trombotik mikroanjiyopati (TMA) ile ortaya çıkan şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında eculizumab kullanımı için potansiyel bir patofizyolojik gerekçe vardır. Yakın zamanda erişkin vaka raporlarının ardından Mahajan ve arkadaşları tarafından SARS-COV-2 enfeksiyonuna ikincil TMA saptanan ve eculizumab ile başarılı bir şekilde tedavi edilen 14 yaşındaki bir kız hasta vaka raporu olarak bildirilmiştir. COVID-19'da eculizumab kullanımına dair kesin öneriler için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

COVID-19 döneminde RAAS inhibitörleri ve NSAIİ kullanımı

SARS-CoV-2'nin ACE-2 reseptörü üzerinden etki etmesi nedeniyle renin-anjiyotensin aktive edici sistem ("*renin-angiotensin activating system*", RAAS) inhibitörleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ("*angiotensin converting enzyme inhibitor*", ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokörleri ("*angiotensin receptor blocker*", ARB) kullanımının COVID-19 seyri üzerine etkisi, pandemi başladığı günden bu yana en önemli tartışma konularından biridir. SARS-CoV-2, hedef hücrelere girmek için reseptörü ACE-2'ye bağlanır. ACE-2 düzeyinin RAAS inhibitörü kullanan hastalarda arttığı bilinmektedir. Bu da virüsün ACEİ veya ARB alan hastalarda akciğerlere geçiş olasılığını arttığını düşündürmüştür. Ancak RAAS inhibitörlerinin antihipertansif ve antiproteinürik etkileri yanında, kardiyovasküler ve renal sistemler üzerinde ciddi koruyucu etkinlikleri vardır. İlaçların aniden kesilmesinin yol açacağı kontrolsüz hipertansiyon ve sonuçları, COVID-19'un yaratacağı sorunlardan

daha riskli olabilir. Mevcut literatür bilgileri ışığında RAAS inhibitörlerinin COVID-19'a yakalanma veya şiddetli hastalık geçirme riskini artırdığına dair bir kanıt saptanmamıştır. Bu nedenle, ACEİ veya ARB'lerin kesilmesi önerilmemektedir ve mevcut tedaviye devam edilmelidir.

Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile akut böbrek hasarı ortaya çıkması bilinen bir komplikasyondur. Mevcut bilgilere dayanarak WHO, belirli hasta popülasyonlarında bilinen yan etkilerin kullanımı sınırladığı durumlar dışında, COVID-19 hastalarında ibuprofen kullanımına karşı bir tavsiyede bulunmamaktadır.

COVID-19 ve Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) nedeni ile diyaliz tedavisinde olan çocuklar eşlik eden malnütrisyon, üremi ve/veya kullandıkları immünsupresif tedaviler nedeni ile immün yetmezlikli olarak kabul edilmektedirler. Diyaliz merkezinde hemodiyalize giren hastaların haftada iki-üç gün hastaneye gelmek ve diyaliz seansı sırasında uzun süre hastanede kalmak zorunda olmaları nedeni ile SARS-CoV-2 ile enfekte olma riskleri yüksektir.

Kronik hastalığı olan bireylerde COVID-19'un klinik seyrinin ciddi olduğu ve bu hasta grubunda mortalitenin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bazı hastaların diyaliz tedavisine ek olarak primer hastalıkları da olumsuz gidişata katkıda bulunabilir.

Erişkin yaş grubunda diyaliz hastalarında COVID-19'un prognozu ile ilgili veriler daha fazla iken çocuklarda veriler kısıtlıdır. Erişkin yaş grubunda kronik diyaliz tedavisindeki hastaların diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık gibi eşlik eden komorbid durumları çocukluk çağına göre daha fazladır. Erişkinlerdeki çeşitli vaka serilerinde diyaliz hastalarında COVID-19 ilişkili mortalitenin %23-41 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada da evre 3-5 KBH'si olan 1210 hastada COVID-19'un klinik seyri değerlendirilmiş ve total mortalitenin %14,2 olduğu saptanmıştır.

Sağlıklı çocuklarda COVID-19 seyrinin erişkinlere göre hafif olduğu bilinmekle birlikte KBH'si olan çocuklarda COVID-19 seyri ile ilgili yeterli veri yoktur. Az sayıda vaka raporu ve vaka serisinde KBH'li çocuklarda da sağlıklı

çocuklara benzer bir klinik gidişat olduğu gözlenmiş olsa da, daha geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır.

Kronik böbrek patolojisi olan ve SARS-CoV-2 ile enfekte olan 16 çocuğun verilerinin incelendiği İspanya'dan yapılan bir çalışmada, 16 hastanın üçünün kronik hemodiyalize girdiği ve bu üç hastadan birinin vaskülit nedeni ile immünespresif tedavi aldığı, hiçbir hastada oksijen ihtiyacı veya yoğun bakım ihtiyacı gelişmediği ve bütün hastalarda tam iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.

Birinin kronik hemodiyaliz programında olduğu kronik böbrek yetmezliği tanısı ile izlenen ve kronik immünespresif tedavi alan iki çocuk hastadaki SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik özelliklerinin paylaşıldığı bir vaka raporunda iki hastada da COVID-19'un hafif seyirli olduğu ve hastaneye yatış gerektirmediği rapor edilmiştir.

Hemodiyaliz hastalarında COVID-19'a yönelik önlem ve stratejiler

Pediyatrik kronik diyaliz (özellikle de hemodiyaliz) hastaları SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma açısından immünesprese olmaları, hemodiyaliz sırasında diyaliz ünitesindeki diğer hastalar ve sağlık personeli ile temas etmeleri nedeni ile risk altındadırlar. Bu riski azaltmak için aşağıdaki önlem ve kontrol stratejilerine dikkat edilmelidir:

- Hastalar COVID-19 bulguları ve temas öyküsü açısından sorgulanmalı,
- Vücut ısısı takibi yapılmalı,
- Kişisel koruyucu ekipmana dikkat edilmeli (maske, önlük, siperlik, eldiven...),
- Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 vakalarına hemodiyaliz yapılırken sağlık personeli N95 maske, başlık, koruyucu önlük, elektrikli hava temizleme respiratörü, ayakkabı kılıfları ve eldiven kullanılmalı,
- El hijyenine dikkat edilmeli,
- Hemodiyaliz hastaları COVID-19 ile ilgili eğitilmeli, uygun hijyen ve beslenme konusunda tavsiyeler ve psikolojik destek verilmeli,
- Hastalar ve ailelerine yüz yüze görüşme yerine telefon veya internet aracılığıyla iletişim kurmaları tavsiye edilmeli,

- Hemodiyaliz hastasında veya ailesinde hastalık belirtisi olması halinde durum derhal diyaliz ünitesine bildirilmeli, gerekli aile içi izolasyon önlemleri alınmalı,
- Diyalize gelirken bir hastaya sadece bir refakatçi eşlik etmeli, refakatçi diyaliz seansı boyunca bekleme alanında kalmalı ve sadece özel durumlarda diyaliz personelinin izniyle diyaliz alanına girmeli,
- Elzem durumlar dışında hastaların farklı bir diyaliz ünitesine nakledilmesinden kaçınılmalı, hastalar hep aynı diyaliz ünitesinde diyalize alınmalı,
- Her hastadan sonra ortamda ayrıntılı dezenfeksiyon yapılmalı,
- Çocuklara her seansta mümkünse aynı diyaliz makinası kullanılmalı,
- Diyaliz seansı sırasında hastalar arasında yeterli sosyal mesafe alanı korunmalı ve hastaların cerrahi maske takması sağlanmalı,
- Diyaliz sırasında yemek yemekten kaçınılmalı,
- COVID-19 şüphesi olan çocuklar izolasyon süresi bitiminden sonra 24 saatlik aralıklarla alınan iki PCR testi negatif sonuçlandıktan sonra normal, enfekte olmayan bir diyaliz hastası olarak tedavi edilmeli,
- Hastalar SARS-CoV-2 ile enfekte olmaları durumunda izole bir odada diyalize alınmalı, eğer bu sağlanamazsa, diğer hastalarla potansiyel temasın sınırlı olduğu günün son diyaliz seansında, ayrı bir köşede diyalize alınmalı,
- COVID-19 şüphesi olan veya kesin pozitif olan hastaya diyaliz yapan personel aynı şiftte diğer hastalara hizmet vermemelidir.

Periton diyalizi hastalarında COVID-19'a yönelik önlem ve stratejiler

Periton diyalizi hemodiyalizin aksine evde yapılabilen, hastanın diyaliz merkezine gitmesini gerektirmeyen bir tedavi yöntemidir. Pandemi sürecinde bu hastaların yönetimindeki en önemli basamaklardan biri hastaların COVID-19 ile ilgili bilgilendirilmeleridir. Hastalar hastalığın bulaş yolu, korunma yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmalıdırlar. Hastalar ateş, halsizlik, boğaz ağrısı veya solunum semptomları olması durumunda COVID-19 açısından değerlendirilmelidirler, ancak ateşin bu hasta grubunda diğer viral ve bakteriyel enfeksiyonlara veya peritonit gibi durumlara ikincil de olabileceği unutulmamalıdır.

Periton diyalizi yapılan oda günde iki kez en az 30 dakika havalandırılmalı, odanın zemini her gün süpürülmeli ve silinmeli, manuel periton diyalizi değişiminden önce ve sonra prosedür masası %75 oranında alkol içeren ıslak bezle silinmelidir. Otomatik periton diyalizi makinesi kullanılıyorsa, makineyi her işlemiden önce ve sonra silmek için %75 alkollü ıslak bez kullanılmalıdır. Enfeksiyon riskini azaltmak için periton diyalizini manuel yöntem yerine aletli periton diyalizi şeklinde uygulamak düşünülebilir.

Hastaların ilaçları, periton diyalizi sıvısı ve iyodofor kapakları için reçete gerektiğinde elektronik reçete kullanılarak ve bu reçeteler ailelere e-posta gibi dijital yollarla ulaştırılarak hastaların ve ailelerinin hastane ile teması en aza indirilmelidir. Düzenli klinik takipler sınırlandırılmalı ve mümkünse teletıp uygulamaları kullanılmalıdır.

COVID-19 ve Böbrek Nakli

SARS-CoV-2'nin hızla yayılması ile birlikte sağlıklı insanların yanı sıra nakil alıcılarının da dahil olduğu pek çok immünsuprese erişkin ve çocuk enfekte olmuştur. Genel popülasyonda bu hastalıkla ilgili risk faktörleri ve prognoz daha iyi bilinmekle birlikte, transplant alıcılarında, özellikle de çocuk transplant alıcılarında klinik seyir, risk faktörleri ve optimal tedavi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu bölümde SARS-CoV-2 ile enfekte olan pediatrik böbrek nakil alıcılarının klinik seyri, prognozu, tedavi önerileri, pandemi sürecinde nakil hastalarının izlemi ve nakil aktivitesinin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Böbrek nakli hastalarında COVID-19'un klinik seyri

Klinik bulguların eşlik ettiği SARS-CoV-2 enfeksiyonu insidansı çocuklarda erişkinlere göre anlamlı ölçüde düşüktür. COVID-19'un çocuk ve erişkinlerdeki seyrinde ciddi farklılıklar olduğu, çocuklarda daha hafif seyrettiği bilinmektedir. İleri yaş, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, pulmoner hastalık, malignite gibi eşlik eden komorbiditeler hastalığın gidişatını olumsuz etkilemekte ve hastalık pnömoni, akut respiratuvar distres sendromu, septik şok ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Bunun yanı sıra SARS-CoV-2'ye karşı gelişen aşırı inflamatuvar yanıt, sitokin fırtınasına ve bunun sonucu olarak da hızlı klinik kötüleşmeye ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. Organ nakli yapılmış çocuklar rejeksiyonu önlemek ve organ

ömrünü uzatmak için verilen immünsupresif tedaviler ve eşlik eden problemler nedeni ile artmış enfeksiyon riskine sahiptirler. COVID-19'un böbrek nakli yapılmış çocuklarda grefte ve hastaya verebileceği zararlar ile ilgili bilinenler sınırlıdır. Ayrıca immünsupresif ajan kullanımının COVID-19'a bağlı sitokin fırtınasını sınırlamada etkili olabileceği de düşünülmektedir. Erişkin böbrek nakli hastalarında COVID-19'un yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, çocuklarda bu konu ile ilgili veriler sınırlıdır.

New York'tan yapılan bir bildiride ortalama yaşı 60 olan, SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu ("*polymerase chain reaction*", PCR) pozitif 36 erişkin böbrek nakilli hastanın 21 günlük verileri paylaşılmış ve hastaların %78'inde hastane yatışı gerektiği, yatan hastaların %96'sında viral pnömoni bulguları olduğu, %39'unun mekanik ventilasyon, %21'inin renal replasman tedavisi ihtiyacı olduğu, onunun (%28) kaybedildiği, kaybedilen hastaların hepsinin yakın zamanda nakil olan hastalar olduğu ve son beş hafta içerisinde anti-timosit globülin tedavisi aldığı bildirilmiştir. Bu bulgularla erişkinlerde COVID-19'un böbrek nakil alıcılarında genel popülasyona göre daha kötü seyrettiği, mortalite oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Nair ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ortalama yaşı 57 olan, SARS-CoV-2 PCR pozitifliği olan 10 erişkin böbrek nakli alıcısının klinik seyri incelenmiş, en sık görülen başlangıç bulgularının genel popülasyona benzer şekilde ateş, öksürük ve myalji olduğu, yedi hastada anormal röntgen veya bilgisayarlı tomografi bulguları olduğu, bu hastaların beşinde akut böbrek hasarı (ABH) geliştiği, üçünün (%30) kaybedildiği görülmüştür.

Kuzey Amerika ve Avrupa'daki 12 merkezden COVID-19 nedeni ile hastaneye yatışı olan toplam 144 böbrek nakilli erişkin hastanın medikal kayıtlarının incelendiği bir çalışmada, hastalar ortalama 52 gün takip edilmiş ve 74 (%51) hastada ABH geliştiği, 42 (%29) hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu ve 46 (%32) hastanın eksitus olduğu görülmüştür. Kaybedilen hastaların yaşayanlara göre daha büyük yaşta (ortalama 66,5 yaş) olduğu, başvuru tahmini glomerüler filtrasyon hızının daha düşük olduğu ve IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Transplantasyonun son bir yıl içinde yapılmış olması, eşlik eden komorbiditeler, ırk, donörün canlı veya kadavra olması, idame immünsupresif ilaç ve renin anjiotesin sistem inhibitörü kullanımının hayatta kalanlar ve kalmayanlar arasında belirgin fark göstermediği saptanmıştır.

“The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association” (ERA-EDTA) kayıt sistemi verilerine göre SARS-CoV-2 pozitif saptanan 1013 erişkin böbrek nakli hastasının 28 günlük mortalitesi incelendiğinde, hastaların 191’inin kaybedildiği görülmüştür ve böbrek nakilli hastaların mortalite riskinin diyaliz hastalarının mortalite riskinden %28 daha fazla olduğu saptanmıştır. Böbrek nakli hastaları arasında mortalite açısından risk faktörleri incelendiğinde yalnızca ileri yaşın artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İmmüsupresif kullanımının sitokin fırtınasını engellemede avantaj sağlayabileceği düşünülmese de, nihai olarak nakil hastası olmanın dezavantaj olduğu düşünülmüştür.

Ülkemizden yapılan çok merkezli, retrospektif bir çalışmada ise COVID-19 nedeni ile hastaneye yatmış, ortalama yaşı 48,4 olan, 109 böbrek nakilli hastanın verileri incelenmiş, 14 (%12,8) hastanın kaybedildiği, 46 (%42,2) hastada ABH geliştiği ve 4 (%3,7) hastanın renal replasman tedavisine ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Kaybedilen hastalarda iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, ABH ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişme oranı yaşayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte kaybedilenler ve yaşayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, primer böbrek hastalığı, eşlik eden diğer komorbid durumlar, ACEİ/ARB kullanımı öyküsünde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Altmış yaş üzerinde olmak, iskemik kalp hastalığı öyküsü, başlangıç serum kreatinin düzeyi ve lenfosit sayısı hastalığın ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

COVID-19’un çocuklarda erişkinlere göre daha hafif seyrettiği, prognozunun daha iyi olduğu bilinmekle birlikte, kronik komorbiditeleri olan çocuklarda hastalığın gidişatı ile ilgili veriler kısıtlıdır. İspanya Pediatrik Nefroloji Derneği’nin yürüttüğü bir çalışmada üçü böbrek nakli olmak üzere kronik renal patolojisi olan ve COVID-19 geçiren toplam 16 çocuğun verileri incelenmiş ve böbrek nakli hastası olan üç hastanın ikisinde başvuruda yetersiz sıvı alımına bağlı ABH tespit edilmiştir. Bu hastaların böbrek fonksiyonlarının birkaç gün içerisinde normale döndüğü görülmüştür. Hastaların hiçbirinde oksijen tedavisi gereksinimi olmamıştır.

Goss ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada, SARS-CoV-2 pozitif saptanan sekizi böbrek nakilli olan pediatrik solid organ transplantasyonu yapılmış 26 hastanın verileri incelenmiş, sekiz hastada hastane yatışı

gerektiği, hepsinin bulgularının izlemde gerilediği, sadece iki hastanın (biri böbrek nakilli) akciğer grafisinde infiltrasyon görüldüğü ve hiçbir hastada progresif kötüleşme veya ölüm olmadığı saptanmıştır. En sık bulguların genel popülasyona benzer şekilde öksürük, ateş ve boğaz ağrısı olduğu görülmüştür. Sadece iki hastada immünsupresif ilaçların azaltılması gerektiği ve bu hastalarda 72 saat içerisinde bulguların gerilediği bildirilmiştir.

