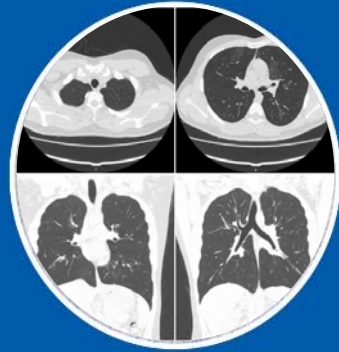
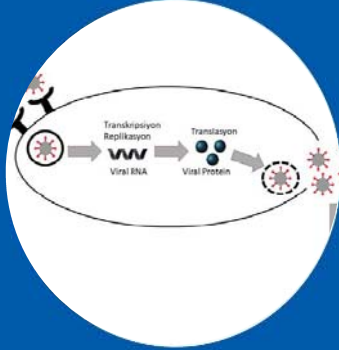


EISSN 2602-3148

COVID-19



Cilt/Volume: 35

Sayı/Issue : Özel Sayı 1 /Special Issue 1

Yıl/Year : 2021



JOURNAL OF  
DOKUZ EYLUL  
UNIVERSITY  
MEDICAL FACULTY

## DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

- **COVID-19 salgını döneminde Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi eğitimi**  
*Hüseyin Emre ULUKAYA, Süleyman ÇAKMAK, Fatih Alp ÖZTÜRK, Merve ÖZGER, Hasan Basri CAGLI, Safa Eren ATALMIŞ, ve ark.*
- **Anesteziyoloji ve reanimasyon tıpta uzmanlık eğitimine pandeminin etkisi, İzmir raporu: tanımlayıcı kesitsel bir çalışma**  
*İçten Ezgi İNCE, Volkan HANCI, Düriye Gül İNAL*
- **Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında COVID-19 hakkında en çok alıntı yapılan 100 makalenin bibliyometrik analizi**  
*Sibel BÜYÜKÇOBAN, Volkan HANCI*
- **COVID-19 pandemisi'nin anesteziyoloji ve reanimasyon asistanlarının havayolu eğitimi ve pratiği üzerine etkisi: bir manken çalışması**  
*İçten Ezgi İNCE, Düriye Gül İNAL, Volkan HANCI*
- **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen ilk 80 COVID-19 hastasının değerlendirilmesi**  
*Vecihe BAYRAK, Nurcan ŞENTÜRK DURUKAN, Ferhan DEMİRER AYDEMİR, Betül DENİZLİ, Begüm ERGAN, Naciye Sinem GEZER ve ark.*
- **Bir üniversite hastanesinde COVID-19 hastalarının surveyansı**  
*Ahmet Naci EMECEN, Belgin ÜNAL, Gül ERGÖR, Serdar BAYRAK, Ziya KURUÜZÜM, Sema ALP ÇAVUŞ ve ark.*
- **Pandemi sırasında önemi artan Radyoloji tetkiki: düşük- doz göğüs BT; COVID-19 olgularında standart- doz göğüs BT' ye kıyasla tanılabilirlik ve maruz kalınan iyonlaştırıcı radyasyon dozu**  
*Abdullah TAYLAN, Banu KÜÇÜK TAYLAN, Özgür GÜNAL*
- **COVID-19 enfeksiyonunda vertikal geçiş ve neonatal-perinatal yaklaşım: tek merkez deneyimi**  
*Can AKYILDIZ, Burak DELİLOĞLU, Müge ÜSTKAYA SUNGUR, Özgür APPAK, Tuğba ÜÇÜNCÜ EGELİ, Meryem Merve CENGİZ ve ark.*
- **COVID-19 pandemi döneminde Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği'mizin değişim süreci**  
*Süleyman ÇAKMAK, Fatih Alp ÖZTÜRK, Hüseyin Emre ULUKAYA, Merve ÖZGER, Hasan Basri CAGLI, Safa Eren ATALMIŞ ve ark.*
- **SARS-CoV-2 pandemisinin ilk ve ikinci pik dönemlerinde ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü oranlarında azalma ve bu dönemlerin karşılaştırılması-tek merkez tecrübesi**  
*Tuba EKİN, Ayşe ÇOLAK, Asım Oktay ERGENE*
- **COVID-19 pandemisinin akut koroner sendrom başvurularına ve kardiyologların tıbbi yaklaşımlarına etkisi**  
*Hatice SOLMAZ, Zeynep ALTIN*
- **Hidroksiklorokin tedavisi alacak COVID-19 hastalarında elektrokardiyografi takibini erken sonlandıran teletıp temelli algoritma**  
*Oğuzhan Ekrem TURAN, Reşit Yiğit YILANCIOĞLU, Çetin ALAK, Ahmet Anıl BAŞKURT, Burak HÜNÜK, Esra DUĞRAL ve ark.*
- **COVID-19 enfeksiyonunda immün plazma tedavisi: Siirt deneyimi**  
*Osman ÖZÜDOĞRU, Çiğdem GÜNGÖRMEZ, Mehmet UYUKLU*
- **Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) öncesi ve sonrası iki farklı dönemde web site içeriklerinin aşı tereddütü/reddi açısından incelenmesi**  
*Ebru ÇAKMAKCI KAYA, Kamer Billur YÜCEL ÖZDEN, Hanife Ece ERİK, Dilek ASLAN*
- **Sağlık Çalışanlarında COVID-19 hastalık bilgi düzeyi ile anksiyete gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**  
*Oya Özlem EREN KUTSOYLU, Arzu Nazlı ZEKA, Birsen Asena ÇERÇİ, Sema ALP ÇAVUŞ*





# DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF  
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Cilt/Volume: 35

Sayı/Issue: Özel Sayı 1/Special Issue 1

Yıl/Year: 2021



EISSN: 2602-3148





---

**YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD**

**Baş Editör / Editor in Chief**

Canan ÇOKER, DEÜTF Tıbbi Biyokimya AD /DEUFM, Dept. of Biochemistry

**Editörler / Editors**

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

Caner ÇAVDAR, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD / DEUFM, Dept. of Internal Medicine, Nephrology

Cenk DEMİRDÖVER, DEÜTF Plastik ve Rekons. Cer. AD / DEUFM, Dept. of Plastic, Rec. and Aest. Surg.

Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, EÜ Kadın Hast. ve Doğum AD / Ege University, Dept. of Gyn. and Obstet.

Enver AKALIN, AECM Böbrek ve Pank. Nakli Prog. / Albert Einstein Col. of Med. Kidney and Panc. Trans. Prog.

Fatma SAVRAN OĞUZ, İÜTF Tıbbi Biyoloji AD / Istanbul University Fac. Of Med., Dept. of Medical Biology

Funda TÜZÜN, DEÜTF Çocuk Sağl. ve Hast. AD Neonatoloji BD / DEUFM, Dept. of Pediatrics, Neonatology

Gülden AKDAL, DEÜTF Nöroloji AD / DEUFM, Dept. of Neurology

Murat GÖKDEN, UAMS Patoloji AD / UAMS College of Medicine, Dept. of Pathology

N. Sinem GEZER, DEÜTF Radyoloji AD / DEUFM, Dept. of Radiology

Oğuz ALTUNGÖZ, DEÜTF Tıbbi Biyoloji AD / DEUFM, Dept. of Medical Biology

Serap CİLAKEKER MIÇILI, DEÜTF Histoloji ve Embriyoloji AD / DEUFM, Dept. of Histology and Embryology

Yüksel ERKİN, DEÜTF Anesteziyoloji ve Rean. AD, Algoloji BD / DEUFM, Dept. of Anaesthesiology and Rean.

**İstatistik Editörü/ Statistical Editor**

Pembe KESKİNOĞLU, DEÜTF Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD / DEUFM, Dept. of Biostatistics

---

**Yayın Koordinatörü/Publishing Coordinator:**

Ceren KOYUNCUOĞLU YILMAZ

**Yönetim Yeri/Managerial Office:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

**Yayının Türü:** Yılda en az üç kez elektronik

yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir. 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

Journal of Dokuz Eylül University Medical Faculty (J DEU Med) is a peer reviewed academic journal, electronically published three-times (April, August, and December) in a year.

---

**Erişim Adresi/ URL:**

<http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

Tel/Phone: +90 232 4122263

e-posta/e-mail: tipdergisi@deu.edu.tr

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Yayın Kurulu 35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR  
/TÜRKİYE

---

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg) 'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF)'ne aittir.

Dergide yayınlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir.

DEU Tıp Derg, Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

The copyright of the articles published in the J DEU Med belongs to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEUFM).

The responsibility of the articles published in the journal in terms of science, content and language belongs to the authors.

J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini and TÜRKİYE ATIF DİZİNİ.

## AMAÇ VE KAPSAM

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına yayımlanan hakemli, multidisipliner, akademik bir dergidir. Türkçe ve İngilizce dillerinde yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında elektronik yayımlanır.

DEU Tıp Derg'in amacı, tıbbın her alanında uygun hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılmış özgün araştırmaları yayınlamaktır. Disiplinler arası işbirliği ile yapılmış temel, çevrimsel ve klinik araştırmalar, toplum temelli araştırmalar dergide öncelikli olarak yer bulur. Yanı sıra, güncel konulardaki derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar.

DEU Tıp Derg'in hedef okuyucu kitlesi; tıbbın her alanı ile ilgili hekimler, uzmanlar, araştırmacılar, uzmanlık ve doktora öğrencileri yanı sıra tıp fakültesi öğrencileridir. Sürekli mesleki gelişim ve araştırma kültürünün yaygınlaşmasına katkı sağlamayı hedefler.

DEU Tıp Derg, bilimsel yayımlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

DEU Tıp Derg Yayın Kurulu, "DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yönergesi" uyarınca, uluslararası kuruluşların [International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) ve European Association of Science Editors (EASE)] etik kurallarını gözeterek çalışmalarını yürütür.

Dergiye makale gönderimi için izlenecek yol ve ilgili kurallar, "Yazarlara Bilgi" bölümünde tanımlanmaktadır.

DEU Tıp Derg, **Index Copernicus Master List**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

## AIMS AND SCOPE

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med), is a multidisciplinary, peer reviewed, academic journal published by Dokuz Eylul University Medical Faculty. It is e-published in April, August and December in Turkish and English.

The aim of J DEU Med is to publish original research in every branch of medicine with relevant hypothesis and highly qualified scientific methods. Basic, translational and clinical multidisciplinary research as well as population based research have priority. Additionally, reviews on recent developments, medical case reports on rare disease, educational material, editorial short notes and letters from specialists in different branches of medicine covering their experience and comments are published.

General practitioners, specialists and fellows in every branch of medicine, as well as the researchers and students of the medical faculty are among our target audience. The journal aims to contribute to continuous medical education and to research culture in medicine.

J DEU Med is an open access, nonprofit journal and no payment is requested from the authors for publishment of their articles. Published volumes since 2005 are available full text free-of-charge online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/kapsam/>.

The Editorial Board of J DEU Med adheres to the principles of International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) and European Association of Science Editors (EASE) in accordance with "Directive of J DEU Med".

The guides and rules for sending manuscript are explained in "Instructions for Authors" online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/yazarlara-bilgibasvuru/>. J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Turkish Journal Index (TR Index) and Turkiye Atif Dizini.



## EDİTORYAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi dergisi 1982 yılından bu yana yayın hayatına kesintisiz devam eden Üniversitemizin önemli bir bilimsel faaliyetidir. Halen çoğunluğu DEÜ Tıp Fakültesi öğretim üyeleri olan editörlerimiz tarafından sınırlı imkânlarla büyük bir özveri ile başarılı bir şekilde sürdürülmektedir. DEÜ bilim insanlarının olduğu kadar, ülkemizdeki çeşitli Üniversiteler ve araştırma merkezlerinde çalışan bilim insanlarının tevecühüne mazhar olmaktadır. Bu cümleden olmak üzere 2021 yılı ilk sayısı 10 araştırma makalesi, iki olgu sunumu ile yayınlandı. Bu yılın diğer sayıları için de 10 araştırma makalesi kabul edilmiş olup yanı sıra 16 araştırma makalesi değerlendirilmek üzere hakemlerimize gönderilmiştir.

Bu yılın Ocak ayında editörler kurulumuz yıllık olarak yayınlanan üç sayının dışında COVID 19 pandemisi ile ilgili özel bir sayının çıkarılması kararı verdi. Bilindiği gibi ilk COVID 19 hastası Ülkemizde 11 Mart 2020 tarihinde tanımlandıktan sonra Üniversite ve Tıp Fakültesi yönetimimiz aktif bir tutum alarak 16 Mart 2020 tarihi itibarıyla Tıp Fakültesi hastanemizi pandemi koşullarına uyum sağlayacak şekilde yönetsel tedbirler aldılar. Bu çerçevede pandemi servisleri ve pandemi poliklinikleri oluşturularak elektif olgular ciddi şekilde sınırlandı ve ağırlıklı olarak COVID 19 vakaları ve acil vakalar üzerinde yoğunlaşıldı. Bu süreçte kurumumuz hekimlerinde ve yardımcı sağlık personelinde SARS- COV- 2 enfeksiyonu ve komplikasyonları konusunda ciddi bilgi birikimi oluştu. Bu bilgi birikiminin ve verilerin dokümanite edilmesinin önemli olduğunu düşünen Editörler kurulumuz, COVID 19 özel sayısının hazırlanması konusunda yoğun olarak çalıştılar ve çok kısa sürede elinizdeki bu sayının hazırlanmasını sağladılar.

Yüz yılda bir kez karşılaşılan bu çapta bir salgından elde edilen bilimsel verilerin kalıcı hale getirilmesinin son derece önemli olduğunu düşünüyorum. Özel sayımızda COVID 19 konusunda 9 derleme, 15 araştırma makalesi ve 3 olgu sunumu yer almaktadır. COVID 19 Özel sayısının Türk tıbbına yararlı olacağı ve gelecek kuşaklara tüm dünyayı etkileyen bu pandemi ile ilgili not düşmek bakımından çok önemli olduğu kanaatindeyim.