Böbrek hastalığı nedeniyle immünsupresif tedavi alan çocuklarda COVID-19'un seyrinin incelendiği çok merkezli başka bir çalışmada ise, 53'ü böbrek nakilli olan 113 hasta ortanca 43 gün izlenmiş ve böbrek nakli ile nefrotik sendrom ve diğer glomerülofritler hastalık ciddiyeti açısından benzer bulunmuştur. COVID-19 ciddiyeti ile hastaların diyaliz tedavisi altında olup olmaması, alta yatan böbrek hastalığının türü ve immünsupresif ilaç sayısı arasında ilişki bulunmamıştır. Bu seride de böbrek hastalığı nedeni ile immünsupresif tedavi alan çocuk hastaların çoğunda COVID-19'un hafif seyrettiği görülmekle birlikte, altı hastada ventilasyon desteği ihtiyacı geliştiği, bunların dördünün kaybedildiği ve kaybedilen hastaların hepsinin düşük gelirli ülkelerden olduğu rapor edilmiştir.

*“The Improving Renal Outcomes Collaborative”*in kayıtlarındaki SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanan 24 böbrek nakilli çocuğun verilerine bakıldığında; hastaların %25'inin asemptomatik hastaların taranması esnasında tesadüfen saptandığı, 19 (%79,2) hastaya sadece destek tedavisi verildiği, 16 (%66,7) hastanın ayaktan izlendiği, sadece bir hastada yoğun bakım endikasyonu olduğu, 20 (%83,3) hastada greft ile ilişkili komplikasyon görülmezken, iki hastada ABH saptandığı, bir (%4,2) hastada T-hücre aracılı, bir (%4,2) hastada da antikör aracılı rejeksiyon görüldüğü, hiçbir hastada greft kaybı görülmediği bildirilmiştir. Tüm vakalarda hastalık kendini sınırlamış, akut solunum yetmezliği, entübasyon ihtiyacı, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, çoklu organ yetmezliği veya ölüm görülmemiştir.

Böbrek nakilli çocuklarda COVID-19'un klinik prezentasyonu sağlıklı çocuk popülasyonuna benzer şekilde sıklıkla ateş, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, ishal şeklindedir. Ancak immünsupresif tedavi alan hastalarda başlangıç bulgularının atipik olabileceği, ateş görülmeyebileceği, döküntü ve gastro-intestinal bulguların ön planda olduğu bir klinik tablo görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmalar erişkin popülasyonda böbrek nakilli hastalarda COVID-19'un prognozu kötü olduğunu göstermişken, çocukluk çağında böbrek nakli hastalarında benzer sonuçlar elde edilmemiştir. Çocuk böbrek nakli hastalarında COVID-19 genellikle hafif seyirlidir ve ciddi solunum yetmezliği, artmış mortalite ve bozulmuş greft sağ kalımı ile ilişkilendirilmemiştir. Bununla birlikte verilerin sınırlı olması nedeni ile bu hastalık grubunda SARS-CoV-2 enfeksiyonu görüldüğü zaman dikkatli yaklaşım gereklidir.

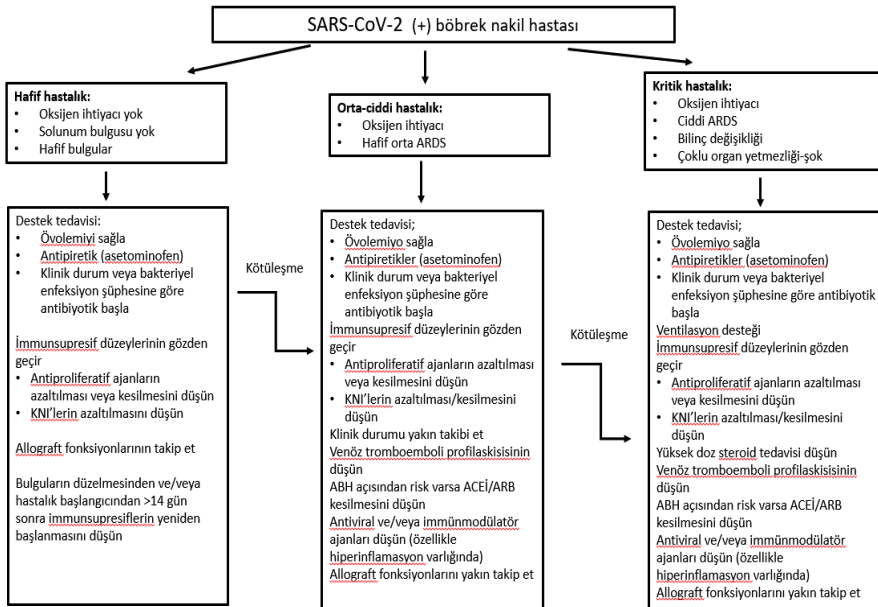
Böbrek nakli hastalarında COVID-19'un yönetimi ve tedavisi

Böbrek nakli ve immünsupresif tedavi kullanımı COVID-19 açısından risk oluşturmakla birlikte böbrek nakilli hastalar da kendi içerisinde risk gruplarına ayrılır. Nakil sonrası ilk altı ay içerisinde olan hastalar veya akut rejeksiyon tedavisi nedeni ile yüksek dozda immünsupresif tedavi (yüksek doz steroid, rituksimab, timoglobulin) almış olan hastalar, greft fonksiyonları stabil olmayan hastalar, obezite, diyabetes mellitus, kronik akciğer veya kalp hastalığı, nörolojik hastalık, romatolojik hastalık, inflamatuvar bağırsak hastalığı, hematolojik hastalık, ciddi karaciğer hastalığı gibi komorbiditeleri olan hastalar veya malignite, immün yetmezlik gibi eşlik eden immün sistem sorunları olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilirken, böbrek naklinin 6-12. ayında olan hastalar, akut rejeksiyon tedavisinin 3-6. ayında olan hastalar, immünsupresif tedavi dozlarının arttırıldığı hastalar orta riskli, stabil ve düşük düzeyde immünsupresif tedavi alan hastalar, akut rejeksiyon tedavisi üzerinden 6 aydan fazla geçmiş olan hastalar, stabil greft fonksiyonu olan hastalar ve eşlik eden komorbiditesi olmayan hastalar düşük riskli kabul edilirler.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hücresel immünite vücudun en önemli savunma mekanizmalarındandır. Ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastaların çoğunda lenfopeni mevcuttur ve lenfosit sayısı ile hastalık ciddiyeti arasında negatif bir ilişki mevcuttur. Bunun yanı sıra kritik hastalarda yüksek sitokin düzeyleri ve hiperinflamasyon mortalite ile ilişkilidir. Böbrek naklinde kullanılan immünsupresif ilaçlar da lenfosit fonksiyonları üzerine olan etkileri nedeni ile hastalar için risk oluşturabilir. Bununla birlikte, bu hastalarda primer hastalığın kontrol altında olması da çok önemlidir ve bu nedenle hastaların yönetiminde kararlar enfeksiyon riski ve hastalık kontrolünü dengede tutacak şekilde vaka bazında verilmelidir.

Aktif SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren erişkin nakil hastalarında immünsupresif tedavilerin azaltılması akut rejeksiyon veya greft kaybı ile ilişkilendirilmemiştir ancak hastaların uzun dönem izlemleri ile ilgili yeterli veri mevcut değildir.

COVID-19’da immünsupresif rejiminin düzenlenmesi ile ilgili kanıta dayalı veriler olmamakla birlikte, klinik deneyimler ve uzman görüşleri hafif ve orta düzeydeki enfeksiyonda antiproliferatif ajanların (mikofenolat mofetil, azatioprin) azaltılması veya kesilmesi lehinedir. Koronavirüsün replikasyonu sırasında imünofilin yolağına ihtiyacı olması ve kalsinörin inhibitörlerinin (KNİ) bu imünofilin yolağını bloke edici etkisi olması nedeni ile orta-ciddi enfeksiyon olmadığı sürece KNİ’lerin kesilmesi önerilmemektedir. İmmünsupresif tedavinin azaltıldığı veya kesildiği hastalarda ise tedaviye yeniden başlanması vaka bazında değerlendirilmeli, hastanın klinik durumuna, semptomların düzelmesine ve greftin durumuna göre karar verilmelidir (Şekil I).



Şekil I. Şüpheli/doğrulanmış COVID-19’u olan pediyatrik böbrek nakli hastaları için önerilen yönetim algoritması.

SARS-CoV-2: şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2, ARDS: akut solunum sıkıntısı sendromu, KNİ: kalsinörin inhibitörü, ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: anjiyotensin reseptör blokerleri, ABH: akut böbrek hasarı.

COVID-19'da, özellikle de çocuklarda spesifik antiviral ve immün modulator tedavilerin kullanımı ile ilgili kanıtlar sınırlıdır. Verilerin çoğu erişkin çalışmalarından elde edilmiştir. Çocuk hastaların çoğunda antiviral tedavi gerekli değildir. Bununla birlikte nadir de olsa ciddi (oksijen ihtiyacı varlığı) veya kritik hastalığı (mekanik ventilasyon ihtiyacı, sepsis veya çoklu organ yetmezliği, klinikte hızlı kötüleşme) olan çocuklarda vaka bazında değerlendirme yapılarak antiviral tedavi başlanabilir. Antiviral tedavi kullanılacaksa ön planda remdesivir önerilmektedir. Remdesivir tedavisi süresi tercihen beş gün olmakla birlikte 10 güne kadar uzaltılabilir. Sistemik steroid tedavisi ciddi ve kritik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda hızlı klinik kötüleşme veya ventilatör desteği ihtiyacı varsa verilebilir.

Böbrek nakli hastaları immünsupresif ve diğer destekleyici tedaviler ile birlikte çoklu ilaç kullanımı olan hastalardır. Antiviral tedavi kullanılacaksa ilaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalı, özellikle KNİ düzeylerinin etkilenebileceği akılda tutulmalı ve yakın ilaç düzeyi takibi yapılmalıdır.

Böbrek nakli aktivitesi

Pandeminin başında birçok merkez sürecin nasıl ilerleyeceğinin belli olmaması ve verilerin sınırlı olması nedeni ile böbrek nakli aktivitesine nasıl devam edeceklerine karar verme konusunda zorlanmışlardır. Bu durum son dönem böbrek yetmezliğinin en iyi tedavi şeklinin böbrek nakli olması nedeni ile birçok hastayı etkilemiştir. Dünya'da pek çok merkezde salgının başlangıcında nakil aktivitesinde, özellikle de canlı donörlerden yapılan nakillerde azalma olmuştur. Bu azalmadaki ana sebepler organ nakli sonrasında verilecek immünsupresif tedavilerin olası COVID-19'un prognozuna olumsuz etkisi, immünsuprese hastaların COVID-19'a yakalanması durumunda virüsü normal popülasyona göre daha uzun süre yayabileceği ve bunun da halk sağlığı açısından risk oluşturması ve salgın nedeni ile hastanelerde böbrek nakli için uygun ortamın sağlanamayacağı ile ilgili kaygılardır. Ancak son dönem böbrek yetmezliğindeki hastalar için en uygun tedavi olan böbrek naklinin ertelenmesi, nakil bekleme listelerindeki hastalarda artmış mortalite ile sonuçlanmıştır. Böbrek nakli için bekleme listesinde olan ve böbrek nakli yapılmış olan hastalarda COVID-19'un seyrinin incelendiği bir çalışmada; benzer demografik özelliklere ve benzer komorbiditelere rağmen bekleme listesindeki COVID-19 hastalarının hastaneye yatışa ihtiyaç duyma (%82'ye karşı %65) ve ölüm oranları (%34'e karşı %16) böbrek nakli yapılmış olan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır.

COVID-19'un çocukluk çağında hafif seyirli olması ve salgının ilerleyen dönemlerinde sağlıklı çocukların yanı sıra immünsupresif tedavi kullanan, böbrek nakli olmuş çocuklarda da sağlıklı çocuklara benzer şekilde genellikle hafif seyirli gittiğinin saptanması üzerine nakil aktivitesi yeniden artmaya başlamıştır. COVID-19'un immünsupresif tedavi alan çocuklarda artmış mortalite ile ilişkili olmaması ve çocuklarda transplantasyonun geciktirilmesinin diyalize bağlı artmış morbidite ile ilişkili olması nedeni ile gerekli önlemler alınarak ve bölgedeki salgın durumu göz önüne bulundurularak nakil aktivitelere kontrollü bir şekilde devam edilmesi önerilmektedir.

Pandemi sürecinde böbrek nakli yapılırken dikkat edilmesi gereken bazı hususlar ve alınması gereken önlemler mevcuttur. Bununla ilgili Dünya'da çeşitli rehberler bulunmakla birlikte genel olarak bakıldığında öncelikle hastanede COVID-19 açısından güvenli bölgeler oluşturulması, ölü donörlerden mümkünse 48 saat önce PCR negatifliği görülmesi, canlı donör COVID-19'a yakalandıysa nakilin izolasyonun ilk gününden en erken 28 gün sonraya ve nazofaringeal sürüntüden bakılan PCR sonucu negatif olana kadar ertelenmesi, donörlerin son iki haftada mümkünse kendilerini izolasyona almaları, donörlere son üç günden daha geç olmayacak şekilde COVID-19 testi yapılması ve test sonrası donörün kendini izole etmesi önerilmektedir. Nakil alıcıları açısından bakıldığında ise, nakil bekleme listelerindeki hastalarda COVID-19 semptomu gelişirse listeden çıkarılmaları, PCR negatif gelse bile bir süre bulgu takibi yapılması, PCR pozitif gelirse en az 28 gün semptomsuz geçirildiğinde ve kontrol PCR negatif geldiğinde listeye geri alınması, alıcıdan da nakilden önce PCR bakılması, kadavradan nakil yapıldığında da aynı şekilde nakilden önce SARS-CoV-2 PCR kontrolü yapılması, sonuçlar negatif çıkanı kadar immünsupresyon ve nakil işlemine başlanmaması, ancak bu işlemin soğuk iske mi süresini uzatacağı ve buna bağlı komplikasyonları arttıracığının akılda tutulması ve mümkün olan en kısa sürede işlemlerin tamamlanması, transplantasyon sürecinde her merkezin kendi immünsupresif rejimini gözden geçirmesi, anti-timosit globülin, alemtuzumab gibi hücre depleksiyonu yapan ajanlardan mümkünse kaçınılması, desensitizasyon gerektiren hastaların nakillerinin ertelenmesinin düşünülmesi önerilmektedir.

Böbrek nakli hastalarının izlemi

Böbrek nakli olan çocukların greft fonksiyonlarının, immünsupresif ilaç düzeylerinin, viral yüklerinin (BK, EBV, CMV gibi) ve eşlik edebilecek kronik

böbrek hastalığının sürekli takibi gerekmektedir. Bununla birlikte hastaların SARS-COV-2'ye maruz kalmamaları için hastaneye gelme sıklığının azaltılması gerekmektedir. Bu nedenle pandemi sürecinde sağlık ekibi ve aileler arasındaki iletişim hastaların gereksiz yere hastaneye gelmelerini önlemek ve takiplerinde eksikliğe yol açmamak açısından çok önemlidir. Bu iletişimin sağlanmasında teletıp uygulamaları büyük kolaylık sağlamaktadır. Hastalarla iletişim kurarken mümkün olduğunca yüz yüze görüşme yerine telefon, video veya e-posta kullanılması, zorunlu olmayan yüz yüze randevuların iptal edilmesi, elektronik reçete kullanımı, kan basıncı takibi, büyüme takibi gibi ailelerin evde yapabileceği uygulamalar için olan hastane vizitlerinin yerine teletıpın kullanılması enfeksiyonun yayılmasını azaltmada etkilidir. Eğer yüz yüze görüşmek gerekiyorsa hastalardan sosyal mesafeye dikkat etmeleri, mümkünse randevuya tek kişi ile gelmeleri ve toplu taşıma aracı kullanmamaları istenmelidir. Bekleme süresini en aza indirmek için randevuların dikkatli planlanması, hastaların randevuya tam saatinde gelmeleri konusunda uyarılması, hastalara kliniğe ulaşmak için hastane içerisinde “temiz bir yol” sağlanması, tedavi ve reçetelendirmelerin hızlı bir şekilde yapılması önemlidir.

Böbrek nakli hastalarında okul devamlılığı

Pandemide yüz yüze eğitimde böbrek nakilli hastaların okula devamlılığı ile ilgili öneriler çok kısıtlıdır. Pediatrik böbrek nakli hastalarının enfeksiyonlar için artmış risk altında olduğu bilinmekle birlikte, COVID-19 özelinde bakıldığında şimdiye kadar yayınlanan vaka raporları ve vaka serilerinde nakil hastalarının sağlıklı çocuklara benzer bir klinik seyir sergilediği gösterilmiştir. Bununla birlikte elimizdeki veriler kısıtlıdır ve hastaların immünsuprese olmaları ve eşlik eden komorbid durumları nedeni ile konuya dikkatli yaklaşılması gerekmektedir. Hasta özelinde bakıldığında ise yakın zamanda böbrek nakli yapılmış olması, indüksiyon tedavisinde kullanılan immünsupresif ajanlar (anti timosit globülin gibi), yakın zamanda (<3 ay) rejeksiyon tedavisi almış olması, genel hijyen, maske ve mesafe kurallarına uyum sağlayıp sağlayamayacağı hastanın bireysel riskini belirlemektedir. Bunun yanı sıra COVID-19'un toplumdaki yaygınlığı, toplumsal önlemlerin seviyesi, okul bazında alınan önlemler de göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak böbrek nakilli hastalarda okula devamlılık ile ilgili karar verilirken hastanın risk durumu, toplumdaki COVID-19 sıklığı, okul ve toplumda alınan önlemler göz önünde bulundurularak, hastanın medikal durumu ile sosyal ve duygusal durumu arasında denge kurularak vaka bazında karar verilmez.