Bu sayının hazırlanmasında büyük emek veren başta baş editörümüz Canan Çoker olmak üzere tüm editörler kurulumuza, tüm yazarlarımıza, araştırmacılarımıza ve sekreteryamıza teşekkürü borç biliyorum.

Saygı ve Sevgilerimle

Prof. Dr. A. Oktay Ergene



## İçindekiler / Contents

### Derlemeler/ Review Articles

#### **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi COVID-19 hasta yönetimi uzlaşısı raporu**

Dokuz Eylul University School of Medicine consensus report for the management of COVID-19 patients

*Başak BAYRAM, Aylin ÖZGEN ALPAYDİN, Bahar KUVAKİ, Serkan YENER, Banu DİLEK, Necati GÖKMEN, Asım Oktay ERGENE, Vildan AVKAN-OĞUZ . . . . . S1 - S17*

#### **COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların güvenliliği**

Safety of drugs used in the treatment of COVID-19

*Elif BARIŞ, Mukaddes GÜMÜŞTEKİN, M. Aylin ARICI . . . . . S19 – S33*

#### **COVID-19 ve hastane içi kardiyopulmoner resüsitasyon**

COVID-19 and in-hospital resuscitation

*Şule ÖZBİLGİN, Bahar KUVAKİ . . . . . S35 – S43*

#### **COVID-19 ve akut böbrek hasarı**

COVID-19 and acute kidney injury

*Özcan UZUN, Caner ÇAVDAR . . . . . S45 – S54*

#### **COVID-19 mikrobiyolojik tanı testleri**

COVID-19 microbiological diagnostic tests

*Fatih DİNÇ, Özgür APPAK, Arzu SAYINER. . . . . S55 – S69*

#### **COVID-19’da biyokimyasal ve hematolojik parametreler**

Biochemical and hematological parameters in COVID-19

*Özlem GÜRSOY DORUK, Murat ÖRMEN, Pınar TUNCEL. . . . . S71 – S80*

#### **COVID-19 tanısında biyokimyasal testlerin makine öğrenimi destekli kullanımı**

Usage of biochemical tests based on machine learning in the diagnosis of COVID-19

*Alper KUTLU, Gaye MALAŞ, Emel ALTEKİN. . . . . S81 – S92*

### **COVID-19 postmortem ve otopsi bulguları**

Postmortem and autopsy findings of COVID-19

*Gökşenil BÜLBÜL, Deniz GÖKÇAY, Elif YUMUK, Sumru ÇAĞAPTAY, Serra Begüm EMECEN, Fatma Sema ANAR, Sülen SARIOĞLU.* . . . . . S93 – S102

### **COVID-19 salgını sürecinde DEÜTF mezuniyet öncesi tıp eğitimi programı uygulama deneyimi**

Implementation experience on undergraduate medical education program of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine during the COVID-19 outbreak

*Aydan ÖZKÜTÜK, Caner ÇAVDAR, Berna MUSAL, Asım Oktay ERGENE* . . . . . S103 – S108

## **Araştırma Makaleleri / Research Articles**

### **COVID-19 salgını döneminde Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi eğitimi**

Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery training during the COVID-19 pandemic period

*Hüseyin Emre ULUKAYA, Süleyman ÇAKMAK, Fatih Alp ÖZTÜRK, Merve ÖZGER, Hasan Basri CAGLI, Safa Eren ATALMIŞ, Merve TERZİ, Tahir BABAHAHAN, Cenk DEMİRDOVER.* . . . . . S109 – S114

### **Anesteziyoloji ve reanimasyon tıpta uzmanlık eğitimine pandeminin etkisi, İzmir raporu: tanımlayıcı kesitsel bir çalışma**

The effect of pandemic on anesthesiology and reanimation residency education, İzmir report: a descriptive cross-sectional study

*İçten Ezgi İNCE, Volkan HANCI, Düriye Gül İNAL.* . . . . . S115 – S127

### **Bibliometric analysis of the 100 most cited articles about COVID-19 in anesthesiology and reanimation**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında COVID-19 hakkında en çok alıntı yapılan 100 makalenin bibliyometrik analizi

*Sibel BÜYÜKÇOBAN, Volkan HANCI.* . . . . . S129 – S145

### **The effect of COVID-19 pandemic on anesthesiology and reanimation residents' airway training and practice: a mannequin study**

COVID-19 pandemisi'nin anesteziyoloji ve reanimasyon asistanlarının havayolu eğitimi ve pratiği üzerine etkisi: bir manken çalışması

*İçten Ezgi İNCE, Düriye Gül İNAL, Volkan HANCI.* . . . . . S147 – S157

### **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen ilk 80 COVID-19 hastasının değerlendirilmesi**

Evaluation of first 80 COVID-19 patients admitted to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hospital Intensive Care Unit

*Vecihe BAYRAK, Nurcan ŞENTÜRK DURUKAN, Ferhan DEMİRER AYDEMİR, Betül DENİZLİ, Begüm ERGAN, Naciye Sinem GEZER, Necati GÖKMEN.* . . . . . S159 – S167



### **Surveillance of COVID-19 patients at a university hospital in Turkey**

Bir üniversite hastanesinde COVID-19 hastalarının sürveyansı

*Ahmet Naci EMECEN, Belgin ÜNAL, Gül ERGÖR, Serdar BAYRAK, Ziya KURUÜZÜM, Sema ALP ÇAVUŞ, Ayça Arzu SAYINER, Başak BAYRAM, Fırat BAYRAKTAR, Eyüp Sabri UÇAN, Kemal Can TERTEMİZ, Can SEVİNÇ, Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ. . . . . S169 – S178*

### **Radiology examination of increasing importance during pandemic: low-dose chest CT; diagnostic efficacy and exposure to ionizing radiation dose compared to standard-dose chest CT in COVID-19 cases**

Pandemi sırasında önemi artan Radyoloji tetkiki: düşük- doz göğüs BT; COVID-19 olgularında standart- doz göğüs BT' ye kıyasla tanılabilirlik ve maruz kalınan iyonlaştırıcı radyasyon dozu

*Abdullah TAYLAN, Banu KÜÇÜK TAYLAN, Özgür GÜNAL. . . . . S179 – S189*

### **COVID-19 enfeksiyonunda vertikal geçiş ve neonatal–perinatal yaklaşım: tek merkez deneyimi**

Vertical transmission and neonatal–perinatal perspectives of COVID-19 infection: single center experience

*Can AKYILDIZ, Burak DELİLOĞLU, Müge ÜSTKAYA SUNGUR, Özgür APPAK, Tuğba ÜÇÜNCÜ EGELİ, Meryem Merve CENGİZ, Funda TÜZÜN, Erkan ÇAĞLIYAN, Erdener ÖZER, Nurşen BELET, Ayça Arzu SAYINER, Nuray DUMAN, Hasan ÖZKAN. . . . . S191 – S198*

### **COVID-19 pandemi döneminde Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği'mizin değişim süreci**

The change process of our Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Clinic during the COVID-19 pandemic period

*Süleyman ÇAKMAK, Fatih Alp ÖZTÜRK, Hüseyin Emre ULUKAYA, Merve ÖZGER, Hasan Basri CAGLI, Safa Eren ATALMIŞ, Merve TERZİ, Tahir BABAHAHAN, Cenk DEMİRDÖVER. . . . . S199 – S210*

### **Decrease in ST segment elevation myocardial infarction rates in the first and second peak periods of the SARS-CoV-2 pandemic and comparison of these periods-single center experience**

SARS-CoV-2 pandemisinin ilk ve ikinci pik dönemlerinde ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü oranlarında azalma ve bu dönemlerin karşılaştırılması-tek merkez tecrübesi

*Tuba EKİN, Ayşe ÇOLAK, Asim Oktay ERGENE. . . . . S211 – S215*

### **COVID-19 pandemisinin akut koroner sendrom başvurularına ve kardiyologların tıbbi yaklaşımlarına etkisi**

The effect of COVID-19 pandemic on acute coronary syndrome applications and medical approaches of cardiologists

*Hatice SOLMAZ, Zeynep ALTIN. . . . . S217– S226*

### **Hidroksiklorokin tedavisi alacak COVID-19 hastalarında elektrokardiyografi takibini erken sonlandıran teletıp temelli algoritma**

Telemedicine-based early rule out electrocardiography algorithm: hydroxychloroquine in COVID-19 patients

*Oğuzhan Ekrem TURAN, Reşit Yiğit YILANCIOĞLU, Çetin ALAK, Ahmet Anıl BAŞKURT, Burak HÜNÜK, Esra DUĞRAL, Aylin Özgen ALPAYDIN, Figen ÇOŞKUN, Mehmet Birhan YILMAZ, Asim Oktay ERGENE, Emin Evren ÖZCAN. . . . . S227– S236*

**Immune plasma therapy in COVID-19 infection: the experience of Siirt**

COVID-19 enfeksiyonunda immün plazma tedavisi: Siirt deneyimi

*Osman ÖZÜDOĞRU, Çiğdem GÜNGÖRMEZ, Mehmet UYUKLU. . . . . S237– S241*

**Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) öncesi ve sonrası iki farklı dönemde web site içeriklerinin aşı tereddütü/reddi açısından incelenmesi**

Analysis of the web site content in terms of vaccine hesitancy/refusal in two different time periods before and after COVID-19

*Ebru ÇAKMAKCI KAYA, Kamer Billur YÜCEL ÖZDEN, Hanife Ece ERİK, Dilek ASLAN. . . . . S243– S257*

**Sağlık Çalışanlarında COVID-19 hastalık bilgi düzeyi ile anksiyete gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**

Evaluation of correlation between anxiety and COVID-19 knowledge among healthcare workers

*Oya Özlem EREN KUTSOYLU, Arzu Nazlı ZEKA, Birsen Asena ÇERÇİ, Sema ALP ÇAVUŞ. . . . . S259– S265*

**Olgu Sunumları / Case Reports**

**COVID-19 pnömonisi ilişkili spontan pnömomediastinum**

Spontaneous pneumomediastinum related to COVID-19 pneumonia

*Salih YİĞİT, Gökçen ÖMEROĞLU ŞİMŞEK, Eyüp Sabri UÇAN . . . . . S267– S276*

**SARS-CoV-2 ile ilişkili polinöritis kraniyalis multisistemik tutulumun habercisi olabilir mi?**

Could polyneuritis cranialis-related SARS-CoV-2 be a precursor of multi-systemic involvement?

*Ayşen GÖK, Döndü Ülker ÜSTEBAY, Dilek İNCE, Ayşe Semra HIZ, Uluç YİŞ. . . . . S277– S282*

**Asemptomatik SARS-COV-2 pozitif spinal müsküler atrofi tip 1 olgusu**

An asymptomatic case of SARS-COV-2 positive spinal muscular atrophy type 1

*Gamze SARIKAYA UZAN, Didem SOYDEMİR, Çağatay GÜNAY, Irmak GÜZEL, Arzu SAYINER, Semra HIZ, Uluç YİŞ. . . . . S283– S287*

**Yazarlara Bilgi. . . . . I – IX**

**Instructions For Authors. . . . . XI – XIX**

# Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi COVID-19 hasta yönetimi uzlaşısı raporu

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE CONSENSUS REPORT FOR THE MANAGEMENT OF COVID-19 PATIENTS

 Başak BAYRAM<sup>1</sup>,  Aylın ÖZGEN ALPAYDIN<sup>2</sup>,  Bahar KUVAKI<sup>3</sup>,  Serkan YENER<sup>4</sup>,  Banu DİLEK<sup>5</sup>,  Necati GÖKMEN<sup>6</sup>,  Asım Oktay ERGENE<sup>7</sup>,  Vildan AVKAN OĞUZ<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>6</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>7</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>8</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

COVID-19 hastaları Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edildi. Hastanede standart bakım sağlamak için COVID-19 kliniklerinde ve yoğun bakım ünitelerinde çalışan hekimler için uzlaşısı raporu hazırlandı. Bu derlemede COVID-19 hastalarının yönetiminde hastanemize önerdiğimiz laboratuvar çalışmaları, tedaviler ve rehabilitasyon uygulamaları özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, hasta yönetimi, antiviral, steroidler, antikoagulan

## ABSTRACT

In patients with COVID-19 were managed with a multidisciplinary approach at Dokuz Eylul University Hospital. A consensus report was prepared for physicians working in COVID-19 clinics and intensive care units to provide standard care in the hospital. In this review, the laboratory studies, treatments, and rehabilitation practices we recommend for our hospital in the management of COVID-19 patients are outlined.

**Keywords:** COVID-19, patient management, antiviral, steroids, anticoagulant

## Başak BAYRAM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp AD

İnciraltı-İzmir, Türkiye

E-posta: basakdr@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2084-2646>

Çin’de 2019 yılının Aralık ayı sonunda nedeni bilinmeyen bir etkenle enfekte yedisi ağır 27 hastanın saptandığı bildirildikten bir hafta sonra, yeni corona virüs (SARS-CoV-2) izole edildi. Bundan yaklaşık bir hafta sonra ülke dışında ilk vaka Tayland’da görüldü ve hemen sonrasında Kore ve Japonya’da olgular bildirildi. Nihayet

mart ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pandemi ilanı yaptı (1). Ülkemizde ilk olgu mart ayının ikinci haftasında saptandı ve 17 Mart’ta COVID-19’a bağlı ilk ölüm bildirildi (2). Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Hastanesi’nde Aralık 2019’da başlanan pandemi eğitimleri ve hazırlık, 17 Mart’ta bir sağlık çalışanında ilk COVID-19 tanısı konması ile

hızlandı. COVID-19 hastaları multidisipliner bir yaklaşımla yönetildi. COVID-19 kliniklerinde ve yoğun bakımlarında çalışan hekimlerin standart bakım sağlaması için uzlaşısı raporu hazırlandı. Bu raporda hastane yatışı yapılan hastalarda istenecek tetkikler, antiviral ve antikoagülan tedavi, steroid tedavisi ve kan şekeri regülasyonu, antitoksin ilaçlar, plazma tedavisi, diğer ilaçlar (famotidin, C vitamini, D vitamini, ACE inhibitörleri ve ARB, antipiretik ilaçlar) ve kritik hasta müdahaleleri (kişisel koruyucu ekipman kullanımı, oksijen tedavisi, entübasyon endikasyonları, mekanik ventilasyon, kardiyak arrest gelişmiş olan hastada mavi kod gelene kadar yapılacaklar ve COVID-19 hastasına temel yaşam desteği) ve rehabilitasyon uygulamaları ayrıntılandırıldı.