KAYNAKLAR

1. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. COVID-19 and Kidney Transplantation. *The New England journal of medicine*. 2020;382(25):2475-2477.
2. Angeletti A, Cravedi P, Ghiggeri GM. Handling immune-suppressive therapies during SARS-CoV-2 pandemic: insights from pediatric datasets. *J Nephrol*. 2020;33(5):883-885. doi:10.1007/s40620-020-00821-1
3. Bombback AS, Canetta PA, Ahn W, Ahmad SB, Radhakrishnan J, Appel GB. How COVID-19 Has Changed the Management of Glomerular Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(6):876-879. doi:10.2215/CJN.04530420
4. Charnaya O, Chiang TP, Wang R, et al. Effects of COVID-19 pandemic on pediatric kidney transplant in the United States. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2021;36(1):143-151.
5. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-2629.
6. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter Initial Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020;9(6):701-715.
7. Craig-Schapiro R, Salinas T, Lubetzky M, et al. COVID-19 outcomes in patients waitlisted for kidney transplantation and kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2021;21(4):1576-1585.
8. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2020;20(11):3140-3148.
9. Doná D, Torres Canizales J, Benetti E, et al. Pediatric transplantation in Europe during the COVID-19 pandemic: Early impact on activity and healthcare. *Clinical transplantation*. 2020;34(10):e14063.
10. Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney international*. 2020;98(1):27-34.
11. Goss MB, Galván NTN, Ruan W, et al. The pediatric solid organ transplant experience with COVID-19: An initial multi-center, multi-organ case series. *Pediatric transplantation*. 2020:e13868.
12. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney international*. 2020;98(6):1540-1548.
13. Kronbichler A, Gauckler P, Windpessl M, et al. COVID-19: implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):365-367. doi:10.1038/s41581-020-0305-6

14. Mahajan R, Lipton M, Broglie L, Jain NG, Uy NS. Eculizumab treatment for renal failure in a pediatric patient with COVID-19. *J Nephrol.* 2020;33(6):1373-1376. doi:10.1007/s40620-020-00858-2
15. Marlais M, Wlodkowski T, Al-Akash S, et al. COVID-19 in children treated with immunosuppressive medication for kidney diseases [published online ahead of print, 2020 Dec 21]. *Arch Dis Child.* 2020; archdischild-2020-320616. doi:10.1136/archdischild-2020-320616
16. Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, et al. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(7):e17-e18. doi:10.1016/S2352-4642(20)30145-0
17. Mastrangelo A, Morello W, Vidal E, et al. Impact of COVID-19 Pandemic in Children with CKD or Immunosuppression. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(3):449-451. doi:10.2215/CJN.13120820
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England).* 2020;395(10229):1033-1034.
19. Melgosa M, Madrid A, Álvarez O, et al. SARS-CoV-2 infection in Spanish children with chronic kidney pathologies. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1521-1524. doi:10.1007/s00467-020-04597-1
20. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2020;20(7):1819-1825.
21. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In: COVID 19 rapid guideline: renal transplantation. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright © NICE 2020.; 2020.
22. Oto OA, Ozturk S, Turgutalp K, et al. Predicting the outcome of COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *BMC nephrology.* 2021;22(1):100.
23. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2020;35(12):2083-2095.
24. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2020;20(7):1800-1808.
25. Rawson A, Wilson AC, Schwaderer AL, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in two pediatric patients with kidney disease on chronic immunosuppression: A case series. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis.* 2021;25(1):E1-e5.

26. Ritschl PV, Nevermann N, Wiering L, et al. Solid organ transplantation programs facing lack of empiric evidence in the COVID-19 pandemic: A By-proxy Society Recommendation Consensus approach. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2020;20(7):1826-1836.
27. Robinson C, Ruhl M, Kirpalani A, et al. Management of Canadian Pediatric Patients With Glomerular Diseases During the COVID-19 Pandemic: Recommendations From the Canadian Association of Pediatric Nephrologists COVID-19 Rapid Response Team. *Can J Kidney Health Dis*. 2020; 7:2054358120970713. Published 2020 Nov 13. doi:10.1177/2054358120970713
28. Teoh CW, Gaudreault-Tremblay MM, Blydt-Hansen TD, et al. Management of Pediatric Kidney Transplant Patients During the COVID-19 Pandemic: Guidance From the Canadian Society of Transplantation Pediatric Group. *Canadian journal of kidney health and disease*. 2020;7:2054358120967845.
29. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020;31(7):1409-1415.
30. Varnell C, Jr., Harshman LA, Smith L, et al. COVID-19 in pediatric kidney transplantation: The Improving Renal Outcomes Collaborative. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2021.
31. Vasudevan A, Mantan M, Krishnamurthy S, et al. Managing Children With Renal Diseases During the COVID-19 Pandemic. *Indian Pediatr*. 2020;57(7):641-651. doi:10.1007/s13312-020-1893-8
32. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm'in COVID-19. *The Journal of infection*. 2020;80(6):607-613.

COVID-19 VE ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ

Dr. Dicle CANORUÇ EMET*, Dr. Alev ÖZÖN**

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve hızla tüm dünyaya yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü Mart 2020'de bu virüsün yol açtığı koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)'u, dünyayı küresel olarak etkileyen bir salgın, yani pandemi olarak ilan etmiş ve günümüze kadar tüm dünyada 3 milyona yakın ölüm bildirilmiştir. Hastalık asemptomatik geçirilebileceği gibi ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Hastalık şiddetinin geniş bir yelpazede değiştiği ve bireysel faktörlerden etkilendiği bilinmektedir.

SARS-CoV-2'nin SARS ve MERS'e benzerliği nedeniyle, ayrıca SARS-CoV-2 dokulara ACE2'ye bağlandığı ve ACE2 başta merkezi sinir sistemi olmak üzere pek çok endokrin dokuda ifade edildiğinden COVID-19'da endokrin sistemde işlev bozukluğu ya da hastalık ortaya çıkması güçlü olasılık olarak görülmekteydi. Bugüne dek erişkinlerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkilendirilen endokrin sorunlar arasında hipofiz-hipotalamusu ilgilendiren uygunsuz ADH sendromu, çocuklarda gözlemlenmedi. Erişkinlerde ayrıca SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra MRG'de hipofiz sapı kalınlaşması bildirilse de hem erişkin hem de çocuklarda bunun dışında hipofiz-hipotalamusu ilgilendiren herhangi bir bozukluk bildirilmedi. Erişkinlerde hiper ve hipotiroidi ile seyreden subakut ya da atipik tiroidit oldukça sık bildirilmekle birlikte çocukluk çağında benzer bir olgu raporlanmadı. Adrenal beze ilişkin olarak erişkinlerde akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında kortizol yüksekliği, ayrıca bir vakada akut adrenal enfarkt bildirilmekle birlikte çocuklarda adrenal

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

hastalık da henüz raporlanmış değil. Erişkinlerde COVID-19 seyri sırasında ya da sonra paratiroid disfonksiyonu bildirilmemekle birlikte akut hastalık sırasında kalsiyum düzeylerinde baskılanma saptanırken çocuklarda da COVID ilişkili çoklu enflamatuvar sendrom (MIS-C) seyrinde akut ciddi hastalık ilişkili hipokalsemi bildirildi.

Bunların dışında COVID geçirdikten kısa süre sonra yeni başlangıçlı diyabet geliştiren ya da diyabet nedeniyle izlenen erişkin hastalardan COVID sırasında ketoasidoz tablosunda başvuranlar da bildirildi. COVID'den sonra diyabet geliştiren hastalarda, ciddi COVID seyrinde ortaya çıkan sitokin fırtınası, hastalık stresi, ayrıca tedavide kullanılan glukokortikoidlerin yol açtığı insülin direnci sorumlu tutuldu. Bununla birlikte ACE2 pankreasta yüksek oranda ifade edildiğinden, virüsün doğrudan harabiyete yol açarak da diyabet gelişmesinden sorumlu olabileceği düşünülmekte idi. Erişkinlerde COVID ilişkili diyabet olguları raporlandığından çocuklarda da COVID-19 seyrinde yeni tanı diyabet ortaya çıkması olasılığı üstünde duruldu. Pandemi döneminde çeşitli ulusal ve uluslararası büyük ölçekli diyabet kütükleri yeni tanı diyabet olgularının sayısında önceki yıllara göre artış bildirmedi ancak bu döneme ilişkin bazı çelişkili yayınlar da oldu. Örneğin Amerika'da üçüncü basamak bir çocuk hastanesinde Nisan-Kasım 2020 arasındaki dönemde yeni tip 1 ve tip 2 diyabet olguların sıklığında önceki iki yıla göre artış bildirilmiş, ayrıca olguların DKA ile başvurma olasılıklarının önceki yıllara göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Bunun yanı sıra SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında diyabetli bireylerin hiperglisemisinin kontrolünde güçlük yaşandığı, özellikle de kötü kontrollü diyabetlilerin SARS-CoV-2 enfeksiyonu seyrinde DKA ile başvurma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Söz konusu çalışma doğrudan kanıt sunmasa da COVID-19'un gerek otoimmüniteyi artırarak gerekse de beta hücrelerinin işlevlerini doğrudan bozarak yeni tanı diyabet sıklığını artırdığını öne sürmektedir. Aynı şekilde İngiltere'den bir çalışmada COVID-19'un yeni tanı diyabete yol açtığını öne süren bir çalışma yayınlandı. İngiliz çalışması Londra'nın kuzeybatı bölgesinden 5 kliniğin pandemi başlangıcında Nisan-Haziran ayları arasındaki verilerini önceki yıllarla karşılaştırmış ve iki kliniğin olgu sayısında artış, diğer 3 kliniğin olgu sayısında önceki yıla göre fark olmadığını bildirmiştir. Öte yandan COVID-19 olguların yalnız bir kısmında çalışılmış ve pozitif saptanmıştır. Ayrıca daha büyük ölçekli diyabet kütüklerinde benzer bir eğilim gözlenmiş değildir.

COVID-19 ve endokrin sistem arasındaki etkileşimde ikinci olasılık; kronik endokrin sorunların COVID-19 ile ilişkili riskleri (hastalığa yakalanma, hastaneye yatırılma ya da yoğun bakım gereksinimi, ciddi hastalık, ölüm riski) artırmasıdır. Erişkinlerde özellikle obezite ve diyabetin COVID-19'la ilgili riskleri artırdığını düşündüren çok sayıda veri ortaya çıkmıştır. Pediatrik yaş grubunda COVID-19'a yakalanma riskinin erişkinlere göre daha az olduğu ve çocukların tüm vakaların yaklaşık %1-5'ini oluşturduğu bilinmektedir. Çocuklarda iki çalışmada obezitenin COVID-19'un seyrine olumsuz etkisi olduğuna ilişkin veri yayımlanmıştır. Bu çalışmalardan birisinde 50 pediatrik olguda obezitenin COVID-19 seyrinde mekanik ventilatöre bağlanma için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise 22 yaş altında hastaneye yatırılan 281 olguda ciddi pulmoner hastalık için belirlenen iki risk faktöründen birisinin obezite diğerinin başvuru sırasında hipoksi olduğu belirlenmiştir. Erişkinlerde diyabetin COVID-19 ile ilişkili hastalık riski üzerine etkisini inceleyen bir meta analizde 83 çalışmadan gelen veriler incelendiğinde COVID-19 nedeniyle enfeksiyon belirtisi gösterme ya da hastaneye yatırılma riskinin 50 yaş üstünde uzun süreli (>15y) diyabeti olanlar arasında; glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyi %9'un üstünde olanlarda ciddi, %8-9 arasında olanlarda orta derecede artmış olduğu saptandı. Aynı meta analiz ayrıca HbA1c'si yüksek erişkin nüfusta yeni tanı diyabetlilerle son 5 yılda DKA ya da ciddi hipoglisemi ile hastane yatışı olanların COVID-19 seyrinde yoğun bakım gereksinimi ya da ölüm hızlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi. Buna karşılık erişkinlerden HbA1c düzeyi %7 altında olanlar ile HbA1c düzeyi ne olursa olsun çocuk ve adolesanlar; enfeksiyon geliştirme, hastaneye yatırılma, yoğun bakım gereksinimi ve ölüm hızı en düşük grupta yer almakta idi. Çocuklarda yürütülen çalışmalar T1DM'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma riskini artırmadığını göstermiştir. Ayrıca erişkinlerdekini aksine T1DM'nin çocuk/ergenlerde hastalık şiddeti ve prognozu ile ilişkili olmadığı da saptanmıştır. COVID-19 tanısı almış T1DM'li çocuk/ergenlerin hastalığı yaşlıları ile benzer şiddette geçireceği kabul edilmektedir. Başka bir deyişle çocukluk çağında endokrin sorunlardan yalnız obezite COVID-19 ile ilişkili akciğer hastalığı ve mekanik ventilatöre bağlanma olasılığını artırmaktadır. Bu nedenle endokrin hastalıkların tamamına yakını için SARS-CoV2 enfeksiyonundan korunma tedbirleri, sağlıklı çocuklardan farklı değildir. Rutin önlemler dışında ekstra bir önlem alınması önerilmemektedir.

Genel kısıtlamaların izin verdiği ölçüde, eğitimlerine de diğer tüm sınıf arkadaşları gibi devam etmeleri önerilmektedir.

COVID-19 ve endokrin sistem ilişkisinde göz önünde bulundurulabilecek bir başka yön ise kronik endokrin hastalıkların yönetiminde pandeminin doğurduğu koşullardan kaynaklanan güçlükler; ayrıca akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında kronik endokrin hastalığın yönetimine ilişkin sorunlardır. Pandeminin doğurduğu kısıtlamalar ister istemez yaşam tarzı değişikliklerine yol açmış olup beslenme ve egzersiz alışkanlıklarında değişikliğe yol açmakla kalmamış aynı zamanda çeşitli nedenlere bağlı stres nedeniyle stres ilişkili davranış biçimlerine de neden olmuştur. Stres nedenleri arasında uzun süreli kapalı kalma, yaşam tarzında köklü değişiklik ortaya çıkması, sosyal izolasyon, pandeminin başlangıcında var olan bilinmezlikler ve kronik hastalıkla ilgili endişeler sayılabilir. Ayrıca bir yandan sağlık hizmetlerine ayrılan mali ve alt yapı kaynaklarının pandemiye kaydırılması, diğer yandan da kalabalık yerlerde ya da hastane ortamında hastalığa yakalanma endişesi nedeniyle sağlık hizmetlerine erişimde ortaya çıkan kısıtlılıklar kronik hastalık yönetiminde sorunlar doğurmuştur. Almanya Diyabet Prospektif İzlem Kütüğü'nün 2018 ve 2019 yılları Mart-Mayıs dönemi çocuk-adölesan verileri 2020 yılının aynı dönemiyle karşılaştırıldığında yeni tanı diyabetli sıklığı, ortalama tanı yaşı, cinsiyete göre ve tanı yaşlarına göre dağılımda anlamlı değişiklik olmazken; diyabet ketoasidoz sıklığı % 20 oranında (%24'den %40'a), ciddi ketoasidozla başvuru sıklığı ise özellikle 6 yaş altındaki grupta iki katına kadar (%12'den % 24'e) yükselmiştir. Bu durum yeni tanı diyabetlilerin diyabete ilişkin belirti ve bulgular ortaya çıktıktan sonra sağlık kuruluşuna erişimlerinde gecikmeye bağlanmıştır. 2008 yılında dünyada 82 merkezle başlayan bugün 100 merkezden 22.000'den fazla hastanın verisinin izlendiği "Better control in pediatric and adolescent diabetes: Working to create centers of reference (SWEET)" kütüğünden, pandeminin ilk dalgası (Mayıs-Haziran 2020) ile ikinci dalgası (Ağustos-Eylül 2020) sırasındaki verileri, 2019 yılının aynı dönemleriyle karşılaştıran bir çalışmada, diyabetli çocuk ve adölesanların yaş, cinsiyet dağılımı, diyabet süresi, vücut kitle indeksi standart sapma (VKİ-SDS) ve insülin dozlarında farklılık olmadığı gösterilmiştir. HbA1c düzeyinde ise pandeminin ilk dalgasında önceki yıla göre düşme olmakla birlikte ilk dalgadan sonra bir önceki yıla göre benzer bulunmuştur. Öte yandan ciddi hipoglisemi sıklığı ilk dalgada azalırken DKA sıklığında artış gözlenmiştir. İlk dalgada DKA artışı

merkezlerin/ölkelerin COVID ilişkili ölüm hızı en üst çeyrekte olanlarında en yüksek oranda idi. Glisemik kontrole ilişkin verilerdeki iyileşmenin, pandeminin kapanma dönemlerinde çocukların evde daha sıkı izlenmesinden kaynaklandığı; yeni tanı diyabetlilerde görölen DKA ile başvuru sıklığında artışın ise sağık kuruluşlarına başvuruda gecikmeler yaşanmasından kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca SWEET kütüğü verileri pandeminin ilk dalgasında diyabetliler arasında insülin pompası kullanımının arttığını, sürekli glukoz izleme cihazlarının kullanım oranının ise düştüğünü gösterdi.

COVID-19 pandemisinde diyabet yönetiminde en köklü değışikliklerden birisi özellikle Batılı ölkelerde tele-tıp (*telemedicine*) ve tele-izlemin (*tele-monitoring*) yaygınlaşması oldu. Tele-tıp telefon, video konferans vb iletişim teknolojilerinin uzaktan hasta hizmetinde kullanılması; tele-izlem ise diyabet teknolojilerinin diyabet belirteçlerini izleme, gönderme ve sağık personeliyle paylaşmak için kullanılması anlamına gelmektedir. 2021 yılında yayımlanan bir derlemede COVID-19 pandemisi sırasında 70.000'e yakın hastayı kapsayan 27 kohortun tele-izlem (Sürekli glukoz monitörizasyonu (SGM) ile glukoz izlem) verileri incelendiğinde, 25 kohortta glisemik kontrolün bozulmadığı, hatta 23'ünde düzelme göröldüğü; ayrıca kan şekerinin 70-180 mg/dl arasında olduğı süre (HGS, hedefte geçirilen süre) incelendiğinde 19 kohortta HGS'nin ortalanca %3,3 arttığı, 7 kohortta değışmediğı bildirildi. Ayrıca HGS'yi raporlayan kohortlarda diyabetlilerin %30'unun HGS'sinde %5 ya da daha fazla bir artış saptandı. Diyabetli çocuklarda ise pandeminin doğurduğı kapanma döneminde egzersize ayrılan zaman azalmakla birlikte yemek düzeni ve düzeltme boluslarının daha başarılı uygulanabilmesi nedeniyle HGS artarken, hedef üstünde geçirilen sürede (HÜS) azalma gözlemlendi. Yukarıda belirtilen 27 kohorttan 4'ü tele-tıp uygulamaları ve sonucuna ilişkin veri de içermekteydi. Bir çalışmada tele-tıp vizitine katılan ve katılmayan diyabetliler karşılaştırılmış olup tele-tıp vizitine katılanların ortalama kan şekeri, glukoz yönetim belirteci, HGS ve HÜS yüzdelerinde diğeri gruba göre anlamlı düzeyde iyileşme gözlemlendiğı bildirilmişti. Öte yandan sosyoekonomik güçlük yaşayan alt grupta HGS'de azalma gözlemlendi. Sonuç olarak pandemiye diyabetlilere ilişkin veriler tele-tıbbın izlemde maliyet etkin bir yöntem olduğunu, tele-izlemin ise günlük insülin dozlarında artışa yol açmakla birlikte glikolize hemoglobin düzeyini stabilizelediğini, ayrıca akut diyabet komplikasyonlarını önlemede başarılı olabileceğini, pandemi döneminde hastane vizitleri ve

bulaş riskini azaltmada her iki yöntemin de etkin kullanılabileceğini ortaya koydu.

Pandeminin çocukluk çağı obezitesinin yönetimini de güçleştirmesi beklenir. Pandemi döneminde çocukluk çağı obezitesinin seyrini inceleyen bir çalışma; üçüncü basamak üniversite hastanesinde izlenen fazla kilolu ve obez çocuklara kapanma döneminde, bir ay ara ile gerçekleştirilen telefon anketi ile antropometrik ölçümler, yeme-egzersiz alışkanlıkları, psikolojik durum incelemesi yapılarak kapanma döneminde ekran süresi daha fazla olanların vücut kitle endeksinde (VKİ) artış olduğunu, çocukların yarıdan fazlasının evde pişirilen tatlı, ekmek, pizza gibi yiyecekler tükettiğini, % 80'inin ruhsal sıkıntıdan yakındığını, VKİ'de artış olanlarda kötü beslenme skorlarının daha yüksek, ayrıca duygusal yeme davranışının daha sık olduğunu bildirmiştir. Pandemide İtalya'dan bir başka çalışmada 3 haftalık kapanma dönemde 41 adolesan çocuğun sebze tüketiminde değişiklik olmazken meyve, cips, kırmızı et, şekerli içecek tüketimi ve öğün sayısında artış olduğu; ayrıca sportif aktiviteyle geçirilen sürede ortalama 2,5 saat azalma, uyku süresinde ortalama 1 saate yakın, ekran süresinde de ortalama 5 saat artış olduğu bildirildi. İsrail'den 5-18 yaş arası 220 çocukta pandeminin kapanma döneminde yürütülen boy, VKİ ve vücut kompozisyonunu biyoelektrik empedans (BEİ) ile 4 aylık dönemde uzunlamasına inceleyen bir çalışma, başlangıçta düşük ve normal kilolu olan çocuklarda VKİ ve BEİ ile belirlenen kas/yağ oranı z-skorlarında iyileşme olduğunu; fazla kilolu ve obez çocuklarda ise her iki parametrenin de stabil kaldığını gösterdi. Çalışmada kapanma sırasında fiziksel aktivitesini artıranların vücut kompozisyonunda gelişme, sosyoekonomik durumu daha düşük olanların ise kötüleşme gösterdiği ortaya kondu. Pandemi döneminde çocukluk çağı obezitesi açısından en temel iki risk gıda güvensizliği nedeniyle raf ömrü uzun gıdaların tercih edilmesi; bu tür gıdaların yemeye hazır, işlenmiş, o nedenle kalori yoğun gıdalar olması, ayrıca sedanter etkinlikler ve süresinde artış olmasıdır. Öte yandan bu dönemde medya araçları ve tele-tıp kullanılarak ders programlarına fizik aktivite eklenmesi, web tabanlı fizik aktivite programları (yoga vb) ile evde yapılabilecek egzersizlerin desteklenmesi, yaşam tarzını iyileştirici eğitim videoları ile kilo kontrolünü sağlamak olanaklı olabilir.

Sonuç olarak COVID-19'un çocuk ve gençlerde endokrin bozukluk riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar ortaya çıkmadı, ayrıca endokrin hastalıkların

COVID-19’a yakalanma ve yakalandıklarında da morbid obezite dışında ciddi hastalık riski oluşturmadağı görölmüştür. En önemli noktalardan birisi obezite dışında çocukluk çağı kronik endokrin hastalıklarının COVID-19 açısından ciddi hastalık riski oluşturmadağı bilgisinin kronik hastalıklarla mücadele eden çocukların ailelerine anlatılması, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalananlar için “hastalık sırasında endokrin sorunun yönetimine ilişkin genel kuralların” (örn. diyabetlilerde daha sıkı kan şekeri kontrolü, adrenal yetmezliğı olan ve glukokortikoid replasmanı yapılan çocuklarda glukokortikoidlerin stres dozuna artırılması, hipokalsemiyle seyreden kronik hastalığı olan çocuklarda hastalık sırasında ek doz kalsiyum verilmesi, vb) uygulanmasına önem verilmesidir. Pandemi döneminde kronik endokrin hastalıkların yönetimi, ayrıca obezitenin önlenmesi için uzaktan iletişim ve teknoloji kullanımı önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alonso GT, Ebekozien O, Gallagher MP, et al. Diabetic ketoacidosis drives COVID-19 related hospitalizations in children with type 1 diabetes. *J Diabetes*. 2021; 13(8):681-687.
2. Azoulay E, Yackobovitch-Gavan M, Yaacov H, et al. Weight status and body composition dynamics in children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *Front Pediatr* 2021;9:707773.
3. Cardona-Hernandez R, Cherubini V, Iafusco D, Schiaffini R, Luo X, Maahs DM. Children and youth with diabetes are not at increased risk for hospitalization due to COVID-19. *Pediatr Diabetes*. 2021 Mar;22(2):202-206.
4. Chang DJ, Moin T. Coronavirus disease 2019 and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021 Feb 1;28(1):35-42.
5. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;164:e108166.
6. Cipolla C, Curatola A, Ferretti S, et al. Eating habits and lifestyle in children with obesity during the COVID19 lockdown: a survey in an Italian center. *Acta Biomed* 2021;92(2):e2021196.
7. Danne T, Lanzinger S, de Bock M, et al. A Worldwide Perspective on COVID-19 and Diabetes Management in 22,820 Children from the SWEET project: diabetic ketoacidosis rates increase and glycemic control is maintained. *Diabetes Technol Ther* 2021;23: 632-641.
8. Danne T, Limbert C, Domingo MP, et al. Telemonitoring, telemedicine and time in range during the pandemic: Paradigm change for diabetes risk management in the post-COVID future. *Diabetes Ther* 2021;12:2289–2310.
9. DiMeglio LA, Albanese-O'Neill A, Muñoz CE, Maahs DM. COVID-19 and Children With Diabetes-Updates, Unknowns, and Next Steps: First, Do No Extrapolation. *Diabetes Care*. 2020 Nov;43(11):2631-2634.
10. Elbarbary NS, Dos Santos TJ, de Beaufort C, Agwu JC, Calliari LE, Scaramuzza AE. COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: Perceptions of health care professionals worldwide. *Pediatr Diabetes*. 2020 Nov;21(7):1083-1092.
11. Freire Santana M, Borba MGS, Baía-Silva DC, et al. Case report: adrenal pathology findings in severe COVID-19: an autopsy study. *Am J Trop Med Hyg* 2020;103:1604-1607.
12. Habib MB, Sardar S, Sajid J. Acute symptomatic hyponatremia in setting of SIADH as an isolated presentation of COVID-19. *Infect Dis Cases* 2020;21:e00859.
13. Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat Metab* 2020;2:1021-1024.
14. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: <https://covid19.who.int/> (Erişim tarihi: 06.04.21)

15. ESPE Patient Information on COVID-19 and Pediatric Endocrine Diseases: <https://www.eurospe.org/media/2458/espe-physicians-information-on-covid-19-and-t1d-11.pdf>
16. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest* 2020;43:1171-1172.
17. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA* 2020;324:801-803.
18. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol* 2020;183:381-387.
19. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem* 2020;57:262-265.
20. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30(8):1236-1248.
21. Miller R, Ashraf AP, Gourgari E, et al. SARS-CoV-2 infection and paediatric endocrine disorders: Risks and management considerations. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021;4(3):e00262.
22. Nassar M, Nso N, Baraka B, Alfshawy M, Mohamed M, Nyabera A, Sachmechi I. The association between COVID-19 and type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jan-Feb;15(1):447-454. doi: 10.1016/j.dsx.2021.02.009. Epub 2021 Feb 10.
23. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, et al. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: A longitudinal study. *Obesity* 2020;28(8):1382-1385.
24. Qian GQ, Yang NB, Ding F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *Quart J Med* 2020;113:474-481.
25. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2020;174(10):e202430.

COVID-19 VE ERGEN SAĞLIĞI

Dr. Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN*, Dr. Sinem AKGÜL***

Dr. Zeynep TÜZÜN GÜN, Dr. Orhan DERMAN*****

Aralık 2019'da ortaya çıkan, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen ve halen sürmekte olan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) temel olarak erişkin yaş grubunu etkilemiş olsa da, genel popülasyonda %1-3 oranında, çocukluk yaş dönemi içerisinde ise %35 oranında ergenlerde görülmektedir. Ağır hastalık görülme sıklığı 11-15 yaş için %4.1, 16-17 yaş için %3 olarak belirtilmiştir. COVID-19 ile enfekte olan ergen sayısı diğer yaş gruplarına göre daha az olsa da; dünya popülasyonunun %16'sını oluşturan ve sağlıklı nesiller için geleceği temsil eden ergen ve genç yetişkinlerin, pandemi sürecinin özellikle genel iyilik hali ve ruhsal sağlık üzerindeki olumsuz etkileri açısından değerlendirilmeleri çok önemlidir. Bunun yanı sıra sessiz taşıyıcılık oranı da ergenlerde yüksektir.

Fiziksel ve sosyal izolasyon, belirsizlik, günlük rutinin bozulması, okula gidememek ve derslerin çevrim-içi olarak yapılması, ev ortamında artmış stres, daha yüksek oranda sosyal medyaya maruz kalınması gibi durumlar her yaş grubunda olduğu gibi ergen yaş grubunda da ruhsal ve fiziksel sağlığı etkilemiştir. Ergenlik yaş döneminin kendine ait özellikleri ise ergenleri farklı bir çok açıdan da kırılgan bir pozisyona sokmaktadır. Puberte ile gelen değişikliklere uyum sağlandığı, akran ilişkilerinin ve etkileşimin çok önemli olduğu, aile ile sağlıklı ayrışma sürecinin yaşanması gerektiği, kimlik gelişiminin gerçekleştiği bir dönemde uygulanan sosyal izolasyon ergenlerin sinirli, endişeli, dış dünya ile bağlantısı kesilmiş hissetmelerine, her şeyden daha çabuk sıkıl-

* Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara

** Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara

***Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara

malarına ve depresyon, anksiyete bozuklukları başta olmak üzere psikiyatrik yakınmalarının oluşmasına neden olmuştur. Benzer şekilde azalmış fizik aktivite, bozulmuş beslenme ve uyku alışkanlıkları gibi değişiklikler sonucu fiziksel sağlıklarında da olumsuz etkiler ortaya çıkmıştır.

Türkiye örneğine bakılacak olunursa 16 Mart 2020’de okulların kapanması ve 5 Nisan 2020 tarihinden itibaren 20 yaş altına sokağa çıkma yasağı uygulanmaya başlanması ile birlikte Türkiye’de toplam 25.5 milyon 20 yaşından küçük popülasyon, bu farklı hayat tarzının beraberinde getirdiği bir çok risk etmeni ile karşılaşmak ve baş etmek zorunda kalmıştır. Hegel’in “Ruh özgürlük ister, doğa özgürlüktür” kavramının ne kadar önemli olduğu, gençlere uygulanan sokağa çıkma yasağı ile birlikte gençler tarafından iyice anlaşılmıştır.

COVID-19’un Ergenlerin Ruh Sağlığı Üzerine Etkisi

Ergenlik dönemi psikolojik ve sosyal dönüşümün etkilerine çok açık olunduğu hassas bir dönemdir. Ergen beyni 25 yaşına kadar gelişimine devam eder ve dürtü denetimi ve eleştirel düşünceden sorumlu olan prefrontal korteks bu dönemde henüz tam olarak gelişmemiştir. Bu nedenle ergenler aynı stresörler karşısında daha fazla duygusal cevap verebilirler. Ergenlik dönemi bilişsel gelişimin yanı sıra aynı zamanda psikososyal gelişimin de gerçekleştiği bir geçiş dönemidir ve sağlıklı psikososyal gelişimin en önemli göstergelerinden biri sağlıklı akran ilişkileridir. Ayrıca bu gelişimin doğal seyri düşünüldüğünde ergen ve ebeveynleri arasındaki ilişkinin çatışmalı ve sancılı olacağı da öngörülebilir. COVID-19 beraberinde getirdiği karantina, sosyal izolasyon, yakınların kaybı, belirsizlik, ölüm korkusu, artmış stres, ebeveynler ve diğer kişiler arası ilişkilerde çatışma gibi nedenlerle bu etkilere çok açık olan ve duygusal kontrolünü sağlamayı henüz öğrenmekte olan ergenlerin ruhsal ve sosyal sağlığını olumsuz yönde etkilemekte ve onları daha riskli bir konuma sokmaktadır. Bu dönem arkadaşlıkların, sosyalleşmenin, romantik ilişkilerin ve bu ilişkilerde onay görmenin çok önemli bir dönem olmasında dolayı pandemi nedeni ile yaşam biçiminde kısıtlayıcı değişiklikler yapmak zorunda kalınması ergenleri zorlayan bir deneyim olmaktadır. Ergenler tüm bu nedenlerle, zaten ergenlik döneminde bu dönemin özelliklerine bağlı çok sık görülen genel anksiyete bozukluğu, depresyon, yeme bozuklukları, sosyal anksiyete gibi bir grup psikiyatrik hastalık açısından daha çok risk altındadır. Bununla birlikte

salgın hastalık gibi olağanüstü durumlarda aile içi şiddet, ihmal ve istismarın artma eğiliminde olduğu bilinmektedir. COVID-19 pandemi önlemleri nedeni ile çocuk ve ergenlerin bu süreçte daha fazla şiddet ve istismara maruz kalabileceklerinin farkında olunması gerekmektedir.

Çalışmalar bu bilgileri destekler şekilde ergenlik ve genç yetişkinlik dönemlerinin daha ileri yaş gruplarına göre COVID-19'dan ruhsal anlamda daha çok etkilendiğini göstermektedir. UNICEF tarafından yapılan bir değerlendirme sonucunda 13-29 yaş arası 8444 ergen ve genç bireyin %27'si anksiyete ve %15'i son 7 gün içerisinde depresyon yaşadığını belirtmiştir. Daha önceden keyif aldıkları aktiveler için yeterli motivasyonu olmadığını belirtenlerin oranı %46'dır. Özellikle kadın cinsiyette çökkün duygulanım erkeklere göre daha sıktır. Fiziksel ya da ruhsal destek alma ihtiyacı olduğunu düşünenlerin %40'ı herhangi bir yere başvurmamıştır. Çin'de 8079 12-18 yaş arası ergen ile yapılan bir çalışmada depresyon oranı %43.7, anksiyete oranı ise %37.4 olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise çocukların %2.4'ünün vücut ağrısı ya da solunum güçlüğü gibi somatik belirtilerden yakındıkları kaydedilmiştir.