## HAZIRLIK AŞAMASI

### Organizasyon

İlk olarak merkezi endoskopi ünitesi "Pandemi polikliniği" olarak düzenlendi. Ek olarak acil servise solunumsal şikâyetler ve/veya ateşle getirilen kritik hastaların bakımının sağlanması için gündüz hastanesi ameliyathanesi kullanılmaya başlandı. Hastaneye yatırılan ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar için hastanenin en üst katında bulunan ve tamamı izole odalardan oluşan özel kat COVID-19 servisleri olarak düzenlendi. Üniversite hastanemiz organizasyon şeması ve hareket planı oluşturuldu (3) Tıp Fakültesi dekanlığı tarafından aile hekimliği ve klinik öncesi anabilim dallarında eğitim gören tıpta uzmanlık öğrencileri (TUÖ) poliklinikte, diğer klinik branşlara bağlı TUÖ'leri ise COVID-19 servisleri ve yoğun bakımlarda görevlendirildi.

Dâhili ve cerrahi klinik bilimlerden öğretim üyeleri birer haftalık dönüşümlü olarak Enfeksiyon Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları öğretim üyelerinin koordinasyonunda COVID servislerinde görev yaptı. Her gün toplanan COVID konseyine servis sorumlusu olan öğretim üyeleri ve serviste çalışan TUÖ'leri yanında Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, İç Hastalıkları, Kardiyoloji Anabilim Dallarından ve Yoğun Bakım Bilim Dalından bir öğretim üyesi katıldı. Hastaların yönetimi ile ilgili önemli kararlar bu konseyde görüşüldü.

## Hasta yönetimi uzlaşısı raporu hazırlık süreci

Hasta yönetimi uzlaşısı raporu DEÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım, İç Hastalıkları ve Kardiyoloji anabilim dalları öğretim üyeleri tarafından güncel ulusal/uluslararası kılavuzlar ve mevcut çalışmalar değerlendirilerek hazırlandı. Hasta yönetimi konusunda ulusal ya da uluslararası uzlaşısı olmayan konularda konunun uzmanı öğretim üyelerinin önerileri doğrultusunda düzenleme yapıldı. Tartışmalı konularda belirlenen yaklaşım ise, konu ile ilgili anabilim dallarında görev yapan öğretim üyelerinin görüşlerine sunulacak ortak karar alınması sağlandı.

## LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Hastaların pandemi polikliniği veya acil servise başvurusunu takiben prognoz/risk değerlendirilmesi ve ilaç güvenliği için belirli tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Ayrıca hastaneye yatış endikasyonu olan hastalarda klinik durumun ciddiyetinin takip edilmesi ve gelişebilecek komplikasyonların saptanması için tetkikler ayrıntılandırılmalıdır. Aşağıda belirtilen durumlarda uygun laboratuvar tetkikleri istenmelidir.

1. Günlük Rutin İstenmesi Gereken Testler (Stabil oluncaya kadar)
  - Hemogram (özellikle Lenfosit düzeyi için)
  - Metabolik Panel (Glukoz, BUN, Kreatinin, Elektrolitler, ALT, AST)
  - Kreatinin Kinaz (CK)
  - C reaktif protein (CRP)
2. Başlangıçta ve her iki günde bir (Yoğun bakımda ve düzey yüksekse her gün)
  - PT/PTT/Fibrinojen
  - D-Dimer
3. Risk Değerlendirmesi (ilk gün hepsi görülmeli)
  - Laktat dehidrogenaz (LDH) (yüksekse günlük tekrar)
  - Troponin (yüksekse günlük tekrar, MI şüphesinde 4-6 saatte bir tekrar)
  - Bazal EKG (50 Yaş üstü, Kardiyak aritmi varlığı, Miyokardit/MI şüphesi, hiperkalemi)

- varlığında veya Hidroksiklorokin kullanacak hastalara)
- Prokalsitonin
  - $\beta$ -HCG (doğurganlık çağındaki tüm kadınlara)
4. Daha önce bakılmadıysa tüm hastalara yatış sırasında
    - Kan grubu
    - Hepatit serolojisi (daha önce pozitifliği bilinmiyorsa)
    - HIV Ag/Ab
  5. Akut Böbrek Hasarında (Kreatininde > 0.3 mg/dL -bazale göre- yükseklik)
    - Tam idrar tetkiki (Ayrıca diyabetik ketoz şüphesinde)
    - Spot idrar protein/kreatinin/Na düzeyi
  6. Diyabetik hastalarda veya steroid ilişkili kan şekeri yüksekliği saptandığında
    - HbA1c
  7. Gerektiğinde (Yineleyen ateş, sepsis bulguları veya bakteriyel enfeksiyon şüphesinde)
    - 2 set kan kültürü (kateter varlığında ilave olarak bir set kateterden alınacak)
  8. Belli bir sisteme ait bulgu varlığında ilgili sisteme ait kültürler. Ör; üriner sistem enfeksiyonu düşünülüyorsa idrar kültürü, ishal varlığında gaita kültürü vb.
  8. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) / sekonder Hemofagositik Lenfositik Enfeksiyon düşünüldüğünde
    - Ferritin (İlk gün ve MAS şüphesinde günlük tekrar)
    - Sedimentasyon
  9. Gerektiğinde (bilinç bozukluğu veya oksijen saturasyonu <90)
    - Arteriyel kan gazı
  10. Gerektiğinde (Hemodinamik instabilite, Kan şekeri >250, ketonüri veya oligüri/anüri)
    - Venöz kan gazı

#### YATARAK TEDAVİDE İLAÇ UYGULAMALARI

COVID-19 tanısı almış hastanede yatan *tüm hastalara* antiviral tedavi ve kontrendikasyonu (Ör. aktif kanama, kanama riski veya ciddi trombositopeni[<25-30.000/ $\mu$ L]) yoksa tromboemboli profilaksisi başlanması önerilmektedir (Tablo 1) (4-6).

Tablo 1. Antiviral ve Antikoagülan ilaçlar

Tedavi	İlaç	Tedavi Dozu		Tedavi Süresi
Antiviral <sup>1</sup>	Favipiravir*	İlk Gün: 2 X 1600 mg (2x8 tablet) İdame: 2 X 600 mg (2x3 tablet)		5-10 gün
Antikoagülan (4,5)	Enoksaparin**	Ağır değil	40 mg 1x1 SC (4000 IU/O.4ML )	14-30 gün
		Ağır hasta	40 mg 2x1 SC (4000 IU/O.4ML)	D-dimer >2 kat ise 45 gün Pulmoner Emboli tanısında 3 ay
	Fondaparinux	Daha önce HIT veya HIT ilişkili tromboz öyküsü varsa <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CrCl ≥ 50ml/dk ise 2.5 mg SC 1x1</li> <li>▪ CrCl &lt; 50 - &gt;30ml/dk ise 1.25 mg SC 1x1</li> <li>▪ CrCl &lt; 30ml/dk ise önerilmez</li> </ul>		
	İskemi veya infarkt bulgusu varsa (MI, SVO, PE, DVT veya tedavi edilmiş arteriyel tromboz) tam doz (1mg/kg 2x1) antikoagülan uygulanır			
	Daha önce antikoagülan kullanan hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece tedaviye devam edilir <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akut/kritik hastalığı olan hastaların oral antikoagülan ilaçları kesilir ve INR&lt;2 ise tedavi dozunda enoksaparin (1mg/kg 2x1 SC) ile tedaviye devam edilmelidir</li> </ul>			

\*Favipiravir gebe, lohusa veya emziren annelerde kullanılamaz. Karaciğer fonksiyon testleri ve kan ürik asit düzeyinde yükselmeye neden olabilir. Favipiravir QT'yi uzatmaz, ilaç etkileşimi azdır. Digoksin kullanan hastalarda kan digoksin düzeyinde artışa neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

\*\*Obez hastalarda Enoksaparin dozu (5): Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ≥40 kg/m<sup>2</sup> ise ve hastada VTE saptanmışsa 0.75 mg/kg 2x1 verilir. Proflaktik dozda veriliyorsa VKİ: 30 - 39 kg/m<sup>2</sup> ise standart proflaktik dozdan verilir (30 mg 2x1 veya 40 mg 1x1) VKİ ≥40 kg/m<sup>2</sup> ise proflaksi dozu %30 artırılır (ör. 40 mg 2x1 SC)  
GFR< 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ve tedavi dozunda ise Enoksaparin 1mg/kg 1x1 SC, Proflaktik doz verilecekse 30 mg/gün SC verilir(5).

HIT: Heparin İlişkili Trombositopeni; CrCl: Kreatinin Klirensi; MI:Myokard İnfarktüsü; SVO:Serebro Vasküler Olay;PE: Pulmoner Emboli; DVT: Derin Ven Trombozu

#### Taburculukta antikoagülan tedavinin düzenlenmesi

Taburculuk sonrası rutin proflaksi önerilmemektedir. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) Komitesi tüm VTE yüksek risk kriterlerini taşıyan ve hastaneye yatırılan ve düşük kanama riskine sahip COVID-19 hastalarına taburculukta tromboprofilaksi önermektedir (8). Uzamış tromboproflaksi için düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya Direkt Oral antikoagülan ilaçlardan rivaroksaban [10 mg 31-39 gün] veya betrixaban kullanılabilir (4, 7, 8). Taburculuk sonrası tromboprofilaksi süresinin 14-30 gün olabileceği, seçilmiş

hastalarda 6 haftaya kadar uzatılabileceği bildirilmektedir (8).

Taburculuk sonrası VTE (Venöz Tromboembolizm) profilaksisini kullanma kararı, immobilizasyon, kanama riski ve uygulanabilirlik dahil olmak üzere, hastanın bireysel risk faktörleri dikkate alarak değerlendirilmelidir (7).

VTE açısından yüksek riskli hastalar Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'in yüksek

riskli hastalarda kabul ettiği iki farklı tedavi rejiminin değerlendirildiği çalışmalarının dâhil edilme kriterleri)

- Modifiye IMPROVE-VTE (Tablo 2) skoru  $\geq 4$  veya
- Modifiye IMPROVE-VTE skoru  $\geq 2$  ve D-dimer seviyesi  $>$  normal üst sınırın 2 katı veya
- Yaş  $\geq 75$  veya
- Yaş  $> 60$  ve D-dimer seviyesi  $>$  normal üst sınırın 2 katı veya
- Yaş 40-60, D-dimer seviyesi normal üst sınırın 2 katından fazla ve eski venöz tromboembolik olay öyküsü veya kanser mevcudiyeti.

**Tablo 2.** IMPROVE-VTE skoru

VTE Risk Faktörü	Puan
VTE Öyküsü	3
Bilinen Trombofili	2
Alt ekstremitede paralizi, parezi	2
Kanser Öyküsü	2
Yoğun Bakım yatışı	1
1 gün veya daha fazla tam immobilizasyon	1
Yaş $\geq 60$	1

Tromboembolik olay öyküsü olan hastalar, herhangi bir nedenle antikoagülan tedavi altında olan veya tromboembolik komplikasyon düşünülen ancak görüntüleme yapılamayan/yapılmayan hastalara tedavi dozunda antikoagülan tedaviye devam edilir.

### Destekleyici Tedaviler

#### Sistemik Steroidler

Hafif veya orta derecede hastalığı olan (oksijen tedavisine ihtiyacı olmayan) hastalarda veya başka bir endikasyon yoksa sistemik kortikosteroidlerden kaçınılmalıdır (inotrop tedaviye dirençli septik şok gibi). Oksijen tedavisine ihtiyacı olmayan hastalara herhangi bir fayda sağlanmadığı için, oksijen gereksiniminin başlangıçtaki başka bir nedenden ya da yeni olup olmadığı değerlendirilmelidir. Sistemik steroidlerin semptom başlangıcından  $\leq 7$  içinde uygulandığında daha az fayda sağladığı belirtilmektedir. Sonuç olarak **Kritik veya Ağır COVID-19 hastalarında sistemik steroid tedavisi**

**kullanılması önerilmektedir** (9). Sistemik steroidler ve tedavi dozları tablo 3'te sunulmuştur.

**Tablo 3.** Sistemik steroidler

İlaç	Tedavi Dozu
<b>Metil Prednizolon<sup>¶</sup> (Prednol)</b>	Hastanın durumuna göre başlangıç dozu değişebilir <b>Başlangıç Dozu:</b> 0.5-1 mg/kg gün IV 2x1 (Maksimum 2 x 40 mg) <b>Tedaviye yanıtız ya da klinik bulgularda kötüleşme durumunda</b> Doz artırılır 2x 125 mg IV (3 gün) 3 gün sonra doz 2x40 mg olarak devam edilir Semptomlarında belirgin düzelme varsa doz 2x20 mg'a düşülür
<b>Deksametazon<sup>¶</sup> (Dekort)</b>	6 mg/gün IV

<sup>¶</sup>**Ek Bilgi (7, 10, 11):**Klavuzlarda genel öneri günde bir kez deksametazon şeklindedir. 6 mg deksametazon dozu, 150 mg hidrokortizona (örn. Her 8 saatte 50 mg) veya 40 mg prednizona veya 32 mg metilprednizolona (örn. 6 saatte bir 8 mg veya 12 saatte bir 16 mg)'a eşdeğerdir (glukokortikoid etkisi açısından).

#### Kritik Hasta

- Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS),
- Sepsis, septik şok veya mekanik ventilasyon (invazif veya non-invazif) veya vazopresör tedavisi gibi yaşamı sürdürmeye yönelik kritik tedavilerin gerektiren diğer durumlar.

#### Ağır/Kritik Hasta

- Oda havasında oksijen saturasyonu  $< 90$ .
- Solunum hızı yetişkinlerde  $> 30$ /dakika
- Şiddetli solunum sıkıntısı belirtileri (Ör. aksesuar kas kullanımı, konuşurken cümleleri tamamlamama) (8).