UNESCO verilerine göre Nisan 2020'de 188 ülkede okullar ülke çapında kapatılmıştır. Bu durum dünya çapında 1.5 milyar gencin eğitim dışı kalması demektir. Okulların kapanması da ruh sağlığı üzerine oldukça olumsuz şekilde etki etmiştir. Uzaktan eğitime uyum sağlamak hem teknolojik ve ekonomik eksiklikler hem de çalışma motivasyonlarının olumsuz etkilenmesi nedeni ile birçok genç için zorlayıcı olmuştur. Ergenler için akranları ile bir arada olmanın ruh sağlığı üzerine koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Bu koruyucu etkiden mahrum kalmanın uzun vadeli etkileri ruh sağlığı uzmanlarını endişelendirmektedir. COVID-19 ile birlikte öğrenim ortamının ve sınav sisteminin değişmesi de birçok ergenin okul başarısında düşme ile sonuçlanmış ve bu durum gelecek kaygısı başta olmak üzere ergenlerin kaygı düzeylerini artırmıştır. Bu dönemde okul bırakma da sıklaşmıştır. Özellikle evde bilgisayarı ya da interneti olmayan ergenler için şartlar çok zorlayıcı olmuştur. Okulların kapanması aynı zamanda okul aracılığı ile ruh sağlığı desteği veren merkezlerle ulaşımın da önünü kapatmıştır. Bu durum özellikle psikiyatrik yakınmaları nedeniyle izlemde olan ergenler için risk oluşturmıştır. Psikiyatrik bir nedenle izlemde olan en büyüğü 25 yaşında 2111 katılımcının dahil edildiği bir araştırmada %83'ü pandeminin durumlarını daha kötüleştirdiğini, %26'sı ise yardım alabileceği bir yere ulaşamadığını ifade etmiştir. Pandemi dönemin-

de Çin’de 7200 ergenle yapılan bir çalışmada sosyal destek düzeyinin düşük olması ile depresyon ve anksiyete belirtilerinin yükselmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yine bu dönemde sağlık çalışanları ile yüz yüze görüşmemek ve görüşmelerin teletıp yöntemleri ile gerçekleşmesi bazı ergenler için zorlayıcı olmuştur. Çalışan ergenler için pandemi şartlarında çalışmaya devam edememenin ya da ekonomik nedenlerle işten çıkarılmanın beraberinde getirdiği stres de ruh sağlığını olumsuz yönde etkilemiştir.

Pandemi öncesi ve pandemi sonrası gençlerin ruhsal sağlığını değerlendiren çalışmalarda pandemi ile birlikte ruh sağlığının daha olumsuz yönde etkilendiği özellikle pandemi ile depresyon ve anksiyete tanılarında çok artış olduğu gösterilmiştir. COVID-19’un uzun dönem etkilerini araştıran bir çalışmada, özellikle kısıtlılıkların ve çevrim-içi derslerin başladığı dönem sonrasında daha çok kız ergenlerde olmak üzere depresif bulgular ve anksiyetede belirgin artış ve yaşam doyum düzeyinde belirgin azalma saptanmıştır. Ergenlerin virüsün kendisinden çok, virüs ile ilişkili devlet kısıtlamalarından endişe ettikleri ve bu kısıtlamaların duygu durumları üzerine daha çok etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle okula devam üzerindeki kısıtlama ve akranlar ile bir araya gelememe ve arkadaşlarından uzaklaşmış hissetme en temel endişe nedenleri olarak sıralanmıştır. Çin’deki ergenler ile yapılan benzer bir çalışmada ise pandeminin ileri döneminde başlangıç dönemine göre depresyon, anksiyete ve stres durumunda değişiklik gösterilmemiştir.

Pandemi sırasında geleneksel ve sosyal medyanın fazla kullanılması da bir çok çalışmada stres ve depresyon ile ilişkilendirilmiştir. Sağlık okur yazarlık düzeyi ergenlik döneminde daha düşük olabilir ve bu durum da doğruluğu kesin olmayan bilgilerin yanlış yorumlanmasına ve bununla ilişkili korku ve endişesinin artmasına yol açabilir. Az sayıda çalışmada ise sosyal medya kullanımı ile olumsuz ruh sağlığı etkileri arasında ilişki gösterilmemiştir. Sosyal medya bu dönemde özellikle yeme bozuklukları açısından da tetikleyici olmuştur. COVID-19 dönemindeki günlük rutinin değişmesi, sosyal izolasyon, artmış ev içi çatışma, artmış stres ve depresyon, sağlık hizmetlerine ulaşımın kısıtlanması gibi nedenler de yeme bozukluğu kliniğini kötüleştiren diğer etmenler arasındadır.

Pandemi döneminde uygulanan karantina ve sosyal izolasyon da ergenlerin ruhsal sağlığını olumsuz yönde etkilemiştir. Ergenler ailelerine kıyasla akran-

ları ve sosyal çevreleri ile çok daha fazla zaman geçirirler. Akranları tarafından dışlanma, zorbalığa maruz kalma gibi bir nedenle uzak kalmaları düşük özgüven, olumsuz benlik duyguları ve depresyon, öfke, anksiyete gibi bulgular ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde akranları tarafından kabul görme ve bir arkadaş grubuna ait olma öz-değerlik duygusunun gelişimini ve davranışların şekillenmesini yönlendirmektedir.

Ruh sağlığı üzerinde koruyucu olan etmenler arasında baş etme becerilerinin yüksek olması (yüksek “resilience”), daha önceki stresli olaylar ile doğru baş etme öyküsünün olması, destekleyici aile yapısının bulunması, psikolojik desteğe ulaşabilme, akran iletişiminin telefon, sosyal medya üzerinden devam etmesi, öğrenim sürecinin aksamaması yer almaktadır. Düzenli fizik aktivite, ev ödevleri ile meşgul olma, COVID-19’dan korunmak için hijyen, maske ve sosyal mesafe gibi kurallara uyma ve bulaş konusunda doğru bilgilere sahip olma, aile ile daha çok zaman geçirme de koruyucu etmenler arasındadır. Öte yandan uygunsuz ve fazla miktarda sosyal medya kullanımı ve bunun sonucunda artan COVID-19’a yakalanma ya da bulaştırma endişesi, yalnızlık, okul ve öğrenim hayatında değişiklikler, sosyal hayat kısıtlamalarını değerlendirmede güçlük ve ani yaşam değişiklikleri risk etmenleri arasındadır. Diğer risk etmenleri arasında ergen ruh sağlığı merkezlerinin sayıca yetersiz olması, pandemi şartlarında bakılan hasta sayısında azalma olması ve karantina döneminin şartları nedeniyle bu merkezlere fiziksel olarak ulaşımın gerçekleşemesi de yer almaktadır.

COVID-19’un Ergenlerde Fiziksel Sağlık Üzerine Etkisi

COVID-19 döneminin uzun dönem etkileri arasında gençlerde sedanter hayatın artmasına, okulların kapanmasına, kaloriden zengin yiyeceklerin tüketilmesine ve fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı; kilo problemleri ve bunun yansıması olan bazı ergenlik dönemi problemleri yer almaktadır. Kilo alımı ile ilgili problemler özellikle şehirlerde yaşayan ergenlerde daha sık bildirilmiştir. Spor yapamayan, hareketsiz kalan, cep telefonu ve internette aşırı zaman harcayan gençlerde obesite en sık karşılaşılan problemlerden olmuştur. Yeme bozukluğu, başta polikistik over sendromu olmak üzere adet düzensizliği ve erkek ergenlerde lipomasti ve jinekomasti vakalarının kilo problemine bağlı değerlendirilme ihtiyaçları artmıştır. Yeme bozukluğu tanıli hastaların klinik

bulgularında bu dönemde kötüleşme görülmüş ve poliklinik kontrolü gereksinimleri artmıştır. Gençlerin evde kalma sürecinin artması ve sedanter hayatta artış sonucu gelişen obesiteye bağlı karaciğer yağlanması, lipid profilinde bozulma ve insülin direncinin artması ve üzerine eklenen hiperandrojenik bulgular ile polikistik over değişiklikleri ve adet düzensizlikleri sık görülmeye başlamıştır. Obezitenin ergen yaş grubunda da COVID-19 ağır hastalık kliniği için de bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünde pandemi ilişkili yaşam değişikliklerinin ele alınması daha da önemli hale gelmektedir.

Özellikle takım sporu ile uğraşan ve düzenli olarak spor ile uğraşan gençlerin bu dönemde spor yapma sıklığında belirgin azalma olmuştur. Sporcu olabilmeyen disiplini ile sporu yaşam biçimi haline getiren bu gençler COVID-19 sürecinde tekrar spora dönebilme durumlarını sorgular hale getirmiştir. Pandemi şartları nedeniyle sporcu gençlerin yakından fiziksel izlemlerinin ve bu izlem sırasında yapılan motivasyonel görüşmelerin gerçekleşmemiş olması sağlıklı yaşamın ayrılmaz bir parçası olan sporcu sağlığını olumsuz yönde etkilemiştir. Düzenli egzersiz ile uğraşma, ergenlerde ve özellikle erkek cinsiyette ruh sağlığı açısından da koruyucudur.

Gençlerin evde kalma sürelerinin artması ve sosyal medya içeriklerine artmış maruz kalma sonucunda bedensel görüntülerine daha fazla duyarlı olmaları da bu sürecin yansımalarındandır. Akne, saç dökülmesi, hızlı büyüme sonucu vücutta oluşan strialar nedeni ile başvuru sayıları artmıştır. Fiziksel görüntüde olan olumsuz değişmelerin en büyük sebebi hareketsizlik, sosyal izolasyon, cep telefonu ve bilgisayar harici dünyasını tamamen her şeye kapatmaları mutsuz, idealsiz ve beklentisiz bir gençlik yaratmıştır. Hızlı büyüme dönemi olan ergenlik döneminde hareketsiz olan gençlerde postür problemleri daha sık görülmeye başlamıştır.

Ergenlerde yapılan bir çalışmada COVID-19 döneminde %22'sinde uyku bozuklukları, %18'inde iştahta azalma, %17'sinde yorgunluk, %14'ünde kabus görme bildirilmiştir. Ergenlerde COVID-19 ilişkili klinik bulgular da daha küçük yaş gruplarından farklıdır. Ergenler diğer yaş gruplarında daha az görülen baş dönmesi, üşüme, miyalji gibi bulgularla daha sık başvurmaktadır.

Yetersiz gıda miktarı, gıdaya ulaşım zorluğu, güvenli ve besleyici gıdalara erişim yetersizliği gibi nedenlerin sonucu oluşan gıda güvencesizliği de bu dönemde ön plana çıkan sorunlardan biri olmuştur. Dünya genelinde 2 milyar

kişinin orta ya da ağır derecede gıda güvencesizliği yaşadığı bilinmektedir. Bu rakamların COVID-19 döneminde belirgin derecede arttığı düşünülmektedir. Dünya genelinde bu artış pandemi şartları nedeniyle alışveriş için yeterli zaman olmaması, marketlerde gıda miktarının azalması, uzun market sıraları, panik sonucu yüksek miktarda gıda depolanması ile açıklanmaktadır. Bu durum ergenlerde kısa vadede besin yetersizliklerinin oluşmasına yol açmıştır. Uzun dönemde ise gıda yetersizliği yaşayan bu ergenlerin gıdaya erişim sağlandıktan sonra tıkinircasına beslenme/çıkarma gibi yeme bozukluğu belirtilerini daha sık yaşayacakları ön görülmektedir.

COVID-19 pandemi döneminde ergenlere nasıl yaklaşılmalı ve nasıl destek olunmalıdır?

1. COVID-19 pandemisinin ergen beden ve ruh sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle her ergen bütüncül bir yaklaşımla sadece fiziksel açıdan değil psikososyal açıdan da değerlendirilmelidir.
2. Ergenlerden psikososyal öykünün alınması için “HEEADSSS” envanterinin kullanılması, hekimlerin ergenlerle daha rahat ve daha sistematik bir şekilde ergenlerle iletişime geçmesine ve psikososyal açıdan tüm alanların taranmasına olanak sağlar. Akronym; Home (ev), Education/Employment (Eğitim/İş), Eating (yeme tutumu), Activities (akranlarla aktivite), Drugs (madde kullanımı), Sexuality (cinsellik), Suicide/ depression (intihar ve depresyon) ve Safety (güvenlik) olarak açılmaktadır. Pandemi süreci her alanı farklı şekilde etkilemiş olabilir. Ergenin genel olarak duyguları, koronovirüse yakalanıp ölme korkusu, akran ilişkileri, okul ya da üniversitenin kapanması ile ilgili düşünceleri, engellenen spor aktiviteleri, ailenin ekonomik durumu, ev içi şiddet, anne baba arasındaki çatışma, ergenin pandemi kurallarına uyumu bunlara örnek olarak verilebilir.
3. COVID-19 mücadelesi nedeniyle uygulanan yasaklar ve düzenlemeler ergenlerin yeni keşfettiği bağımsızlığını ve özerkliğini sınırlandırmaktadır. Özellikle orta ve geç ergenlik, geleneksel olarak ebeveynlerle daha az; ancak akranlarla daha fazla zaman geçirilen bir dönemdir. Pandemi koşulları nedeniyle birçok ergen bu doğal gelişimsel dönemi yaşayamamaktadır. Pandemi kurallarının uygulanmasıyla ilgili gençlere herhangi bir tavsiye verirken, onları tehdit etmek yerine; statü ve saygı beklentile-

rini karşılayacak şekilde onlarla iletişime geçmek gereklidir. Örneğin, bu konuda ergenlere kızmak ya da sürekli uyarmak yerine, bu kurallara uymaları konusunda nasıl destek olunabileceği sorulmalıdır. Sosyal mesafe kurallarının herkes için zorlayıcı olabileceği bilgisi onlarla paylaşılmalıdır ve bu kurallarla baş etmek için uygulanan alternatif yöntemler birlikte tartışılmalıdır. Örneğin; açık havada buluşma veya akıllı teknolojiyi doğru kullanma gibi.

4. Motivasyonel görüşme tekniği ergenlerde özellikle bağımlılıkla veya ruh sağlığı sorunlarıyla baş etmede yaygın olarak kullanılır. Bu teknik, ergenin değişimi için kendi motivasyonunu keşfetmesini sağlamaktadır. COVID-19 pandemisi kapsamında bu motivasyon çok sevdiği bir aile büyüğünün hastalığa yakalanmaması olabilir. Böyle bir durumda ergenin konuyu kendi bakış açısı ile değerlendirmesi, pandemi kurallarına yönelik davranışlarını belirlemede destekleyici olabilir.
5. Bu dönemde ergenlere mahremiyet sağlanmalıdır. Ergenin kendine ait alanı olması ve özellikle sanal olarak arkadaşlarıyla özel bir şekilde görüşme imkanı olan ergenin dışarı çıkıp sosyalleşme ihtiyacı da azalacaktır. Bu süreçte ergenler sosyal medya ve sanal iletişim aracılığıyla uzaktan sosyalleşme uzmanları olmuşlardır. Bunun doğru bir şekilde kullanılması hem ergenlerin gelişimi hem de virüsün sınırlandırılmasında etkili olacaktır.
6. Belirsizlik, kişinin içinde bulunduğu süreci ve devamındaki süreci net olarak anlayamaması, anlamlandıramaması, öngörememesi olarak tanımlanabilir. İçinde bulunduğumuz COVID-19 sürecinde bu belirsizlik ergenlerde kaygı ve depresyonu tetikleyebilmektedir. Bu süreçte ergenin kontrolünde olan duruma /bilgiye / olaya odaklanması kaygı düzeyini baş edilebilir düzeye indirebilir. Bu dönemde ergenler belirli aralıklarla depresyon ve kaygı açısından taranmalıdır.
7. Ergene günlük rutin oluşturulması çok önemlidir. Özellikle okulların çevrim-içi ortamda olması günlük rutinin bozulmasına uyku saatinin daha geç saate kaymasına ve sabah kalkış saatinin daha geç olmasına neden olmuştur. Günlük rutinin bozulması yemek saat ve öğün sayısında da değişikliğe neden olmuştur. Ergenler için en az 8 saat uyku, 3 ana, 2-3 ara öğünden oluşan beslenme şeklinin önemi ergene ve ailesine anlatılmalıdır.

8. Erişkin yaş grubunda ağır COVID-19 ile ilişkilendirilmiş obezite, hipertansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus, astım ve kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditeler açısından ergenler de değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.
9. Her ergenin aşı kartı mutlaka gözden geçirilmeli ve güncellenmelidir. Özellikle kronik hastalığı olan ergenlere, hastalığın aktivasyonundan ve kullanılan immünsupresif ilaçlardan bağımsız olarak, yıllık influenza aşısı yapılmalıdır.
10. Kronik hastalığı olan ve COVID-19 geçirdiği saptanmış ergenler, viral enfeksiyon geçtikten sonra hastalık reaktivasyonu açısından yakın izlenmelidir. Kronik hastalığı olan ergenler kontrole gittikleri her bölümde ilaç uyumu açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chen F, Zheng D, Lü J, et al. Depression and anxiety among adolescents during COVID-19: a cross-sectional study. *Brain, Behaviour and Immunity* 2020; 88: 36-38.
2. Hawke LD, Barbic SP, Voineskos A, et al. Impacts of COVID-19 on Youth Mental Health, Substance Use, and Well-being: A Rapid Survey of Clinical and Community Samples. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2020; 65:701-709.
3. Katzman D. Neinstein's adolescent and young adult health care: A practical guide. 6th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
4. Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child and Adolescent Health*. 2020;4: 421.
5. Magson NR, Freeman JYA, Rapee RM, et al. Risk and Protective Factors for Prospective Changes in Adolescent Mental Health during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Youth and Adolescence* 2021; 50: 44-57
6. Naar-King S, Suarez M. Motivational interviewing with adolescents and young adults. New York: Guilford Press; 2011.
7. Nagata J. Supporting Young Adults to Rise to the Challenge of COVID-19. *Journal of Adolescent Health* 67 (2020) 296e299
8. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(4):119-124.
9. Racine N, Cooke JE, Eirich R, et al. Child and adolescent mental illness during COVID-19: A rapid review. *Psychiatry Research* 2020; 292:10.1016/j.psychres.2020.113307
10. Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: an update. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(9):532-543.
11. UNICEF. The impact of COVID-19 on the mental health of adolescents and youth. <https://www.unicef.org/lac/en/impact-covid-19-mental-health-adolescents-and-youth> Erişim: Nisan 2021
12. WHO. Adolescent mental health during COVID-19. <https://www.who.int/pmnch/covid-19/toolkits/adolescent/mental-health/en/> Erişim: Nisan 2021
13. Yeager DS, Dahl RE, Dweck CS. Why interventions to influence adolescent behavior often fail but could succeed. *Perspect Psychol Sci* 2018;13: 101e22.