Sistemik steroid açısından klavuzlarda önerilen tedavi süresi 7-10 gün veya taburculuğa kadar verilmesidir. 10 günden uzun süre steroid tedavisinin ek fayda



sağladığının kanıtları yetersizdir. Özellikle durumlarda sistemik steroid tedavisine taburculuk sonrasında daha uzun süre devam edilebilir. İki haftadan daha kısa süreli uygulamalarda azaltarak kesilmesine gerek yoktur.

**Şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarında, hastanın diyabetli olup olmadığına bakılmaksızın glukoz seviyeleri takip edilmelidir.**

Böbrek nakli ve diyaliz hastalarında doz yönünden dikkatli olunmalıdır. Hasta Mikofenolat mofetil kullanıyorsa dozu en az %50 azaltılmalı veya klinik durumuna göre kesilmelidir. Hastanın steroid dozu en az 20 mg olacak şekilde artırılmalıdır. Favipiravir ve benzeri antiviral ilaçlarla immünsüpresif ilaçlar etkileşime girebilir. Bu konuda dikkatli olunmalıdır.

**Kan Şekeri Kontrolü ve Steroid İlişkili Hiperglisemi**

Steroid tedavisine başlayan tüm hastaların bir başlangıç glukoz düzeyi ölçülmeli ve takip edilmelidir. Steroid hiperglisemi tanısı, Amerikan Diyabet Derneği tarafından belirlenen kriterlere göre: kan şekeri seviyesi  $\geq$  126 mg / dL, herhangi bir zamanda 200 mg / dL, glikolize

hemogloblin (HbA1c)  $>$ % 6.5 veya oral glukoz yüklemesinden 2 saat sonra kan şekeri  $>$  200 mg / dL'dir. Bu hastaların büyük kısmında kan şekeri yükselmesi steroid uygulanmasından 1-2 gün sonra başlar. Diyabet tanısı olmayan hastaların 24-48 saat boyunca kan şekeri  $<$  140 mg/dL olması durumunda takip sonlandırılır. Buna karşılık kan şekeri  $>$ 140 mg/dL ve insülin gereksinimi olan hastalara bazal/bolus subkutan insülin tedavisine başlanmalıdır (12).

- **Yatırılan tüm hastalara yattığında rastgele ve ertesi sabah kan şekeri bakılmalıdır**
- Eğer rastgele kan şekeri  $\geq$  250 mg/dL ise ;
  - Bilinen DM varsa mevcut tedavisine devam edilir ve sabah açlık kan şekere göre tedavisi düzenlenir
  - Bilinen DM yoksa akşam bazal insülin eklenir
- Eğer rastgele kan şekeri  $<$  250 mg/dL ve ;
  - Bilinen DM yoksa hasta takip edilir
  - Bilinen DM varsa mevcut tedaviye devam edilir
  - **Ertesi sabah rutinlerle beraber kan şekeri ve HbA1c istenir (Tablo 4)**

**Tablo 4.** HbA1c düzeyine göre kan şekerinin düzenlenmesi

HbA1c	Tedavi Dozu*
$>$ 8.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sülfonil üre ve SGLT2 inhibitörü kullanımı varsa sonlandırılır</li> <li>• Metabolik durumunda bozukluk, miyokardit/düşük EF ya da laktik asidoz varlığında tüm oral antidiyabetik ilaçlar sonlandırılır</li> </ul> <p>İnsülin ihtiyacı: 0.5 Ü/kg (%50 premeal+%50 NPH -bazal- insülin) Örn: 70 kg hasta için Premeal insülin (İnsülin Aspart/Lispro 3 x 4Ü başlanır ve kan glukoz düzeyine göre düzenlenir) Bazal insülin (İnsülin Glarjin/Detemir 12 Ü -akşam başlanır ve kan glukoz düzeyine göre düzenlenir)</p>
$<$ 8.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sülfonil üre ve SGLT2 inhibitörü kullanımı varsa sonlandırılır</li> <li>• Metabolik durumunda bozukluk, miyokardit/düşük EF ya da laktik asidoz varlığında varlığında tüm oral antidiyabetik ilaçlar sonlandırılır</li> </ul> <p>Bazal insülin tercih edilir Ör. İnsülin Glarjin/Detemir 0.2 Ü/kg -akşam- başlanır ve KŞ'ne göre düzenlenir)</p>

\*Persistan hiperglisemi (bazal Kan şekeri  $\geq$  200 mg/dL) varsa doz %20 artırılır. Kan şekerinin 150-200 mg/dL arasında tutulması hedeflenir. Oral alımı azalmış hastalara bazal insülin ya da IV tedavi ile devam edilir.

SGLT2: Sodyum Glukoz Transporter 2; NPH: Nötral Protamin Hagedorn; EF:Ejeksiyon Fraksiyonu



Tip 1 DM hastalarında ve insülin eksikliği ile yatırılan hastalardan TİT istenir ve keton değerlendirilir (idrarda keton saptanan hastalardan venöz kan gazı istenmelidir)

#### Antisitokin İlaçlar

Serviste/ayaktan tedavi altındaki hastalarda MAS takibinde yardımcı bulgular:

- Dirençli ateş
- Yüksek olan ya da artış gösteren CRP düzeyleri
- Yüksek olan ya da artış gösteren ferritin değerleri (> 700 µg/L)
- D-dimer yüksekliği
- Lenfopeni, trombositopeni ve nötrofil
- Karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, LDH) artış

- COVID-19 hastalarında hipofibrinojenemi'nin geç dönemde görülmesi beklenmektedir.
- Trigliserid artışı ve organomegali COVID-19 hastalarında saptanmayabilir. Rutin takibi önerilmemektedir.
- İkincil enfeksiyonların var olmadığı kan kültürü ve normal prokalsitonin düzeyleri ile gösterilmiş olmalıdır.
- En az 3 gündür devam eden steroid tedavisine yanıt olmaması, inflamasyon bulgularının sürmesi veya ciddi MAS bulgularının çok hızlı ilerlemesi durumunda anti-sitokin ilaçlar verilmesi düşünülür (Tablo 5). Bu olguların COVID-19 konseyinde konuşulması düşünülmelidir (6).

**Tablo 5.** Antisitokin tedavi

İlaç	Tedavi Dozu	Uygulama
Tosilizumab*	8 mg /kg (maksimum 800 mg) İlk doz 400 mg verilerek klinik/lab. yanıtına göre 24 saat içerisinde 200-400 mg olarak doz tekrar edilebilir	100 mL SF'ten 200 mg için 10 ml, 400 mg için 20 ml ve 800 mg için 40 ml çekilir  (Toplam infüzyon sıvısı 100mL)  1 saat içinde uygulanır

\*Gebelik, nötrojeni (<500/mm<sup>3</sup>), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C enfeksiyonları, allerji ve hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, karaciğer enzim yüksekliği normal değerinin 5 katı üzerinde olan hastalarda kullanılmamalı, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir.

#### İmmün (Konvelasan) Plazma

COVID-19'dan iyileşen donörlerden alınan plazma SARS-CoV-2 karşı antikolar içerebilir ve virüsü baskılamaya ve enflamatuar yanıtı değiştirmeye yardımcı olabilir.

ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli tarafından, COVID-19'dan iyileşmiş kişilerden elde edilen plazmanın, COVID-19 tedavisinde kullanımının lehine veya aleyhine bir öneri için

yeterli veri olmadığını bildirmiştir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ise sadece klinik araştırma için kullanılabileceğini vurgulamaktadır (11).

T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 İmmün (Konvelasan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi'nde ise immün plazmanın tanı alan hastalara semptom başlangıcından sonraki **7 gün içerisinde** verilmesi önerilmiştir (13). Profilaktik kullanımı ise önerilmemektedir. İmmün plazma verilecek hastaların **serum IgA düzeylerin normal olduğu gösterilmelidir.**

Çocuklar ve gebelerde kullanımı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. TC Sağlık Bakanlığı immün plazma kullanılması için pnömoni bulgularının olmaması, yoğun bakım ihtiyacı gelişmeden önce verilmesi ve semptom başlangıcının 7 günden daha kısa sürede olması şartıyla aşağıdaki kriterlerden en az birinin mevcut olmasını önermektedir.

#### **COVID-19 Hastalarında İmmün Plazma Klinik Kullanım Endikasyonları:**

- 60 yaş üzerinde olması **veya**
- 18-60 yaş aralığındaki hastalarda ciddi komorbid hastalıkların olması (kanser, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM) **veya**
- 18-60 yaş aralığındaki hastaların immünsüpresan ilaç kullanması ya da bağımsızlığı baskılayan hastalığı bulunması

#### **COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma İstemine İlişkin Kurallar:**

COVID-19 İmmün (Konvalesan) Olazma istemine ilişkin kurallar T.C. Sağlık Bakanlığı, Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı'nın, "COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik Ve Klinik Kullanım Rehberi" (13) temel alınarak belirlendi.

- İmmün plazma verilmesi kararı enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları, iç hastalıkları, anestezi veya yoğun bakım uzmanı tarafından verilir. Bu nedenle serviste yatan ve immün plazma verilen hastaların COVID-19 konseyinde görüşülmesi sağlanmalıdır. İstem "COVID-19 İmmün Plazma İstem Formu" ile yapılmalıdır.
- Hasta ve/veya birinci derece yakınlarından onam alınmalıdır.
- Minimum 200 mL COVID-19 immün plazma 24-48 saat ara ile günde bir ünite olmak üzere verilir, gerekirse en fazla üç doz (600 mL) uygulanır. Kardiyopulmoner hastalıkları olan hastalarda volüm yüklenmesine dikkat edilmelidir.
- Plazma transfüzyonunda ABO kan grubu uyumu olmalıdır (AB grubu genel vericidir). Rh uyumu dikkate alınmayabilir.

#### **Yan etkiler:**

Güncel veriler immün plazmanın nadiren ciddi advers reaksiyonlara neden olduğunu bildirmektedir. Buna karşın plazma transfüzyonlarına bağlı reaksiyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar; transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar (ör. HIV, hepatit C vb.), anafilaktik reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi (TACO) ve hemolitik reaksiyonlar olabilir. Transfüzyon sonrası purpura bildirilmiştir, hipotermi ve metabolik komplikasyonlar olabilir (7).

#### **Diğer İlaçlar**

##### **Famotidin**

Bazı çalışmalarda COVID-19 hastalarında proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanımının olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalar asit reflü ve peptik ülser hastalığı gibi durumları tedavi etmek için famotidin kullanımının, proton pompası inhibitörleri alanlara kıyasla hayatta kalma oranını artırdığı ve daha düşük olumsuz klinik sonuç insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14). Ancak bu çalışmaların geriye dönük gözlemsel çalışmalar olması, hasta bakımındaki heterojenite gibi nedenlerle sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Güvenilir kanıtların yokluğunda, famotidinin COVID-19 tedavisindeki rolü belirsizliğini korumaktadır ve devam eden klinik çalışmaların sonucu beklenmektedir. Yine gastroprotektif ajan olarak kullanımında komplikasyonlar açısından PPI'ya karşı etkinliği net değildir. *Ancak hastanede yatan hastalarda gastroprotektif ilaç olarak famotidin kullanılması düşünülebilir.*

Buna karşılık şiddetli COVID-19'u olan hastanede yatan hastalara, *tek amacı COVID-19'u tedavi etmek için* famotidin kullanımı önerilmemektedir (11).

##### **C Vitamini**

Kritik hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının oksidatif stres veya şiddetli inflamasyon yaşama olasılığı daha düşük olduğundan, bu ortamda C vitamininin rolü bilinmemektedir. Bu nedenle *kritik hastalığı olmayan hastalarda COVID-19 tedavisi için C vitamini kullanımı lehine veya aleyhine öneri yapabilmek için yeterli veri bulunmamaktadır* (7).

COVID-19 hastalarında tamamlanmış kontrollü C vitamini çalışması yoktur ve mevcut gözlemsel veriler kısıtlı ve yetersizdir. Sepsis hastalarında ve ARDS hastalarında ise C vitamini çalışmalarında değişken etkinlik saptanmış ve birkaç güvenlik endişesi bildirilmiştir. Bu nedenle *kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında C vitamini kullanımı lehine veya aleyhine öneri yapabilmek için yeterli veri bulunmamaktadır* (7).

**NOT:** Dolaşımında C vitamini konsantrasyonunun yüksek olması durumunda glukometrelerin doğruluğunun etkileyebileceğini unutmamak önemlidir (7).

#### D Vitamini

COVID-19'un önlenmesi veya tedavisinde D vitamini desteğinin rolü bilinmemektedir. D vitamini kullanmanın gerekçesi, büyük ölçüde COVID-19 enfeksiyonuna karşı potansiyel olarak koruma sağlayabilecek veya hastalığın şiddetini azaltabilecek immünomodülatör etkilere dayanmaktadır. Devam eden gözlemsel çalışmalar, COVID-19'u önleme ve tedavi etmede D vitamininin rolünü değerlendirmektedir. Yine COVID-19'lu kişilerde D vitamini kullanımına ilişkin bazı araştırmalar yapılmaktadır ancak sonuçlanmamıştır.

Sonuç olarak *COVID-19'un önlenmesi veya tedavisi için D vitamini kullanımı lehine veya aleyhine öneri yapabilmek için yeterli veri bulunmamaktadır* (7).

#### Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokörleri (ARB)

Kardiyovasküler hastalık (veya diğer endikasyonlar) için ACE inhibitörleri veya ARB'ler reçete edilen COVID-19 tanılı kişiler bu ilaçlara devam etmelidir (7).

#### Antipiretik İlaç

COVID-19'u olan veya olmayan hastalar arasında antipiretik stratejilerin (örn: parasetamol veya NSAID'ler ile) kullanımında bir fark bulunmamaktadır (7).

## KRİTİK HASTA MÜDAHALELERİ

### Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı ve Riskli İşlemler

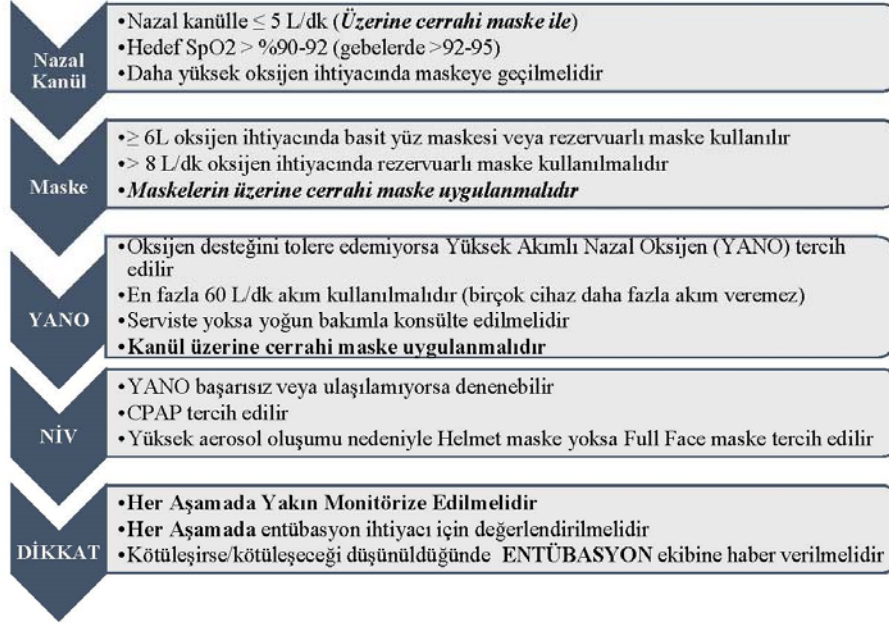
Kritik hasta müdahalelerinde aerosol salınımı ve sağlık personelinin enfeksiyon riski önemli bir problemdir. Bu nedenle aşağıdaki aerosol oluşumuna neden olan işlemler sırasında uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE) ile müdahale edilmelidir;

- Nazofaringeal sürüntü örneği alınması
- Havayolunun aspirasyonu
- Endotrakeal entübasyon ve ekstübasyon
- Noninvazif ventilasyon
- Manuel ventilasyon
- Nebülizer tedaviler
- Yüksek akımlı oksijen tedavileri
- Kardiyopulmoner Resüsitasyon

Aerosol oluşumuna neden olan işlemler (yukarıda belirtilen) sırasında sağlık personeli önlük, eldiven, yüz siperi veya koruyucu gözlüğe ilaveten N95/FFP2 maske kullanılmalıdır. Bu tip işlemler mümkünse negatif basınçlı odada, değilse doğal olarak havalandırılabilen ve kapısı kapatılabilen bir odada yapılmalıdır. *İşlemler sırasında çok sayıda personelin etkilenmemesi için alanda ihtiyaç duyulandan fazla sağlık çalışanının bulunması engellenmelidir* (15,16).

### Oksijen Tedavileri

Hastaneye yatırılan hastalarda hipoksemi sık görülmektedir. Yetişkin akut solunum yetmezliği olan hastalarda konvansiyonel oksijen tedavileri yetersiz olabilir. Bu hastalarda yüksek akımlı nazal oksijen (YANO), noninvazif ventilasyon (NIV), entübasyon ve mekanik ventilasyon alternatif yöntemlerdir. COVID-19 hastalarında konvansiyonel oksijen tedavileri ve YANO'nun NIV'e tercih edilmesi, NIV uygulamasının YANO'ya erişilemediği durumda kullanılması önerilmektedir (17). Tüm oksijen tedavileri sırasında hastanın aniden kötüleşebileceği göz önünde bulundurulmalı, hasta yakın izlemde tutulmalıdır (Şekil 1).



Şekil 1. COVID-19 hastasının yönetiminde oksijen destek tedavileri

Spontan soluyan hastaların ciddi hipoksemisine karşın prone pozisyona alınmasının hastaların oksijenizasyonunu düzelttiği ve entübasyon ihtiyacını azaltabileceği bildirilmiştir. Hastaların sağ lateral dekübit, sol lateral dekübit, prone ve supin pozisyonlarında kalmaları önerilmelidir. Hasta her bir pozisyonda 30-120 dakika kalmalıdır. Ancak hastanın bir pozisyonda rahatsız olduğu görülürse (sıklıkla 5-10 dk'da anlaşılır) bu pozisyonda ısrarcı olunmamalı ve diğer pozisyona geçmesi sağlanır (18).

#### Entübasyon Endikasyonları ve İşleyiş İçin İpuçları

##### Elektif Entübasyon İşleyişi

- Hastanın entübasyon kararını vermeden önce klinik muayenesi yapılır ve arteriyel kan gazı alınır.
  - Solunum sayısının > 30 /dak, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması
  - Hipoksemi; SpO<sub>2</sub><90 veya FiO<sub>2</sub>:0.21 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300 mmHg altında olması durumunda 6-8 L/dak nazal kanül veya rezervuarlı maske ile O<sub>2</sub> tedavisi verilir. Prone pozisyonuna çevrilir. 1 saat sonra arteriyel kan gazı alınır.

- Arteriyel kan gazı sonucuna göre 6-8 L/dak nazal kanül veya 10-15 L/dak rezervuarlı maske ile O<sub>2</sub> tedavisinde SpO<sub>2</sub><90 ise 1 saat sonra tekrar arteriyel kan gazı alınır.
- Başlangıç PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranına göre iyileşme yok ise ve hastanın durumu ilerleyici olarak kötüleşiyor veya kötüleşme şüphesi var
- Arteriyel hiperkarbi (PaCO<sub>2</sub>> 50 mmHg) ile birlikte pH <7,30
- Hemodinamik instabilite veya çoklu organ yetmezliği var ise Yoğun bakım yan dal uzmanı/uzmanlık öğrencilerinden konsültasyon istenir (Tel No:25104).

- Konsültasyon sonucu entübasyon kararı verilirse; anestezi entübasyon ekibi aranır.

Elektif entübasyon kararı verilen hasta için anestezi entübasyon ekibi 22843'den direkt aranabilir veya 2222 mavi kod çağırısı verilir. Mavi Kod çağırısı usulüne uygun olarak yapılmalıdır. Mavi kod ekibi aranan telefona dönüş yapacak ve hastanın bulunduğu servis ve odası hakkında bilgi isteyecek gerekli hazırlıkların yapılması konusunda önerilerde bulunacaktır. Entübasyon kararı verilen

hastanın yönetiminde ön hazırlığın iyi yapılması ve sağlık personelinin uygun şekilde korunması önemlidir. İşlem yapılan alanın kapıları kapatılmış olmalı, ihtiyaç duyulmayan malzeme dışarıda bırakılmalı ve *içeride kısıtlı sayıda sağlık personeli bulundurulmalıdır*. Kapının dış kısmında yardımcı sağlık personeli beklemelidir.

3. Mavi Mavi Kod ekibi gelene kadar yapılması gereken hazırlıklar:

- Servisteki acil arabası hastanın odasının önüne çekilmiş olmalı, hastanın primer hekimi ve ilaç hazırlığı yapabilecek bir yardımcı sağlık personeli/hemşire KKE giymiş bir şekilde hasta başında olmalıdır.
- Hasta monitörize edilmiş olmalıdır (Defibrilatör'ün EKG kabloları veya yapışkan pedler ile monitörize edilmelidir). Ayrıca pulse oksimetre takılmış olmalı, Kan Basıncı ölçülmüş olmalıdır)
- Aspiratör cihazı kullanıma hazır, çalıştığı kontrol edilmiş üzerinde hastaya uygun boyutta aspiratör sondası mümkünse kapalı aspiratör sistemi değilse normal aspirasyon sondası ve yedekleri hazır bulundurulmalıdır
- Entübasyon ekipmanlarının çalıştığı kontrol edilmiş olmalıdır. Hastanemizin kalite standartlarına göre acil arabasında bulunması gereken ilaçlar her gün kontrol edilmeli ve kontrol listesi imzalanmalıdır. İlaç ve malzeme eksikleri tamamlanmalıdır. Entübasyon ekibi gelene kadar midazolam 5mg/5ml ampul, propofol %1 ampul ve 2 adet rokuronyum 50mg/5ml flakon hazır olmalıdır.
- Balon maske valv sistemi ucuna filtre ve hastaya uygun boyutta maske takılmış olarak hazır olmalı (erişkin hasta için 3-4 veya 5 numara maske) gerekli olursa uygun airway hemen verilebilmelidir (erişkin için 3-4 veya 5 numara)
- Laringoskop (varsa Videolaringoskop) hastaya uygun bleyd (erişkin için 3-4-5), ihtiyaç durumunda kullanılacak endotrakeal tüp stilesi bulunmalıdır

- Endotrakeal tüpler 7-7,5-8 numara, endotrakeal tüp ucuna takılması için bakteri/viral filtreler hazır olmalıdır
- Olası zor entübasyon için 4-5 numara LMA'nın acil arabasında olduğu bilinmelidir.

Yoğun bakımda yeri olan hastalar için oksijen tüpü ve transport ventilatörü, henüz yoğun bakımda yeri olmayanlar için geçici süre hasta odasında kullanılmak üzere merkezi oksijen sistemine bağlanmış, çalıştırılmaya hazır ventilatör bulundurulmalıdır. (Pandemi servislerinde kullanılmak üzere tek kullanımlık ventilatör veya temin edilebilen herhangi bir ventilatör bu amaçla kullanılabilir, ancak hasta odasındaki oksijen sistemine uyumlu jaklar ile bağlantı kurulmuş ve çalıştırılmaya hazır vaziyette olmalıdır). **Bu hazırlığın yapılmaması durumunda hastanın primer doktoru hastanın Balon-Valf-Maske ile solutulmasından sorumludur.**

4. Pandemi servisindeki hastadan sorumlu primer hekim hasta için **ACİL ENTÜBASYON** kararı verirse **Acil Entübasyon İşleyişi** uygulanır

- Elektif entübasyon için gerekli hazırlıkların tümü bu durum için de geçerlidir
- Acil durumda 2222 Mavi Kod araması yapılması daha uygun olur
- Acil durumda Mavi Kod ekibi 3-5 dakika içinde çağrı yerine ulaşmak için elinden geleni yapmaktadır. Pandemi koşullarında Mavi Kod çağrılarında KKE giyilerek gidilmektedir. Ekip çağrı yerine ulaşana kadar hasta arrest olabileceğinden hastaya TYD ve İYD uygulamaları gerekli olabileceği öngörülmelidir ve kardiyak Arrest İşleyişine geçilmelidir
- COVID-19 hastasının uygun preoksijenizasyonu sonrasında modifiye hızlı ardışık entübasyon uygulaması yapılır. Bu uygulamada sedasyon sonrasında yüksek doz paralizan verilir;
  - Sedasyon için Ketamin 1-2 mg/kg (hemodinamik instabilite durumunda) veya Propofol 1-2 mg/kg (hemodinami stabilse) tercih edilebilir
  - Hastanın tam paralize edilmiş olması ve havayolu reflekslerinin tamamen



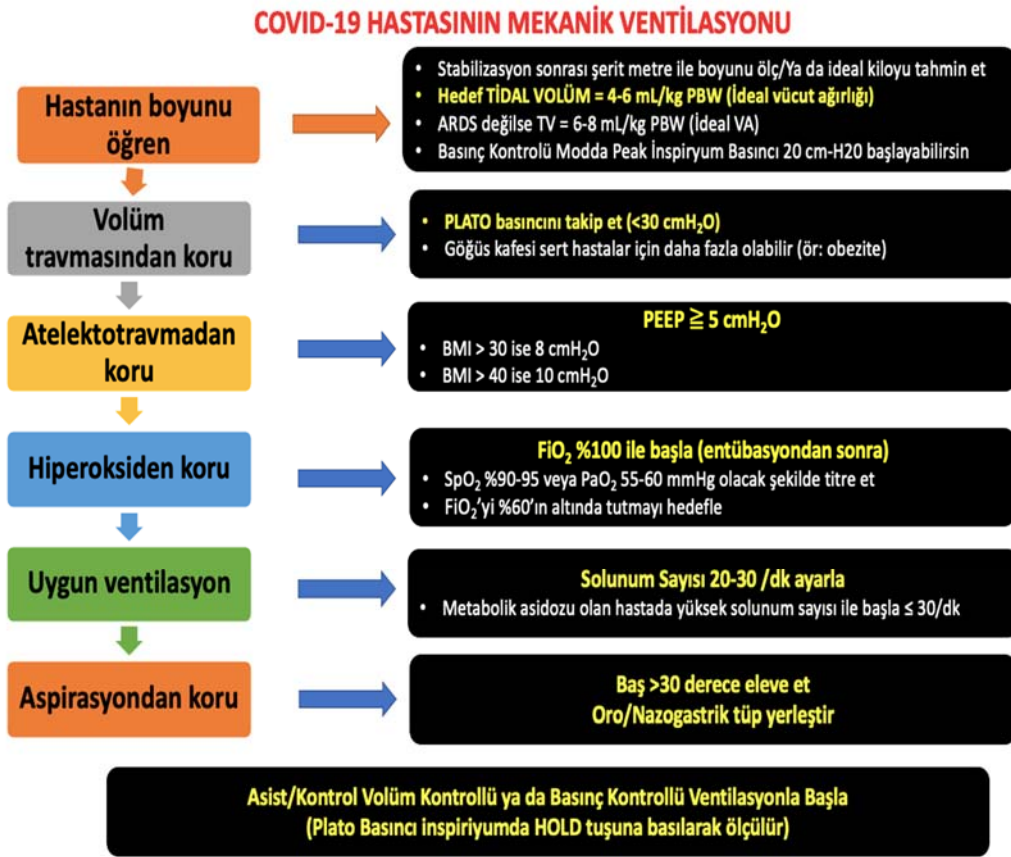
baskılandığından emin olunması önemlidir. Bu nedenle Modifiye RSI tekniğinde yüksek doz paralizan kullanılır (19).