COVID-19 VAKALARINDA POSTMORTEM İNCELEMELER VE PATOGENEZ

Dr. Kadri Şafak GÜÇER*

Aralık 2019'da Çin'deki en erken vaka bildirimleri ile beraber, dünya yeni koronavirüs şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu hastalık olan COVID-19 salgınıyla karşı karşıya kalmıştır.

11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) dünya çapında hızla yayıldığı için COVID-19'u küresel bir salgın olarak duyurmuştur.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, COVID-19'un asemptomatikten hafif hastalığa, orta veya şiddetli hastalığa kadar değişen bir dizi klinik belirtilerle olarak ortaya çıktığını ortaya koymuştur. Yaşlılarda, özellikle 70 yaş üzerinde ve komorbiditesi olanlarda mortalite oranlarında artış gözlenmiştir. Bireysel veya az sayıdaki otopsi vaka çalışmalarından veya kısıtlı postmortem incelemelerden elde edilen bilgiler, SARS-CoV-2'nin, 2003'teki SARS-CoV-1 gibi, ağırlıklı olarak solunum ve kardiyovasküler sistemi etkileyen multisistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir. SARS-CoV-2, bronkoalveolar lavaj sıvısı, balgam, dışkı ve kan gibi bir dizi klinik örnekte saptanmış olup, bu bulgular virüsün vücuttaki yaygın yayılımını işaret etmektedir. COVID-19'dan ölen hastaların tam otopsilerinin yapılması, enfeksiyon kontrol düzenlemeleri ve diğer lojistik nedenlerle halen birçok ülkede kolay uygulanabilen bir prosedür değildir.

COVID-19'un patolojik bulgularını daha fazla tanımlamak ve organ tutulumunun tam kapsamını belirlemek için hala daha ayrıntılı ve daha geniş otopsi vaka serilerine gereksinim vardır. COVID-19 nedeniyle ölen çocuk vakalarla ilgili postmortem bilgilerimiz de oldukça azdır. Mevcut bilgilerimiz daha çok erişkin hastalardan elde edilen verilere dayanmaktadır.

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi

Hastalığın Kısa Patogenezi

Hastalığın son organ hasarı olarak yaptıklarını doku düzeyinde anlatmadan önce bu lezyonlara hangi mekanizmalar ile yol açtığına bakmak uygun olur. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonunun immüpatogeneze kısaca bir göz atalım.

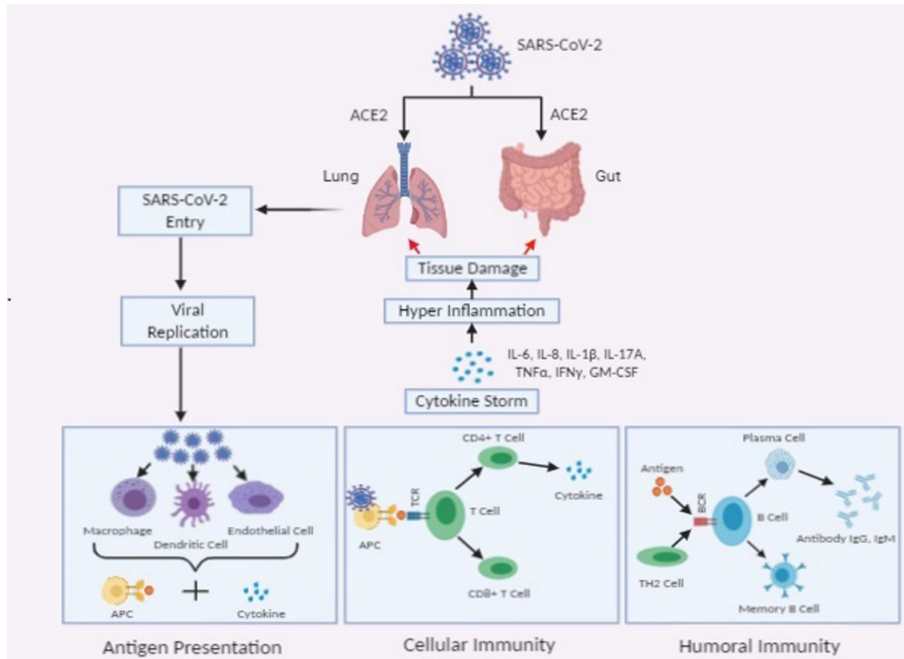
Asemptomatik evrede solunum aerosolleri yoluyla alınan SARS-CoV-2 üst solunum yollarındaki burun epitel hücrelerine konakçıdaki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri vasıtası ile girer. Bu reseptörler yetişkin nazal epitel hücrelerinde yüksek oranda ifade edilmektedir. Virüs burada çoğalır, bu aşama birkaç gün sürer ve bağışıklık yanıtı sınırlıdır.

Üst solunum yolu invazyonu ve enfeksiyonu evresinde virüsün nazal epitel den hava yolları aracılığıyla üst solunum yollarına göçü gerçekleşir. Üst solunum yollarının tutulumu nedeniyle hastalık ateş, halsizlik ve kuru öksürük belirtileri ile kendini gösterir.

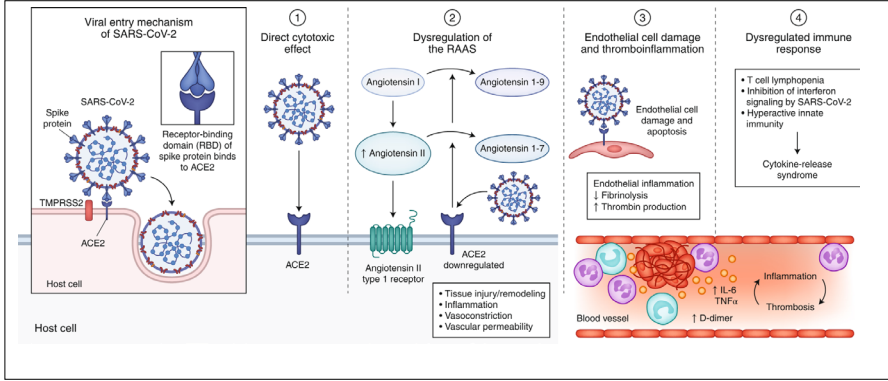
Bu faz sırasında, virüsle enfekte hücrelerden C-X-C motifli kemokin ligandı 10 (CXCL-10) ve interferonların (IFN- β ve IFN- λ) salınmasını içeren daha önemli bir bağışıklık yanıtı vardır. Hastaların çoğu bu aşamanın ötesine geçmezler ve bağışıklık yanıtı enfeksiyonun yayılmasını kontrol altına almak için yeterlidir.

Ancak hastaların yaklaşık beşte biri alt solunum yollarının invazyonu ve enfeksiyonu evresine ilerler ve şiddetli semptomlar geliştirirler. Virüs, konak reseptörü ACE2 yoluyla tip 2 alveolar epitel hücrelerini invaze eder ve daha fazla viral nükleokapsid üretmek için replikasyona girmeye başlar. Virüs yüklü pnömositler bu aşamada ortama interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL ve IL-12), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), IFN- λ , IFN-beta, CXCL10, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve makrofaj enflamatuar protein-1a (MIP-1a) gibi birçok farklı sitokin ve enflamatuar belirteç salmaya başlarlar. Bu “sitokin fırtınası”, nötrofiller, CD4 yardımcı T hücreleri ve CD8 sitotoksik T hücreleri için bir kemo-atraktan görevi görür ve bu hücreler akciğer dokusunda toplanmaya başlar. Akciğer dokusuna gelen bu hücreler virüsle savaşırken aynı zamanda dokuda inflamasyon ve hasardan da sorumludur. Konakçı hücre yeni viral partiküllerin salınımı ile apoptoza girer ve yakın komşuluktaki tip 2 alveolar epitel hücreleri aynı şekilde enfekte olur. Hem tip 1 hem de tip 2 pnömositlerin kaybına yol açan viral replikasyon ve orada toplanan inflamatuvar hücrelerin neden olduğu kalıcı hasar nedeniyle, sonunda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile sonuçlanan yaygın alveolar hasar oluşur (Şekil I).

Diğer taraftan, ACE2 reseptörü, akciğerler, kalp, böbrekler ve gastrointestinal sistemde yoğun olarak ifade edilir. Bu gözlemler, ACE2'nin gastrointestinal belirtiler gibi COVID-19'un ekstrapulmoner belirtilerinde önemli bir rol oynadığını açıklayabilir. Son zamanlarda, bağırsak-akciğer 'crosstalk'un COVID-19'un patogeneğinde rol oynayabileceği ile ilgili veriler dikkat çekicidir; bununla birlikte, bu verilere dayanarak COVID-19'un yeni terapötik yaklaşımlarından biri olarak kabul edilmeye başlanan probiyotiklerin potansiyel etkinliğini kanıtlamak için daha fazla araştırma gerekmektedir. Ek olarak, ACE2, tüm organlardaki vasküler endotel hücrelerde ve düz kas hücrelerinde yaygın olarak ifade edildiğini söyleyebiliriz ki, bu da COVID-19 ile enfekte hastalarda yaygın vasküler endotel hücre zedelenmesinin dolayısı ile çoklu organ lezyonlarının oluşmasının moleküler temeli olabilir. COVID-19 hastalarının %7-23'ünde daha yüksek mortalite ile ilişkili myokard hasarı bildirilmiştir. Daha yakın tarihli bir çalışma, esas olarak kalp yetmezliği olan hastalarda ACE2 ekspresyonunun artmış olduğunu gösterilmiş olup bu durum yüksek ACE2 ekspresyonuna sahip kalp hücrelerinin de SARS-CoV-2'nin hedef hücreleri olabileceğini düşündürmüştür (Şekil II).



Şekil I. COVID-19 enfeksiyonunun immünopatogenezi (3 nolu kaynaktan alınmıştır.)



Şekil II. COVID-19 enfeksiyonunun immüno patogeneğinde immün cevabın disregulasyonu ve endotel zedelenmesi (4 nolu kaynaktan alınmıştır).

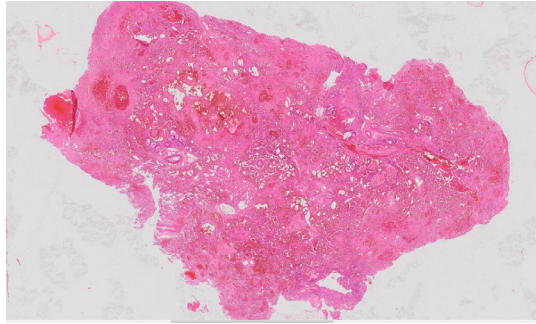
Organ Tutulumlarına Ait Patogenez ve Histopatolojik Bulgular

Akciğerde patolojik bulgular

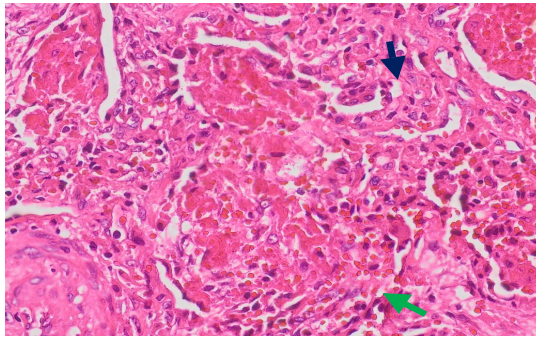
COVID-19 otopsilerinde akciğerlerde makroskopik bulgular olarak konsolidasyon, ödem, konjesyon ve bazı durumlarda kanama olarak bildirilmiştir. Bazı COVID-19 vakalarında hafif serosanguinöz plevral efüzyon ve plevral yapışıklıklar saptanmıştır. Calabresel ve ark.'na göre COVID-19 hastalarının yarısından fazlasında plevral efüzyon tespit edilmiştir. Trakeitis, COVID-19 vakalarının bir alt grubunda mevcuttur. Mikroskopik olarak en sık saptanan bulgular; diffüz alveolar hasar (DAH), hiyalin membranlar, inflammatuar hücreler, mikrotrombozlar, kanama, damar zedelenmesi ve pulmoner embolizmdir.

Tutulum gösteren akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde vakaların çoğunda, yaygın alveolar hasarın eksüdatif, erken veya orta proliferatif fazlarına ait bulgular saptanmıştır (Şekil 1). Bu özellikler ayrıca fokal olarak interstisyel pnömoni (hafif kalınlaşmış interalveolar septa boyunca inflammatuar lenfomonositik infiltrasyon), organize pnömoni (alveolar gevşek fibroblastik doku tıkaçları) ve akut fibrinöz organize pnömoni (granülositler ve fibrin içeren bazı alveolar boşluklar) şeklindedir. Bazı vakalarda mural fibrozis ve mikrokistik petek görünümü gibi yaygın alveolar hasarın fibrotik fazını gösteren özellikler fokal olabilir ve bu durum muhtemelen hastalık süresinin kısa olması nedeniyle hastaların hiçbirinin fibrotik faza ilerlememesi ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

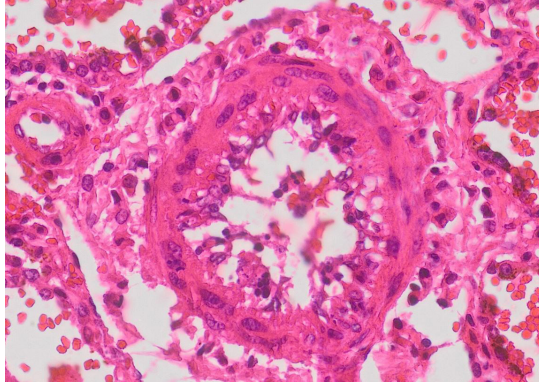
Ana bronşların ve bronşiyol dallarının histolojik incelemesinde hafif, özgün olmayan değişiklikler görülebilir, örneğin; fokal skuamöz metaplazi ve hafif transmural lenfositik ve monositik infiltratlar gibi. Bronş lümenleri sıklıkla artık yoğun mukoid materyal içerebilir ve mukus içinde nötrofil lökositler yer alabilir. Bazı vakalarda nadir de olsa bakteriyel veya fungal abseler gelişebilir. Tüm vakalarda gözlenen diffüz alveoler hasarın eksüdatif fazının tipik histolojik tablosunda görülenler, kapiller konjesyon, interstisyel ve intraalveoler ödem, kollabe olmuş alveoller, serum proteinlerinden ile yoğun fibrinden oluşan hiyalin membranlar, kanama ve pnömosit kaybıdır (Şekil III-VI). Küçük arterlerde trombosit-fibrin trombozu sık olarak saptanabilir. Ayrıca tip 2 pnömosit hiperplazisi, hücresel atipi ve çok çekirdekli dev hücreler gelişebilir. İnflamasyonda, CD45-pozitif ve CD3-pozitif lenfositler, CD68-pozitif makrofajlar sıklıkla karşımıza gelir.



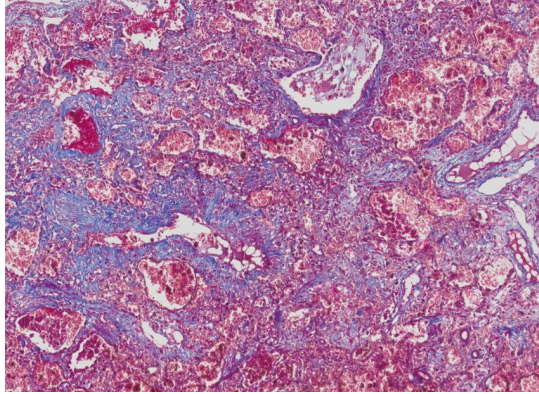
Şekil III. COVID-19 enfeksiyonunun akciğerde neden olduğu yaygın alveoler kollaps, kanama ve bal peteği görünümü (HEEx100).



Şekil IV. COVID-19 enfeksiyonunda akciğerde yaygın alveoler zedelenme bulguları: Hiyalin membranlar; nekroz, kanama (yeşil ok) ve tip 2 pnömositlerde hiperplazi (siyah ok) (HEEx200)

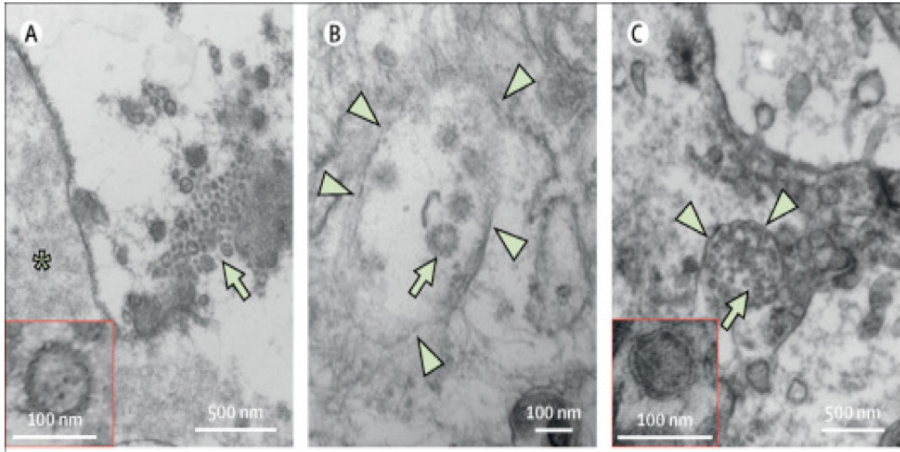


Şekil V. COVID-19 enfeksiyonu. Pulmoner arterde medial kalınlaşma ve endotelitis (HEx400)



Şekil VI. COVID-19 enfeksiyonunun akciğerde yaygın alveoler hasar sonrasında rejenerasyon ve onarım evresinde gelişen fibrozis (mavi alanlar). Ayrıca, hava boşluklarında yer alan kanama ve nekrotik debriye dikkat ediniz (Trikromx100).