- Rokuronyum (ESMERON): 1,5-2 mg/kg veya
- Süksinil kolin (LYSTHENON): 1,5 mg/kg)

cihazlar kullanılmaktadır. Bu nedenle farklı cihazlarda mekanik ventilasyon yönetimi tanımlanmıştır (Şekil 2 ve3). Yoğun bakım tipi ventilatör/ya da transport ventilatör kullanılacaksa başlangıç ventilasyon ayarları aşağıdaki gibi olabilir.

### Mekanik Ventilasyon

Hastanemizde mekanik ventilasyon için cihazların uygunluğuna ve hastanın bakım lokasyonuna göre farklı

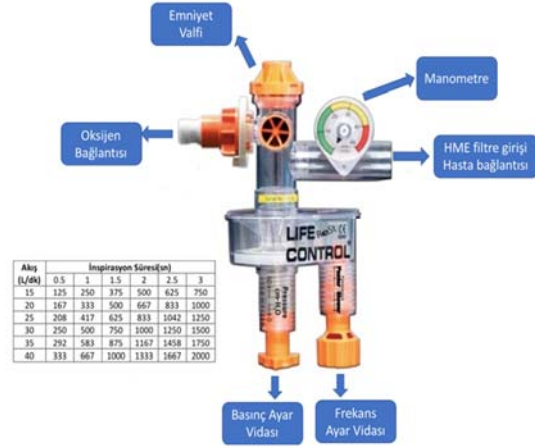


Şekil 2. Yoğun bakımlar dışında mekanik ventilasyon ayarları (20)

Yoğun bakıma ulaşıncaya kadar;

Tek kullanımlık taşınabilir ventilatör ile solutulacaksa

1. Oksijen tüpü iste
2. Ambalajı aç ve oksijen bağlantı hortumu cihaza bağlıdır, diğer ucunu O2 tüpüne bağla
3. Ventilatörün havayolu bağlantısına HME filtreyi yerleştir
4. Tüp oksijen akımını > 6 L/dk aç
5. Ventilatörü hastanın entübasyon tüpüne bağla
6. İstenen akışı tüpten ayarlayın, istenen tidal volümü ve inspiratuar zamanı (t<sub>insp</sub>) elde etmek için PIP basınç ayar vidasını ayarlayın. Gaz akışı, hastanın akciğer uyumu ve PIP ayarları; inspiratuar zamanı ve tidal hacmi kontrol eder. Ardından istenilen solunum hızını elde etmek için frekans ayar vidasını ayarlayın.



Şekil 3. Tek kullanımlık transport ventilatörü (Life Control) ayarları.

### Kardiyak Arrest Gelişmiş Olan Hastada Mavi Kod Gelene Kadar Yapılacaklar ve COVID-19 Hastasına Temel Yaşam Desteği

Kardiyak arrest hastaların yönetiminde bazı konulara özellikle dikkat edilmelidir (21).

- Kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında kompresyonlar aerosol salınımına neden olan müdahaledir. Bu nedenle hekimlerin hastaya müdahaleye başlamadan önce gerekli önlemleri alması önerilmektedir.
- Yeterli KKE ile müdahale güvenli görülmele beraber kalp kompresyonlarının uygulanması sırasında koruyucu maskelerin uygun şekilde tutulması dahi zor olabilmektedir. Ayrıca KKE'lerle müdahale çabuk yorulmaya neden olmaktadır. Bu nedenle kompresyonları uygulayan kişilerin sık değişimi önerilmektedir (2 dakika yerine 1 dakikada bir) ve pandemi döneminde mekanik kompresyon cihazlarının kullanımı önerilmektedir.
- Sağlık personeli Faz 3 KKE'ni giymeden müdahale etmek zorundaysa defibrilasyon uygulamayı düşünebilir. Bunun için de mümkünse Faz 2 KKE giyilmiş olmalıdır. Bunun

dışındaki tüm uygulamalar aerosol salınımına neden olduğundan tam KKE kullanılmalıdır.

- Balon maske ile solutma tecrübeli kişilerce yapılmalı ve iki kişilik uygulama tercih edilmelidir. Balon maske uygulama süresinin azaltılması için en kısa sürede bir supraglottik cihaz yerleştirilmesi ya da hastayı entübe etmesi önerilmektedir.

### COVID-19 Hastasına Temel Yaşam Desteği

- a. Elektif entübasyon için gerekli hazırlıkların tümü bu durum için de geçerlidir
- b. Hastanın arrest olduğunu düşünen primer hekim veya yardımcı sağlık personeli hastanın odasına KKE ile girmelidir. Eğer hastanın odasındaki kişi tam KKE giymemiş ise, hastanın arrest olup olmadığını anlamak için hastaya temas etmeden, hastanın göğüs hareketleri olup olmadığı gözlemlenir, basit maske ile oksijen uygulanan ve pulse oksimetre takılı olan bir hasta ise pulse oksimetre sinyalinin olup olmadığı kontrol edilebilir. Normal solunum yok ise, emin olunamıyorsa ve pulse oksimetrede sinyal yoksa Mavi Kod çağırılması istenir. Eğer hastanın odasındaki kişi tam KKE giymemiş ise, eldiven ve cerrahi maske ile kardiyak kompresyonlara

- başlayabilir ancak aerosol yayılım olmaması için başlamadan önce hastanın yüzünü bir örtü ile örtmesi önerilir.
- c. Mavi kod ekibi gelene kadar acil arabasındaki defibrilatör ile monitörize edilmiş olan hastada VF saptanırsa ve henüz tam KKE giymiş kimse yardıma gelememişse hastaya üç ardışık şok uygulanabilir. Defibrilasyon aerosol yayılımına neden olmamaktadır.
- d. Hastanın solutulması BVM ile yapılacaksa, aerosol yayılım olmaması için maskenin çok iyi oturtulması gerekir, dört el ile solutma önerilir. (Kompresyon yapan kişi solutma sırasında kompresyonlara ara verileceğinden solutma sırasında balonu sıkabilir)
- e. Hasta odasındaki tüm sağlık çalışanları tam KKE giymeden endotrakeal entübasyon işlemi **YAPILMAMALIDIR.**

#### Arrest Anında Pron Pozisyonda Olan Hastalar

- *Henüz ileri havayoluna sahip olmayan bir hasta Pron pozisyonda arrest olduğunda resüsitasyon için hastayı supin pozisyona almaya çalışın* (22).
- *Pron pozisyonda KPR'nin etkinliği bilinmemektedir* ancak acil bir durumda kritik bir hastayı döndürmek önemli risklere neden olabilir; Endotrakeal tüpün yerinden çıkması, vasküler hatların kopması ve hasta veya personelin yaralanması gibi. Yine solunum hattından ayrılma aerosol salınımına neden olabilir. Ayrıca pozisyon değiştirmek göğüs kompresyonları ve defibrilasyon gecikmesine de neden olabilir Bu nedenle ileri havayolu olan hastaların aerosol salınımına neden olmadan *-ekipman bağlantıları korunarak- supin pozisyona alınması mümkün olana kadar*, hastaya pron pozisyonda KPR uygulanabilir (22).
- Bu durumda defibrilasyon ancak pedler yardımıyla yapılabilir. *Pedler anterior-posterior (önerilen)* (20) *ya da biaksiller/postero-lateral yerleştirilebilir* (23, 24)
- Pron pozisyonda kalp kompresyonları T7/10 vertebral cisimler üzerinden yapılması

önerilmektedir (22). Her iki skapula inferioru arasından, orta hattan uygulanabilir (22, 25)

#### REHABİLİTASYON YAKLAŞIMI

Pandemi devam ederken, Covid-19 hastalarında klinik ve prognostik faktörler üzerine veriler sınırlıdır. Etkilenen hastalarda solunumsal, fiziksel ve psikolojik işlev bozukluğu gelişmektedir. Bu hastaların fiziksel ve solunum fonksiyonlarını geri kazanmalarına yardımcı olmak ve özellikle komorbiditesi olan hastalar başta olmak üzere anksiyete ve depresyonu azaltmak ve iyi bir yaşam kalitesini yeniden sağlamak için rehabilitasyon programlarını formüle etmek gereklidir (26).

Hastaneye yatış gerektiren hastaların %20.3 'ünde ARDS ile yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır ve bu hastaların bir kısmı çoklu organ yetmezliği yaşamaktadır. Birçok hasta ateş, yorgunluk ve kas ağrısı ile immobil kalmaktadır. Yoğun bakımda olan hastalarda uzamış immobilizasyonun getirdiği şiddetli kas zayıflığı ve yorgunluk, kontraktür, disfaji, psikolojik problemler, mobilitede azalma, yaşam kalitesinde bozukluk, sık düşme hatta kuadriparezi gibi nöromusküler komplikasyonlar ile karşılaşmaktadır. Hastalığın ciddiyeti asemptomatik enfeksiyondan, hafif hastalık, pnömoni, ciddi pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, solunum yetmezliği ve ölüme kadar değişebilmektedir (26, 27). Pulmoner rehabilitasyon, hastanın detaylı değerlendirilmesine göre, hastaya özgü planlanan, eğitim, egzersiz, davranış değişikliklerini kapsayan, ancak bunlarla sınırlı olmayan, kronik solunum hastalığı olan bireylerin fiziksel ve psikolojik durumlarını iyileştirmeyi ve sağlığı düzeltici davranışlara uzun dönem uyumunu hedefleyen kapsayıcı girişimlerin tümü olarak tanımlanmaktadır (27)

#### Pulmoner Rehabilitasyonun Başlıca Amaçları

1. Covid-19 geçiren hastalarda
  - Dispne semptomlarını azaltmak,
  - Fonksiyon kaybını azaltmak
  - Gelişebilecek komplikasyonları önlemek/ azaltmak
  - Fiziksel işlevi korumak/iyileştirmek
  - Kaygı ve depresyonu azaltmak
  - Nihai olarak yaşam kalitesini iyileştirmektir.



2. Ağır/ durumu kritik hastanede yatan hastalar için, erken dönemde pulmoner rehabilitasyon önerilmemektedir.
3. Covid-19 nedeniyle izole edilen hastalarda pulmoner rehabilitasyon yaklaşımı basılı, görsel eğitim materyalleri, eğitim videoları veya uzaktan konsültasyon yoluyla yapılmalıdır.
4. Değerlendirme ve monitorizasyon tüm pulmoner rehabilitasyon süreci boyunca yapılmalıdır.
5. Tüm süreçte sağlık mensuplarının koruma önlemlerine, yönergelere uyulması önem taşımaktadır (28, 29)

Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi tarafından Covid-19 ilişkili hastalık sonrasında rehabilitasyon ve öz yönetimi için bir rehber hazırlanmıştır (30). Bu rehberde; nefes darlığını yönetmek, hastaneden çıktıktan sonra yapılacak egzersizler, ses ile ilgili sorunları, yeme, içme ve yutma problemlerini, dikkat, hafıza ve düşünme, günlük yaşam aktivitelerini, stres ve duygu durum sorunlarını yönetmek ve sağlık profesyonelleri ile ne zaman iletişime geçilmesi gerektiği gibi konu başlıkları ele alınmaktadır.

#### Nefes darlığını yönetmek

- Nefes darlığını hafifletecek pozisyonlar; yüksek yastıklarla yan yatmak, öne eğilerek bir masada veya masa olmadan oturmak, ayakta dururken sabit bir yüzeyden tutunarak eğilmek, duvardan destek alarak ayakta durmak önerilebilir.
- Solunum teknikleri; kontrollü solunum, diyafragmatik solunum tekniği rahatlamayı sağlayacaktır.

#### Hastaneden çıktıktan sonra yapılacak egzersizler

- Kondisyonu artırmak
- Nefes darlığını azaltmak
- Kas kuvvetini artırmak
- Denge ve koordinasyonu iyileştirmek
- Düşünme yeteneğini artırmak
- Stresi azaltmak ve duygu durumu iyileştirmek
- Kendine güveni artırmak
- Enerjinizi artırmak için gereklidir.

Güvenli ortamda ve doğru şiddette egzersiz yapılması önerilmektedir.

- Isınma egzersizleri

- Kondüsyon egzersizleri
- Kuvvetlendirme egzersizleri
- Soğuma egzersizleri şeklinde bireysel planlanmalıdır (30).