Ultrastrüktürel incelemede, birçok çalışmada viral enfeksiyonu düşündüren partiküller saptanmıştır (Şekil VII). Virionlar olduğu varsayılan parçacıkların, diğer koronavirüsler için tarif edildiği gibi, esas olarak plazmalemmal membranlar boyunca ve sitoplazmik vakuoller içinde lokalize olduğu gösterilmiştir. Enfekte hücreler daha çok tip 1 ve tip 2 pnömositlerdir; bununla birlikte, nadiren de olsa alveolar makrofajlarda parçacıklar gözlenmiştir. Alveolar kapiller damarların ultrastrüktürel analizleri sıklıkla lümen içinde trombosit ve fibrin tıkaçları göstermiştir, ancak endotel hücrelerinde virionlara benzeyen parçacıklar saptanmamıştır.



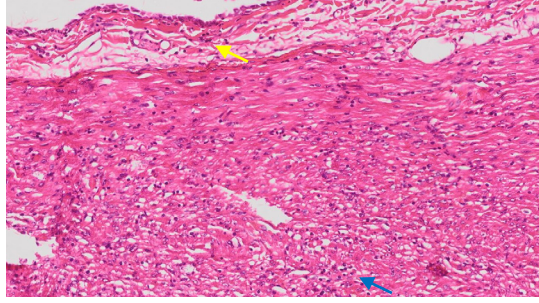
Şekil VII. Trakeal epitel hücrelerinde (A ve B) pnömositlerde (C) viral partiküllerin ultrastrüktürel bulgusu (19 nolu kaynaktan alınmıştır.)

Kardiyak patolojik bulgular

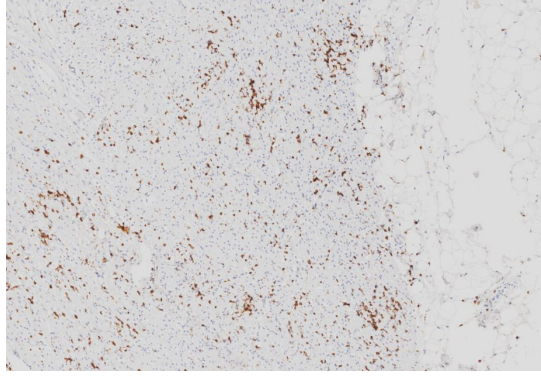
SARS-CoV-2, miyokard hasarı, akut koroner sendromlar (AKS), kardiyomi-yopati, akut kor pulmonale, aritmiler ve kardiyojenik şokun yanı sıra yukarıda bahsedilen trombotik komplikasyonlar dahil olmak üzere hem doğrudan hem de dolaylı olarak kardiyovasküler sekellere neden olabilir.

COVID-19 olan kritik hastaların %7-33'ünde biventriküler kardiyomi-yopati bildirilmiştir. Doğrulanmış pulmoner embolisi olan ve olmayan izole sağ ventrikül yetmezliği de rapor edilmiştir. Yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon, kalp bloğu ve ventriküler aritmiler de dahil olmak üzere kardiyak aritmiler de yaygındır ve Çin'den 138 hastayla yapılan bir çalışmada hastanede yatan hastaların %17'sinde ve YBÜ'deki hastaların %44'ünde gelişmiştir. Çok merkezli bir New York şehir kohortunda, COVID-19 enfeksiyonu olan 4.250 hastanın %6'sında başvuru sırasında uzamış QTc (düzeltilmiş QT; >500 ms) saptanmıştır.

İtalya, Lombardi'de yapılan çalışmalarda, 2020 yılı COVID-19 pandemisi sırasında hastane dışı kardiyak arrest oranında 2019'daki benzer bir zaman dilimine göre yaklaşık %60'lık bir artış gözlenmiştir ve bu da etiyolojide COVID-19'un veya hastaların doktora gitmemesi nedeniyle tedavi edilmemiş diğer patolojilerin sorumlu olduğuna işaret etmiştir.



Şekil VIII. COVID-19 enfeksiyonu ve myokardit. Dağınık şekilde myokard infiltrasyonu gösteren lenfositler (mavi ok) izlenmektedir. Bazı lenfositler perikardı da infiltre etmektedir (sarı ok) (HEx200)



Şekil IX. COVID-19 enfeksiyonu ve myokardit. Miyokardı infiltre eden lenfositlerin CD3 pozitif T lenfositler olduğu izlenmektedir (İmmunohistokimya, CD3x200)

Histopatolojik incelemede kalp dokusunda miyokardit, perikardit ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize endokardit görülebilir. Enflamasyon interstisyel ve perivasküler konumlanabilir, kardiyomiyosit nekroz odaklarıyla ilişkili olabilir. İltihabi infiltrasyonu oluşturan hücreler daha çok lenfositler veya makrofajlardır (Şekil VIII,IX). Bunlara zaman zaman nötrofil ve eozinofil lökositler eşlik edebilir. Akut bulgular içinde miyokard enfarktüsü de sayılabilir. Bu vakalarda bazılarında megakayosit içeren fibrin mikrotrombüsü içeren koroner arterler, intramiyokardiyal ve epikardiyal ven trombozu tespit edilebilir. Literatürde birçok vakada ise RT-PCR ile viral genom saptandığı bildirilmiştir. Elektron mikroskopik incelemede de miyokard içinde viral partiküller saptanabilir.

Vaka Sunumu

Burada hastanemizde yatıp, yatışının 3.gününde kardiyojenik şokla kaybedilen, kalp dokusunda myokardit ve COVID-19 PCR pozitifliği saptanan bir vakadan söz edeceğim. Bu vaka hastanemizden 2020 yılında literatüre bildirilmiştir.

COVID-19 pozitif hasta teması öyküsü olan 2 yaşında, daha önce sağlıklı bir erkek çocuk mide bulantısı, kusma ve yetersiz oral alım ile hastaneye kaldırıldı. Fizik muayenesi normaldi. Göğüs röntgeni (CXR) iki taraflı interstisyel infiltrasyon gösterdi. Akut faz reaktanlarını içeren incelemeler normal aralıktaydı. Virüsler için multipleks PCR negatifti ve bakteriyel enfeksiyon bulunmadı. Gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), SARS-COV-2 için negatifti. İkinci gün filiform nabız, ölçülemeyen tansiyon, uyuşukluk ve hepatomegali ile hızla solunum sıkıntısı gelişen hasta acil servise nakledildi. Pediatrik yoğun bakım ünitesine alındı ve hemen entübe edildi. Akut faz reaktanları düşük ancak troponin T 30 kat yüksekti. Akciğer röntgeninde, kardiyomegali ve plevral efüzyon saptandı. Ekokardiyografi şiddetli kalp yetmezliği ile uyumluydu. Kardiyojenik şok, inotroplara yanıt vermedi ve hasta ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO)'ya bağlandı. ECMO'nun hazırlanması sırasında kardiyak arrest gelişti ve 30 dakikalık bir CPR sırasında veno-veno arteriyel erişim ile ekstrapuloner CPR (E-CPR) prosedürü uygulandı. ECMO kanülasyonu sırasında alınan miyokard biyopsi ve postmortem alınan kalp nekropsi örneği, kalp dokusunda COVID-19 RT-PCR pozitifliği ile birlikte değerlendirildiğinde viral miyokardite ikincil dilate kardiyomiyopati ile uyumluydu (Şekil VIII,IX).

Renal patolojik bulgular

Akut böbrek hasarı (ABH), COVID-19'un sık görülen bir komplikasyonudur ve mortalite ile de yakın ilişkilidir. Çin'de, hastaneye kaldırılan COVID-19'lu hastalar arasındaki ABH insidansı %0,5 ile %29 arasında bulunmuştur ve başvurudan sonraki ortalama 7-14 gün içinde meydana gelmiştir. ABD'den yapılan araştırmalar çok daha yüksek ABH oranları bildirilmiştir. New York şehir hastane sistemine COVID-19 ile başvuran yaklaşık 5.500 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ABH hastaların %37'sinde saptanmış ve hastaların %14'ünde diyalize gereksinim duyulmuştur. Bu çalışmada yaklaşık üçte birine başvurudan sonraki 24 saat içinde ABH teşhisi konmuştur. Bu oranların SARS-CoV salgını sırasında bildirilenlerden çok daha yüksektir. Yine New

York’da yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitelerine kabul edilen 257 hastanın %31’i renal replasman tedavisi (RRT) almıştır.

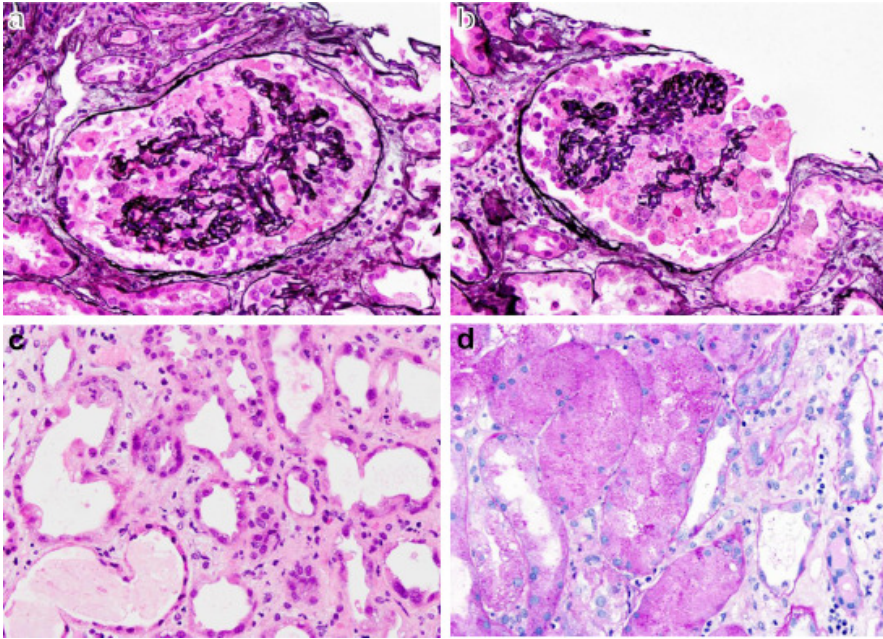
Ayrıca, COVID-19’lu hastaların yaklaşık yarısında hematüri ve COVID-19’lu kritik hastaların yaklaşık %87’sinde proteinüri bildirilmiştir. Hiperkalemi ve asidoz, COVID-19 hastalarında görülen yüksek hücre döngüsü ile ilişkili olarak ABH olmayan hastalarda bile sık görülen elektrolit bozukluğudur. COVID-19 enfeksiyonu olan, son dönem böbrek hastalığı olan hastalar ve böbrek nakli alıcıları arasında da genel popülasyonda görülenlerden daha yüksek ölüm oranlarını bildiren çalışmalar giderek artmaktadır.

Histopatolojik bulgular birçok vakada belirgin akut tübüler zedelenme, peritübüler ve glomerüler kapiller damarlarda yaygın eritrosit agregasyonu ve obstrüksiyonu şeklindedir. SARS-CoV-2’nin yaptığı ABH’nı diğer ABH’larından ayıran özellikler, histopatolojik bulgular ve ACE2 reseptörlerinin varlığı şeklinde söylenebilir. Ayrıca, SARS-COV-2’nin böbrekte yer alan hücreleri direkt invazyonuna ait kanıtlar arasında öncelikle birçok vakada tübüler epitel, podositler ve endotel hücrelerinde viral inklüzyon partiküllerinin elektron mikroskobu ile görüntülenmesi sayılabilir. İkinci olarak, glomerüler kapiller endotel hücrelerinde viral inklüzyon partiküllerinin saptanması, ayrıca böbrekte lenfositik endotelial inflamasyonunun gösterilmesi, mikrovasküler disfonksiyonun endotel hasarına ikincil olduğunu düşündürülebilir. Üçüncüsü, influenza virüsü ile oluşan şiddetli enfeksiyona benzer şekilde, sitokin fırtınası ABH ‘nın immünopatolojisinde önemli bir role sahip olabilir. Aslında bunun COVID-19’lu hastalarda klinik “viral sepsis” ve ABH dahil çoklu organ disfonksiyonunun altında yatan bir mekanizma olduğu tahmin edilmektedir. Viral antijenin immün komplekslerinin veya virüs kaynaklı spesifik immünolojik efektör mekanizmaların aracılık ettiği glomerüler hasar da makul bir düşüncedir ve bu mekanizma yüksek riskli iki APOL1(apolipoprotein L1’i kodlayan gen) varyantı taşıyan SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde kollapsing fokal segmental glomerüloskleroz gelişiminde söz konusu olabilir.

Son olarak, proteinüri ABH ‘nin tipik bir belirtisi olmasa da, endotel disfonksiyonuna veya doğrudan podosit hasarına bağlı olarak geçici ağır albüminüri ortaya çıkabilir. Şiddetli proksimal tübüler hasar paterninin reseptör aracılı endositozda bir kusura yol açması da mümkündür, bu da proteinüri ile sonuçlanır. ARDS, rabdomiyoliz, hacim azalması ve interstisyel nefrit dahil olmak üzere

kritik hastalık prezentasyonlarında ortak olan ABH ile ilgili diğer potansiyel etiyolojilerinin tümü COVID-19 hastalarında da geçerliliğini korumaktadır.

COVID-19 ile ilişkili olarak birçok glomerüler hastalık tanımlanmıştır. Glomerüler hastalık gelişiminin doğrudan SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olup olmadığını veya yüksek riskli hastalar gibi glomerüler patolojiye yatkınlığı olan hastalarda bu enfeksiyonun ‘ikinci bir vuruş’ gibi davranıp davranmadığını belirlemek zordur. Diğer olasılık, bunun SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilgisi olmayan tesadüfi bir bulguyu temsil etmesidir. En çok saptanan glomerüler hastalık kollapsing glomerülosklerozdur. Diğerleri minimal değişiklik hastalığı, membranöz nefropati, vaskülitler, lupus nefriti, trombotik mikroanjiyopati, interstisyel nefrit ve lupus nefriti olarak sayılabilir (Şekil X).



Şekil X. SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle akut böbrek hasarı oluşan bir hastanın böbrek biyopsisi. Işık mikroskopunda, çoğu bol eozinofilik intrasitoplazmik protein damlacıkları içeren podosit hiperplazisi ve glomerüler kapiller damarların kollapsı izlenmektedir. (a, b, Jones metenamin silver boyasıx400) Akut tübüler zedelenme, birçok kortikal tübülü kapsamaktadır ve bunlara interstisyel ödem ve hafif interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltrasyon eşlik etmektedir. (c, Hematoksilen-eozin boyasıx400). Bazı proksimal tübüllerin bol miktarda intrasitoplazmik PAS-pozitif protein rezorpsiyon damlacıkları içerdiği görülmektedir (d, Periyodik asit-Schiff boyasıx400) (25 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Gastrointestinal sistem patolojisi

COVID-19 bazı hastalarda gastrointestinal belirtilere neden olabilir. COVID-19 hastalarında gastrointestinal belirtilerin insidansı %12 ile %61 arasında değişmektedir. Gastrointestinal belirtiler daha uzun bir hastalık süresi ile ilişkili olabilir, ancak mortalite artışı ile ilişkilendirilememiştir. 29 çalışmayı kapsayan yakın tarihli bir meta-analizde (çoğunluğu Çin'den), anoreksiya (%21), bulantı ve/veya kusma (%7), ishal (%9) ve karın ağrısı (%3) dahil olmak üzere bireysel semptomların birleştirilmiş prevalansı bildirilmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada ise bu prevalans daha yüksek olarak bildirilmiştir (anoreksi, %34.8; diyare, %33.7 ve bulantı, %26.4). Birçok vakada uzun süreli mekanik ventilasyon, trombositopeni veya sistemik antikoagülasyon gibi bilinen risk faktörlerinin varlığına rağmen, gastrointestinal kanama nadiren gözlenmiştir.

COVID-19'da gastrointestinal belirtilerin ortaya çıkışında birçok faktör rol oynamaktadır. Virüs aracılı doğrudan doku hasarı, bağırsak glandüler hücrelerinde ACE2'nin varlığının yanı sıra viral nükleokapsid proteinin gastrik, duodenal, rektal mukoza hücrelerinde ve glandüler enterositlerde görülmesi ile açıklanabilir. Viral RNA, %54 pozitiflik oranıyla dışkıdan izole edilmiştir. Enfeksiyöz virionların fekal maddede canlı virüs olarak atılımı, belirtilerin kaybolmasından sonra bile bildirilmiş olup bunun potansiyel bir bulaşma kaynağı olması yönünde daha fazla düşünmek gereklidir. Ayrıca, COVID-19 geçiren mezenterik iskemili hastalardan ince bağırsağın submukozal damarlarında yaygın endotelial inflamasyonun histopatolojik olarak gösterilmesi, mikrovasküler ince bağırsak zedelenmesini düşündürmektedir. İnflamasyon aracılı doku hasarını destekleyen bulgular, infiltrasyon yapan plazma hücreleri, lenfositler ile hastaların mide, duodenum ve rektum lamina propriasında interstisyel ödem varlığıdır. Ayrıca virüs tarafından bağırsak florasının değiştirilmesinin gastrointestinal semptomlara ve ciddi hastalık ilerlemesine katkıda bulunabileceği varsayılmıştır.

Karaciğer patolojisi

Şiddetli COVID-19 sunumları olan hastalarda hepatobiliyer zedelenme belirtileri görülebilir. Hastanede yatan kritik hastalarda COVID-19 ile %14-53'ünde hepatosellüler zedelenme bildirilmiştir. Aminotransferazlar tipik olarak yük-

selmiş ancak normalin üst sınırının beş katından daha az kalmıştır. Nadiren şiddetli akut hepatit bildirilmiştir. 12 çalışmayı içeren yeni bir sistematik derleme, karaciğer fonksiyon anormalliklerinin birleştirilmiş prevalansının %19 (%95 güven aralığı, %9-32) ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Birkaç çalışmada, hastaneye yatış sırasındaki yüksek bilirubin düzeyleri, hastalığın ciddiyeti ve kritik hastalığa ilerleme ile de ilişkilendirilmiştir, ancak bilirubin düzeyinin zaman içindeki değişikliklerinin uzamış Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) ile ilişkisi şu anda belirsizdir.

SARS-CoV-2, kolanjiyositlerde ACE2'ye bağlanarak safra yollarına doğrudan zarar verebilir. Sitokin fırtınası ile görülen hiperinflamasyon ve hipoksi ile ilişkili metabolik düzensizlikler, karaciğer hasarının diğer potansiyel mekanizmalarıdır. İlaça bağlı karaciğer hasarı, özellikle sekonder remdesivir, lopinavir ve tocilizumab gibi ajanlarla da olabilir. Avusturya'dan 11 hastadan oluşan prospektif bir klinikopatolojik seride, tüm hastalarda Kupffer hücre proliferasyonu, sekiz hastada kronik hepatik konjesyon saptanmıştır. Vakardaki diğer histopatolojik değişiklikler hepatik steatoz, portal fibroz, lenfositik infiltratlar ve duktüler proliferasyon, lobüler kolestaz ve akut karaciğer hücre nekrozu ile birlikte santral ven trombozu olmuştur.

Endokrinolojik patoloji

Daha önceden endokrinolojik hastalıkları olan bireyler, COVID-19'un daha şiddetli seyretmesine yatkın olabilecekleri gibi, önceden hastalığı olmayan hastalarda da bir dizi endokrinolojik semptomlar da gelişebilir. Örneğin, diabetes mellitus ve/veya obezitesi olan hastalar daha şiddetli enfeksiyon gelişme riski altındadır. ABD Hastalık Kontrol Merkezlerinden yayınlanan bir çalışmada hastanede yatan COVID-19 hastalarının %24'ünde ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların %32'sinde altta yatan diyabet olduğu bildirilmiştir. New York'da üçüncü basamak bir hastanede yatan ve kritik durumda ilk kabul edilen 257 hastanın %36'sının diyabetli ve %46'sının obez olduğu saptanmıştır. Benzer gözlemler, altta yatan diyabetin şiddetli hastalık ve ölümlerle ilişkisini gösteren Çin ve İtalya'da yapılan çalışmalarda yapılmıştır. Ayrıca, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda, kötüleşen hiperglisemi, normoglisemik ketoz ve klasik diyabetik ketoasidoz dahil olmak üzere bir dizi glikoz metabolizması anormallliği sergilenmiştir. Çin'den yapılan retrospektif bir çalışmada, COVID-19 ile hastaneye yatırılan 658 hastadan oluşan bir

grupta, ateş veya ishal yokluğunda %6,4'ünün ketozis ile başvurduğu bildirilmektedir. Bunların %64'ünde altta yatan diyabetinin olmadığı saptanmıştır ve bu grupta ortalama hemogloblin A1c düzeyinin %5,6 olduğu gözlenmiştir.

COVID-19 ve diyabetli hastalarda gözlenen kötüleşen hiperglisemi ve ketozis dahil olmak üzere daha şiddetli hastalık seyrinden birkaç mekanizma sorumlu olabilir. Bunlardan en önemlisi SARS-CoV-2'nin neden olduğu önemli ölçüde yükselmiş sitokin seviyelerinin pankreatik β -hücre fonksiyon ve apoptozis bozukluğuna neden olması, sonuç olarak azalan insülin üretimi ve ketozis gelişmesidir. Ayrıca, bazı çalışmalarda endokrin pankreasta ACE2 ekspresyonu bildirilmiştir. Bu durumda, SARS-CoV-2'nin β -hücreleri üzerinde ACE2'ye doğrudan bağlanmasının, daha önce SARS-CoV179 enfeksiyonu için gösterildiği gibi, insülin eksikliğine ve hiperglisemiye katkıda bulunma olasılığını yükseltmektedir. COVID-19 hastalarında artmış yağ yıkımı da olası bir mekanizma olarak önerilmiştir, ancak bunun için daha fazla kanıt gereksinim vardır.

Diyabetli ve enfeksiyonlu hastalarda COVID-19'a özgü olmayan faktörler arasında değişmiş bir bağışıklık yanıtı ve hepatik glukoz üretimini, azalmış insülin sekresyonunu, ketogenezi ve insülin direncini destekleyen karşı düzenleyici hormonlarda bir artış yer alır. COVID-19'un önemli ekstrapulmoner belirtileri, azalmış böbrek fonksiyonu, protrombotik, koagülopatik, kardiyak disfonksiyon ve hepatosit hasarı gibi diyabetik komplikasyonlarla da bağlantılı olabilir.

Obezite, COVID-19 hastalığının şiddetli seyretmesine neden olan başka bir risk faktörüdür. Bu, azalmış akciğer hacimleri ve kompliyans gibi solunum fonksiyonu üzerindeki etkileri, hava yolu direncinde artış ve ayrıca diyabet ile ilişkili olabilir. Ek olarak, vücutta artan yağ miktarı, TNFa, IL-6, IL-8, leptin ve adiponektin gibi enfeksiyonu ağırlaştırabilecek potansiyeli olan artmış proinflatuar sitokinler gibi birçok sitokin, kemokin ve adipokinlerdeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.

Nöropatolojik bulgular

SARS ve Middle East Respiratory Syndrome (MERS)'e benzer şekilde, COVID-19'un çok sayıda nörolojik belirtileri tanımlanmıştır. Şiddetli COVID-19'lu 214 hastanın analizinin yapıldığı bir çalışmada, hastaların %36'sında nörolojik belirtilerin ortaya çıktığını gösterilmiştir. COVID-19'lu

hastanede yatan hastalarda baş ağrısı (%8-42), baş dönmesi (%12), miyalji ve/veya yorgunluk (%11-44), anoreksi (%40) dahil anosmi (%5) ve tat alamama (%5) gibi bir dizi özgün olmayan hafif nörolojik semptomlar gözlenmiştir. COVID-19'un daha şiddetli prezentasyonları, farklı arteriyel ve venöz mekanizmalara sahip akut inme (ağır hastalığı olanların %6'sına kadar), konfüzyon veya bilinç bozukluğu (%8-9) ile kendini gösterir. Bazı hastalarda akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (Guillain-Barré sendromu) da bildirilmiştir. Ek olarak bazı vakalarda meningoensefalit, hemorajik posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu ve akut nekrotizan ensefalopati tanımlanmıştır.

COVID-19 hastalarında konjonktival konjesyon, konjonktivit ve retina değişiklikleri gibi göz bulguları da bildirilmiştir.

SARS-CoV ve MERS'e neden olan koronavirüs, bilinen nöroinvasif ve nörotropik yeteneklere sahiptir. Nöral parankimin doğrudan viral invazyonu bir olasılıktır; SARS-CoV-2, merkezi sinir sistemine nazal mukoza, lamina cribrosa ve olfaktör bulbus veya retrograd aksonal transport yoluyla erişebilir. Burun epitel hücreleri, solunum ağacında en yüksek ACE2 ekspresyonunu (SARS-CoV-2 reseptörü) gösterir; bu, COVID-19 geçiren ayaktan hastaların çoğunda geriye dönük olarak sıklıkla bildirilen değişen tat veya koku duyusu semptomlarını açıklayabilir.

Diğer nörolojik belirtiler, en azından COVID-19'un nörovirülansını destekler ve belki de özellikle COVID-19 ile ilişkili kritik hastalıklarda sıklıkla görülen çoklu organ disfonksiyonunun toksik-metabolik sekelleri kapsamında beyin damar sistemini ve kan-beyin bariyerini etkileyen

sitokin fırtınasının ardından ortaya çıkan proinflamatuvar ve protrombotik olayların bir yansımasının bir sonucudur.

Dermatopatolojik bulgular

COVID-19 hastalarının %20,4'üne kadarında, özellikle gövde ve ekstremitelerde deri bulguları tanımlanmıştır. Klinik prezentasyon en sık olarak eritematöz döküntü, yaygın ürtiker, suçiçeği benzeri papüloveziküler ekzantem, akrosiyanoz, chilblains (perniyö), liveoid döküntüleri ve purpura şeklindedir.

COVID-19 enfeksiyonu sonrasında hayatta kalanların cilt biyopsilerinde yapılan histopatolojik incelemede, yüzeysel ve derin perivasküler lenfosit veya

nötrofil infiltrasyonu saptanmıştır. Nadir olarak infiltrasyona eozinofiller veya plazma hücreleri eşlik eder. Epidermal değişiklikler apoptotik, nekrotik ve diskaratotik keratinositleri içerir, bazen vakuolar değişikliklerle ilişkili bazı durumlarda balonlaşan herpes benzeri hücrelere ve fokal akantolitik suprabazal yarıklara benzer. En sık dermal vasküler lezyonlar, fibrinoid veya inflamatuvar trombüs ve endotel hücre hasarı ile birlikte trombotik vaskülopatidir.

Ekrin ter bezlerinin salgı kısmında daha belirgin olan ve ektrin kanalları korunmuş olan ter bezi nekrozu tarif edilmiştir. Birçok vakada terminal kompleman bileşenleri (C5b-9 ve C4d) deriden alınan biyopsi örneklerinde gösterilmiştir. Ayrıca bir vakada kutanöz kapiller damarlarda C4d'nin SARS-CoV-2 spike glikoprotein ile birlikte lokalizasyonu saptanmıştır. Diğer vakaların deri lezyonu örneklerinden yapılan RT-PCR ve SARS-CoV-2 kültürleri negatif bulunmuştur. Bir çalışmada, muhtemelen doğrudan viral enfeksiyonla ilişkili dermatit ve hiperkoagülibilite durumu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada 13 olgunun 11'inde yüzeysel dermiste perivasküler mononükleer infiltrasyon, dermis ve hipodermiste kapiller damar endotel değişiklikleri, üç olguda fibrin mikrotrombüsü ve bir olguda purpura tanımlanmıştır. Burada tanımlanan otopsi bulguları, hayatta kalanlarda tanımlanan klinik ve histopatolojik deri bulguları ile uyumludur.

Sonuç

Postmortem çalışmalar yeni ve ortaya çıkan hastalıkların patogenezi anlamak için altın standart olmaya devam etmektedir. 2002 yılında SARSCoV-1'in neden olduğu Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) ve 2012'de Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ile ilişkili koronavirüsün (MERS-CoV) neden olduğu nedeniyle önceki MERS koronavirüs pandemileri sırasında yapılan otopsiler, bu hastalıkların patogenezi hakkında birçok bilgi vermiştir ve hastaların tedavisine katkıda bulunmuştur. Bu çalışmalardan elde edilen bilgilerin çoğu erişkin hastalardan gelen bilgilerdir.

Çocuklarda COVID-19 genellikle hafif veya asemptomatiktir, ancak ciddi ve ölümcül pediatrik vakalar da tanımlanmıştır. Çocuklarda COVID-19'un patolojisi tam olarak bilinmemektedir. Şiddetli seyreden vakalar için önerilen patogenezi, bağışıklık aracılı mekanizmaları veya SARS-CoV-2'nin dokular üzerindeki doğrudan etkisini içermektedir.

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve histolojik damgası olan yaygın alveoler zedelenme, COVID-19'daki en yaygın ölüm nedeni olarak kabul edilse de, ARDS'nin neden yalnızca bir hasta alt grubunda ortaya çıktığının ve neden bunların yalnızca bir alt grubunda ölümle sonuçlandığının patolojik temeli halen belli değildir. Ayrıca, COVID-19 vakalarında klinik seyir, pulmoner emboli ve inme dahil olmak üzere myokard hasarı, şok ve tromboz ile komplike hale gelmiştir.

SARS-CoV-2 büyük bir invazyon potansiyeline sahiptir, çeşitli hücre ve doku tiplerini enfekte edebilir. Baskın klinik görünümü oluşturan hedef organ bireyler arasında farklılık gösterir. Çocuklarda ve erişkinlerde COVID-19 enfeksiyonunun iki ana şiddetli paterni olduğunu göstermektedir: Bunların ilki SARS-CoV-2 pnömonisi, solunum yetmezliği, ventilasyon desteği ihtiyacı ve histolojik olarak yaygın alveoler hasar (ARDS) saptanması diğeri çeşitli organ ve dokuların tutulumu ile birlikte bir multisistem inflamatuvar sendromudur. Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda başlıca solunum sistemi bulguları ön plandadır ancak çok sistemin tutulumu sonrasında hayatı tehdit de edebilen birçok kardiyak, gastrointestinal, hepatobiliyer, renal, endokrinolojik, dermatolojik ve nörolojik semptomlar ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aakriti Gupta, Mahesh V. Madhavan, Kartik Sehga et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, VOL 26, July 2020, 1017–1032.
2. Alain C. Borczuk . Pulmonary pathology of COVID-19: a review of autopsy studies *Curr Opin Pulm Med* 2021, 27:184–192 DOI:10.1097/MCP.0000000000000761.
3. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S,anf Mukhopadhyay. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA . *Am J Clin Pathol* 2020;XX:1-9 DOI: 10.1093/ajcp/aqaa062.
4. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series
5. Caramaschi S, Kapp ME, Miller SE et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. *Modern Pathology* <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00814-w>.
6. Dolhnikoff M, Ferranti JF, Almeida Montei RA et al SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health* 2020 Oct;4(10):790-794.doi: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1. Epub 2020 Aug 20.
7. Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, da Silva LFF, Malheiros D, de Oliveira EP, Theodoro-Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020;77: 186–197.
8. Duarte-Neto AN, Caldinia EG, Gomes-Gouveia MS et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C. *EClinicalMedicine* 35 (2021) 100850
9. Falasca L, Nardacci R, Colombo D, et al. Postmortem Findings in Italian Patients With COVID-19: A Descriptive Full Autopsy Study of Cases With and Without Comorbidities. *J Infect Dis* . 2020 Nov 9;222(11):1807-1815. doi: 10.1093/infdis/jiaa578.
10. Fanos V, Pintus R , Pintus MC et al. Seven secrets of COVID-19: fever, ACE2 receptors, gut-lung axis, metabolomics, microbiomics, probiotics, diet. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2021;10(1):e100145 doi: 10.7363/100145.
11. Farhad Hossain, Sharifa Hasana, Abdullah Al Mamu et al. COVID-19 Outbreak: Pathogenesis, Current Therapies, and Potentials for Future Management *Front. Pharmacol.*, 16 October 2020 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.563478>.
12. Fiorella Calabrese1 & Federica Pezzuto1 & Francesco Fortarezza. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Archiv* (2020) 477:359–372.
13. Kesici S, Aykan HH , Orhan D, and Bayrakci B. Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant. *Eur Heart J*. 2020 Aug 14;41(31):3021.doi:10.1093/eurheartj/ehaa515.
14. *Lancet*. 2020 1-7 August; 396(10247): 320–332. Published online 2020 Jul 16. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2

15. Luca Carsana, Aurelio Sonzogni, Ahmed Nasr, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct; 20(10): 1135–1140. Published online 2020 Jun 8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-30435
16. Osborn Hanley B, Lucas SB, Youd E, et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases *J Clin Pathol* 2020;73:239–242. doi:10.1136/jclinpath-2020-206522.
17. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J* 2021 May;97(1147):312-320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
18. Satturwar S, MD, Fowkes M, MD, PhD, Farver C et al. Postmortem Findings Associated With SARS-CoV-2 Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Surg Pathol* Volume 45, Number 5, May 2021.
19. Selina Greuela S, Ihlowa J, Dragomira MH et al. COVID-19: Autopsy findings in six patients between 26 and 46 years of age *International Journal of Infectious Diseases* 108 (2021) 274–281.
20. Sharma P, . Ng JH, Bijol V, et al. Pathology of COVID-19-associated acute kidney injury . *Clinical Kidney Journal*, 2021, vol. 14, Suppl 1, i30–i39.
21. Swapan K Chatterjee, Snigdha Saha, Maria Nilda M Munoz. Molecular Pathogenesis, Immunopathogenesis and Novel Therapeutic Strategy Against COVID-19. *Front Mol Biosci.* 2020 Aug 11;7:196 doi: 10.3389/fmolb.2020.00196. eCollection 2020.
22. Tastemel Ozturk T, Baltu D, Kurt Sukur ED, Ozsurekci Y, Gucer S, Basaran O, Gulhan B, Ozaltin F, Duzova A, Topaloglu R. Acute kidney injury in a patient with COVID-19: Answers. *Pediatr Nephrol.* 2020 Dec;36(12):4111-4113. doi: 10.1007/s00467-021-05237-y. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34491437.
23. Tastemel Ozturk T, Baltu D, Kurt Sukur ED, Ozsurekci Y, Gucer S, Basaran O, Gulhan B, Ozaltin F, Duzova A, Topaloglu R. Acute kidney injury in a patient with COVID-19: Questions. *Pediatr Nephrol.* 2020 Dec;36(12):4109-4110. doi: 10.1007/s00467-021-05233-2. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34491436.
24. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
25. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49:411–417.
26. Yonatan Peleg, Satoru Kudose, Vivette D'Agati et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 *Kidney Int Rep* (2020) 5, 940–945; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.017>.