“TFTR derneği tarafından hazırlanan, Covid-19 nedeniyle yatan hastalarda durum stabil hale geldikten sonra bazı egzersizler önerilmiştir”

<https://www.tftr.org.tr/covid19/files/doc04.pdf>

#### KAYNAKLAR

1. Jee Y. WHO International Health Regulations Emergency Committee for the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020013.
2. Demirbilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Alp Meşe E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):489-94.
3. Yapar N, Uçan ES, Bayraktar F, Gökmen N, Sayiner A, Kuruüzüm Z, et al. COVID-19 Pandemic action plan of a university hospital. *Turk Thorac J* 2021;22(1): 95-8.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Internet]. Erişkin Hasta Yönetimi, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu), Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. 9 Ekim 2020. [Erişim tarihi: 20 Kasım 2020]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>
5. UpToDate [Internet] Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. [Erişim tarihi: 4 Aralık 2020]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability>
6. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Internet]. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. [Erişim tarihi: 20 Kasım 2020]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuvar Tedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>
7. National Institutes of Health [Internet]. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Erişim tarihi: 20 Kasım 2020] Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>

8. Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859-65.
9. World Health Organization [Internet]. "Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance." WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1 [Erişim tarihi: 5 Aralık 2020]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>
10. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Internet]. Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. [Erişim tarihi: 20 Kasım 2020]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39297/0/covid-19rehberiagirpnomoniardssepsisveseptiksokyonemi.pdf.pdf>
11. Infectious Diseases Society of America [Internet]. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. [Erişim tarihi: 5 Aralık 2020] Erişim adresi: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
12. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, et al. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 2015;6(8):1073-81.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı [Internet]. COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik Ve Klinik Kullanım Rehberi. [Erişim tarihi: 5 Aralık 2020] Erişim adresi: <https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/38330/0/covid-19-immun-plazma-rehberi-v3-10082020pdf.pdf>
14. Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. Famotidine Use Is Associated With Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology* 2020;159:1129.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Internet]. Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. [Erişim tarihi: 5 Aralık 2020]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40175/0/covid19-saglikkurumlarindacalismarehberiveenfeksiyonkontrolonlemleripdf.pdf>
16. CDC [Internet]. HCP, Healthcare Personnel. "Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings." [Erişim tarihi: 20 Kasım 2020]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>.
17. NIH Coronavirus Disease 2019 [Internet]. Treatment Guidelines. Oxygenation and Ventilation. [Erişim tarihi: 20 Kasım 2020]. Erişim adresi: <https://www.COVID19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/oxygenation-and-ventilation/>.
18. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27(5):375-8.
19. Brewster DJ, Chrimes N, Do TB, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust*. 2020;212(10):472-81.
20. Fuller BM, Ferguson IT, Mohr NM, et al. Lung-Protective Ventilation Initiated in the Emergency Department (LOV-ED): A Quasi-Experimental, Before-After Trial. *Ann Emerg Med*. 2017;70(3):406-418.e4.
21. Nolan JP, Monsieurs KG, L Bossaert, Böttiger BW, Greif R, Lott C, et al. European Resuscitation Council COVID-19 guidelines executive summary. *Resuscitation*. 2020;153:45-55.
22. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, et al. Interim guidance for basic and advanced life support in adults, children, and neonates with suspected or confirmed COVID-19. *Circulation*. 2020;141:e933-43.
23. The Faculty of Intensive Care Medicine [Internet]. The Intensive Care Society. Guidance for: prone positioning in adult critical care. [Erişim tarihi: 20 Kasım 2020]. Erişim Adresi: [https://www.wyccn.org/uploads/6/5/1/9/65199375/icsf\\_icm\\_prone\\_guidance\\_final\\_2019.pdf](https://www.wyccn.org/uploads/6/5/1/9/65199375/icsf_icm_prone_guidance_final_2019.pdf)
24. Moscarelli A, Iozzo P, Ippolito M, Catalisano G, Gregoretti C, Giarratano A, et al. Cardiopulmonary resuscitation in prone position: A scoping review. *Am J Emerg Med*. 2020;S0735-6757(20)30791-9.

25. Lott C, Carmona F, Van de Voorde P, Lockey A, Kuzovlev A, Breckwoldt J, et al. Education: European resuscitation council COVID-19 guidelines. *Notfall Und Rettungsmedizin*. 2020;23:260-2.
26. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Int Med Res*. 2020;48:300060520948382.
27. Kurtaiş Aytür Y, Köseoğlu F, Özyemişçi Taşkiran Ö, Ordu Gökaya N, Ünsal Delialioğlu S, Sonel Tur B. Pulmonary Rehabilitation Principles After SARS-CoV-2 (COVID-19): A Guideline for the Management of Acute and Subacute Course. *J PMR Sci*. 2020;23(2):111-28.
28. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1). doi: 10.4081/monaldi.2020.1285.
29. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting. Recommendations to guide clinical practice. *JoP*. 2020;66:73-82.
30. World Health Organization [Internet]. Regional Office for Europe (2020). Support for Rehabilitation Self Management after COVID-19- Related Illness. World Health Organization. Regional Office for Europe. [Erişim tarihi: 20 Kasım 2020]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333287>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



# COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların güvenliliği

SAFETY OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF COVID-19

 Elif BARIŞ<sup>1</sup>,  Mukaddes GÜMÜŞTEKİN<sup>2</sup>,  M. Aylin ARICI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Bilimleri, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Klinik Farmakoloji Bilim Dalı İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

COVID-19 hastalığı etkeni SARS-CoV-2, ateş, öksürük, nefes darlığı gibi semptomlara neden olan bir virüstür. Ülkemizi ve tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemisinde, spesifik olarak COVID-19 enfeksiyonu tedavisi için geliştirilmemiş ve farklı endikasyonlarda kullanılan ilaçların yeniden konumlandırıldığı ve tedavi ile ilgili pek çok klinik araştırmanın yürütüldüğü bilinmektedir. Hastalığın tedavisinde halen klinik araştırmalarla etkililiği ve güvenliliği tanımlanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavi yönetimi, elde edilen klinik deneyime göre güncellenmekte ve farklı ülkelerde farklı tedaviler kullanılmaktadır. Şu an için hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında; antiviraller, antimalaryaller, antibiyotikler, immunomodülatör ilaçlar ve antikoagulan ilaçlar ön plandadır. Tüm bu bahsedilen ilaç gruplarında yer alan ilaçların, COVID-19 hastalığında kullanımında güvenlilikleri ile ilgili olarak da bilgiler gün geçtikçe artmaktadır. Antivirallerden remdesivire bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, lopinavir-ritonavire bağlı hiperlipidemi, antimalaryallerden hidroksiklorokin ve antibiyotiklerden azitromisine bağlı QT uzaması, immunomodülatörlerden tosilizumaba bağlı nötropeni, antikoagulanlara bağlı ise kanama riski dikkati çekmektedir. Bu derlemede, COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı advers reaksiyonlar literatür ışığında sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, tedavide kullanılan ilaçlar, advers ilaç reaksiyonu

## ABSTRACT

The causative agent of COVID-19, SARS-CoV-2, is a virus that causes symptoms such as fever, cough, and shortness of breath. Related to the COVID-19 pandemic affecting our country and the whole world, it is known that there are no drugs developed for specific treatment of the infection and drugs used in different indications are repositioned with ongoing clinical trials. Currently, there is not any medication whose efficacy and safety has been defined by clinical trials for treatment of COVID-19. Treatment management is updated according to clinical experience and different treatments strategies are used in different countries. Among the drugs currently used in the treatment of the disease; antivirals, antimalarials, antibiotics, immunomodulatory drugs and anticoagulant drugs are prioritised. Information regarding the safety of these drugs used for COVID-19 treatment is increasing every single day. Antiviral remdesivir-induced liver function test abnormalities, hyperlipidemia due to lopinavir-ritonavir, QT prolongation

## M. Aylin ARICI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji AD

Klinik Farmakoloji Bilim Dalı,

İnciraltı- İzmir, Türkiye

E-posta: [aylin.akgun@deu.edu.tr](mailto:aylin.akgun@deu.edu.tr)

 <https://orcid.org/0000-0003-2221-9356>

due to antimalarial drug hydroxychloroquine and antibiotic azithromycin, neutropenia due to immunomodulators tocilizumab, and bleeding risk due to anticoagulants draw attention. In this review, adverse reactions related to drugs used in the treatment of COVID-19 disease are presented in the light of the literature.

**Keywords:** COVID-19, treatment strategies, adverse drug reactions

Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19), Çin'in Wuhan Eyaleti'nde 2019 yılı Aralık ayının sonlarında tanımlanan ve ateş, öksürük, nefes darlığı gibi solunum yolu belirtileri yanı sıra farklı sistemleri etkileyerek pek çok klinik bulguya neden olabilen bir hastalıktır. COVID-19, ilk kez 13 Ocak 2020 tarihinde tanımlanmıştır. Virüs dünya çapında hızla yayılırken, ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir. Tek sarmallı bir RNA virüsü olan yeni koronavirüsün genetik yapısının tanımlanmasının ardından genomunun 2003 yılında yine Çin'de görülen ve şiddetli akut solunum yetmezliğine neden olan SARS-CoV ile %79-95 benzerlik göstermesi nedeni ile "şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)" olarak adlandırılmıştır (1, 2).

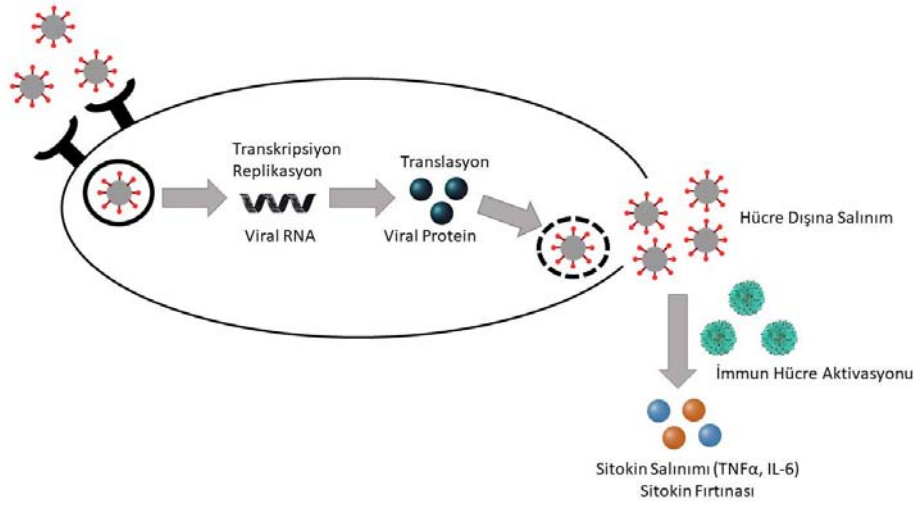
Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, in vitro ve in vivo prelinik çalışmalarla etkililiği ve güvenliliği kanıtlandıktan sonra, insanlara uygulanmakta ve randomize kontrollü klinik araştırmalarla da etkili ve güvenli olduğu doğrulandıktan sonra hastaların kullanımına sunulmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu, ani olarak ortaya çıktığı, dünya geneline hızla yayıldığı ve ciddi klinik bulgularla seyrettiği için yaklaşık 10-16 yıl gibi uzun süren yeni ilaç geliştirilmesi için yeterli süre bulunmamaktaydı. Bu nedenle hastalığın tedavisinde, virüsün genomik yapısının SARS CoV'a benzerliği nedeni ile SARS-CoV enfeksiyonu ve diğer RNA virüslerinin tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir (1, 3). Aslında ilaçların bilinen endikasyonları dışında farklı endikasyonlarda da kullanılması olarak bilinen ilaçların yeniden konumlandırılması "repurposing", yeni bir aktif madde arayarak geleneksel ilaç keşfi yöntemi olan de novo ilaç keşfine göre, ilaç geliştirilme sürecinde gelişebilecek risklerde azalma, maliyetin düşük olması ve sürenin kısaltılması açısından

avantajlara sahiptir ve son yıllarda da oldukça gündemde olan bir konudur (3, 4).

Şu an için COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılacak spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. Bu nedenle, tedavide kullanılacak ilaçların belirlenebilmesi için, SARS CoV-2'nin patogenezinin ayrıntılı tanımlanmış olması belirleyici olmuştur. SARS CoV-2 patogenezinde, konakçı hücrelere endositoz ya da membran füzyonu yoluyla giren virüsün yapısal proteinlerinden spike (S) proteini konakçı hücreye bağlanma ve penetrasyona aracılık eder. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ADE-2) reseptörü bu bağlanmada önemli role sahiptir. Virüs, konakçının transmembran serin proteaz 2 (hücre yüzey proteini)'si ile sinerji içinde ADE-2 reseptörüne bağlanır ve endozomlar içinde hücre içerisine girer. Ardından sırasıyla viral genom salınır, translasyon, proteoliz, RNA replikasyonu, viral genomun transkripsiyonu ve replikasyonu, viral protein translasyonu, virüsün oluşumu, olgunlaşması sonrası dolaşıma salımı gerçekleşir (5). Bundan sonra, konakçı hücrede Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), İnterlökin-1 (IL-1), IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salımı ile gelişen sitokin fırtınası COVID-19 hastalığının patogenezinde önemli bir aşamadır (Şekil 1). COVID-19 hastalığının tedavisinde şu an kullanılan ilaçların temel olarak virüsün hücre içine girişini, replikasyonunu ya da sitokin fırtınasını önleme aşamalarında etkili olması beklenmektedir (6). Bu amaçla COVID-19 hastalığının güncel tedavisinde, Sağlık Bakanlığı'nun yayımladığı rehber göre; antiviraller, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve sekonder enfeksiyonların varlığında antivirallere ek olarak antibiyotikler, hiperinflamatuvar durum varlığında sistemik kortikosteroidler, makrofaj stimülasyonu varlığında monoklonal antikorlar, koagülasyon bozukluğu varlığında

antikoagulanlar kullanılmaktadır (7, 8). Dünyada ve Türkiye’de tedavi protokolleri; hastalığın yönetiminde kazanılan klinik deneyimlere göre güncellenmektedir (Tablo 1). COVID-19 hastalığının tedavisinde bahsi geçen bu ilaçların etkili ve güvenli olduğuna dair henüz yeterli veri bulunmamaktadır. COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde, her ülkenin kendi protokollerini uyguladığı bu günlerde kullanılan ilaçların etkililiği yanında

güvenliliği de çok büyük önem taşımaktadır. Hastalığın tedavisinde kullanılan antimalaryal, antiviral, antibiyotik, immunomodülatör ve antikoagulan ilaçlar vücutta çok farklı sistemlerde advers reaksiyon gelişimine neden olabilirler (Şekil 2).

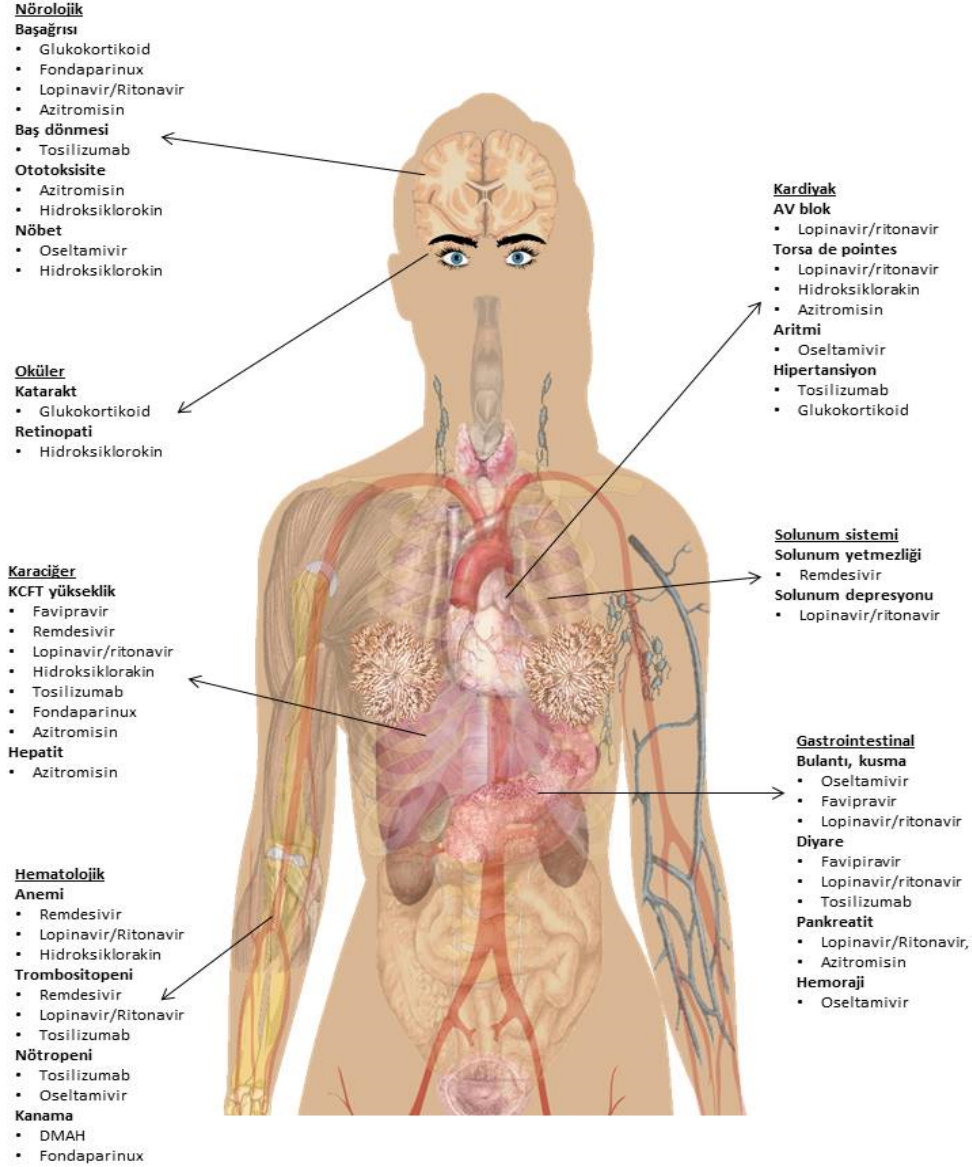


Şekil 1. SARS-CoV-2 virüsünün konakçı hücreye alımı, çoğalması ve sitokin fırtınası

Tablo 1. COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde sıklıkla kullanılan ve klinik araştırmaları devam eden ilaçlar

İlaç grubu	
Antimalaryal	Hidroksiklorokin
Antiviral	Favipiravir, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Oseltamivir
Antibiyotik	Azitromisin
İmmunomodülatör	Glukokortikoid, Tosilizumab
Antikoagulanlar	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, Fondaparinux





Şekil 2. COVID-19 tedavisinde etkililik ve güvenlilik çalışmaları yürütülen ilaçların farklı organ ve sistemlerde oluşturdukları advers reaksiyonlar

## ANTİMALARYAL İLAÇLAR

### Klorokin ve Hidroksiklorokin

4-aminokinolon türevi olan klorokin ve hidroksiklorokin, antimalaryal ve antiromatizmal olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Antiinflamatuar ve immunomodülatör etkilere sahiptirler. Klorokin ve

hidroksiklorokin in vitro çalışmalarda SARS CoV-2'ye karşı virüsün hücreye alımı, soyulma, tomurcuklanma basamaklarını bloke etmiş ve inflamasyonu baskılamıştır (9). Fransa'da yürütülen bir klinik çalışmada hidroksiklorokin viral yükü azalttığı ve azitromisin ile kullanıldığında sinerjistik etkili olduğu bildirilmiştir (10).



Hidroksiklorokin, kullanıldığı standart dozlarda düşük oranda advers reaksiyona neden olan güvenli kabul edilen bir ilaçtır. En sık gözlenen advers reaksiyonları, gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare ve dermatolojik olarak ciltte kaşıntı ve döküntülerdir. Malarya tedavisinde günde 100 mg/kg kullanılırken gözlemlenen bu advers reaksiyonlar, hastaların %10'unda ortaya çıkar. Daha seyrek olarak da başağrısı, kulaklarda çınlama, sersemlik, anksiyete bozuklukları ve insomnia (uykusuzluk) gibi psikiyatrik advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Hidroksiklorokine bağlı ciddi olabilecek advers reaksiyonlar ise; hipoglisemi, miyopati, fotosensitivite, nöbet, agranülositoz, aplastik anemi ve kardiyak ileti bozukluklarıdır. Hidroksiklorokinin iyi tanımlanmış advers reaksiyonlarından QTc uzaması, doza bağımlı oluşur ve hastanın genel durumunun bozuk olması, hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları, ateş ve inflamasyon varlığında daha sık gözlenir. Bu nedenle hidroksiklorokin tedavisi başlamadan önce Elektrokardiyogram (EKG) incelemesi, serum potasyum düzeylerinin kontrolü ve varsa hipokalemiyi düzeltmek önemlidir. Benzer şekilde, hidroksiklorokin azitromisin ile kombinasyonunda da tedavi öncesi ve ilk uygulamayı takiben 3-4 saat süreyle EKG izlemi gereklidir. Retinopati ve ototoksisite ise ilacın uzun süre kullanıma bağlı gözlenen ve irreversibl olabilen ciddi advers reaksiyonlardır (11).

Hidroksiklorokin kullanan COVID-19 hastalarında yürütülen çeşitli klinik araştırmalarda, ilacın güvenliliği konusunda yeterli kanıt elde edilememiştir. Brezilyada 667 hastanın dâhil edildiği, randomize kontrollü, açık etiketli çok merkezli bir klinik araştırmada, hafif ve orta düzeyde COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan hastalar arasında, bir hafta süresince hidroksiklorokin (800 mg/gün) tek başına veya hidroksiklorokin+azitromisin (500 mg/gün) kombine kullanımının, standart tedaviye kıyasla hastaların klinik durumunda iyileşme oluşturmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada, azitromisin ile kombine veya tek başına hidroksiklorokin tedavisi uygulanan hastalarda, her iki ilacı da almayan hastalara göre daha sık QTc aralığı uzaması ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir (12). İngiltere'de randomize kontrollü, açık

etiketli çok merkezli bir klinik araştırmada, hidroksiklorokin tedavisi uygulanan 1561 COVID-19 tanılı hasta ile standart tedavi uygulanan 3155 hasta, hastanede kalış süreleri ve mekanik ventilasyon ihtiyaçları açısından karşılaştırılmıştır. Hidroksiklorokin tedavisi uygulanan hastalar ile standart tedavi alan hastalar arasında mortalite oranlarında farklılık saptanmamış, hidroksiklorokin uygulanan hastalarda invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının arttığı tespit edilerek bu hastaların yatış sürelerinin daha uzun olduğu belirtilmiştir. Hidroksiklorokin tedavisi uygulanan hastalar ile standart tedavi alan hastalar arasında supraventriküler taşikardi (%7,6 vs %6,0), ventriküler taşikardi/fibrilasyon (%0,7 vs %0,4) veya müdahale gerektiren atriyoventriküler blok gelişimi sıklığında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Çalışmada hidroksiklorokin ile ilişkili ciddi advers reaksiyon olarak bir hastada torsades de pointes geliştiği bildirilmiştir (13).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 491 hastanın dahil edildiği randomize çift kör plasebo kontrollü bir klinik araştırmaya, hastanede takip gerektirmeyen semptomatik COVID-19 hastaları ile COVID-19 semptom başlangıcı ile uyumlu yüksek riskli teması olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalara oral hidroksiklorokin (bir kez 800 mg, ardından 6 ila 8 saat içinde 600 mg, daha sonra 4 gün boyunca günde 600 mg) veya plasebo uygulanmış, 14 gün boyunca hastalık şiddeti değerlendirilmiştir. Bulgular hidroksiklorokin, hafif COVID-19 hastalarında semptomları önemli ölçüde azaltmadığını ancak gastrointestinal yan etkileri plasebo grubuna göre iki kat artırdığını göstermiştir (14). Çin'de 150 hastanın dâhil edildiği, randomize kontrollü, açık etiketli çok merkezli bir klinik araştırmada COVID-19 tanılı, hafif bulgu gösteren hastalara iki hafta süresince günde 1200 mg ardından günlük 800 mg idame dozu şeklinde; ağır hastalar için ise üç hafta boyunca aynı dozda hidroksiklorokin tedavisi uygulanmıştır. Elde edilen bulgulara göre, hidroksiklorokin uygulanan grupta, standart tedavi uygulanan gruba göre klinik etkililikte anlamlı artış gösterilememiştir. Hidroksiklorokin alan hastalarda advers reaksiyon görülme oranı %30 iken standart tedavi alanlarda %9 olarak saptanmıştır. Hidroksiklorokin uygulanan hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyon

diyare olup standart tedavi grubunda diyare gözlenmemiştir (15).

Fransız Ulusal Farmakovijilans Merkezinin, COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı advers reaksiyonları retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada, bu ilaçlara bağlı 131 advers olay ve 120 kardiyak advers reaksiyon bildirilmiştir. En sık bildirilen kardiyak advers reaksiyonlar; %69 oranında QTc uzaması, %15 ileti bozuklukları, %6 ventriküler aritmi, %6 açıklanamayan ani ölüm olmuştur. Kardiyak advers reaksiyonların %26'sı tek başına hidrosiklorokine, %60'ı hidrosiklorokin ve azitromisin birlikteliğine bağlı gelişmiştir (16).

Hidrosiklorokin nadir advers reaksiyonlarından biri nöbet gelişimidir. Ancak 11 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde hidrosiklorokin veya klorokin nöbet riskini artırdığına dair yeterli kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır (17). Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme de hidrosiklorokine bağlı tanımlanmış advers reaksiyonlardan biridir. COVID-19'a bağlı solunum sıkıntısı nedeniyle günde iki kez 400 mg hidrosiklorokin ile tedavi edilen 29 yaşındaki kadın hastada, tedavinin ikinci gününde karaciğer transaminazları normalin 10 katına yükselmiş, ilacın kesilmesi ardından transaminazlardaki düşüş ile advers reaksiyonun hidrosiklorokin ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır (18). COVID-19 tanılı 74 yaşındaki bir kadın hastada oral oseltamivir ve hidrosiklorokin tedavisinin dördüncü gününde yaygın psöriatik plak gelişimi bildirilmiştir (19).

Hidrosiklorokin COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanımına bağlı ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, torsades de pointes türü ventriküler aritmiler ve kardiyak arreste dair ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'ne bildirimler vardır (20). Özellikle ileri yaş, kardiyak komorbidite, QT'yi uzatan başka ilaç kullanımı, hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları kardiyak advers reaksiyon gelişme riskini artırmaktadır. Bu nedenle COVID-19 tedavisinde hidrosiklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gerekirse kardiyojji konsültasyonu ile karar verilmesi gereklidir. Hidrosiklorokin kullanımı sırasında hastaların EKG

izlemleri çok büyük önem taşımaktadır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve FDA, COVID-19'da hidrosiklorokin kullanımını, gelişebilecek QTc uzaması ve aritmojenik risk açısından sadece klinik araştırmalarla sınırlamıştır (16).

Klorokin ve hidrosiklorokin, CYP2C9 inhibitörü oldukları için, bu enzimle metabolize olan ilaçlarla etkileşime girme potansiyeli bulunan ilaçlardır. Bu nedenle özellikle altta yatan komorbiditesi olan hastalarda klorokin veya hidrosiklorokin kullanılacak ise; kullandığı diğer ilaçlar da dikkatle sorgulanmalı ve olası ilaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır (21).

## ANTİVİRAL İLAÇLAR

### Favipiravir

Favipiravir; 2014 yılında, Japonya'da standart antiviral ilaçlara yanıt vermeyen influenza virüslerinin tedavisi için onay almış bir ön ilaçtır. Bir pürin nükleozid analogudur. Geniş spektrumlu bu antiviral; Batı Nil virüsü, sarıhumma virüsü, flavivirüs, arenavirüs, bunyavirüs ve alfavirüslere karşı da etkilidir. Favipiravir, viral genom transkripsiyon ve replikasyonunda kullanılan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek antiviral etki oluşturur (22).

Favipiravire bağlı bildirilen advers reaksiyonlar; bulantı, kusma, diyare, gastroenterit, hiperürisemi, hipertrigliseridemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olup sınırlı sayıda klinik araştırmadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Favipiravir, aslında tüm dünya için nispeten yeni bir ilaçtır. Ülkemizde de COVID-19 hastalığında kullanılmak üzere önce yurtdışından getirilmiş ve ardından ülkemizde de üretilmeye başlanmıştır. Kısa ürün bilgisinde (KÜB), ters siyah eşkenar üçgen bulunan ek izleme tabii yeni bir ilaçtır. Bu nedenle COVID-19 hastalarında kullanımında güvenliliği ile ilgili veriler de sınırlıdır.

Favipiravirin diğer antivirallere karşı etkililiği ve güvenliliğini değerlendiren bir meta-analizde, viral klirens, oksijen desteği gereksinimi ve yan etki profilleri üzerinde önemli bir farklılık oluşturmaksızın, favipiravir ile tedavi edilen COVID-19 hastalarının standart tedavi uygulanan hastalara kıyasla 14. günde anlamlı bir klinik ve radyolojik iyileşme gösterdiği saptanmıştır. Favipiravir tedavisi ve

standart tedavi alan gruplar arasındaki yan etkiler karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark elde edilmemiştir (23).

Japonya'da, 89 COVID-19 hastasının dâhil edildiği, prospektif randomize kontrollü, açık etiketli çok merkezli bir klinik araştırmada, favipiravir grubunda, standart tedavi grubuna göre viral yükte farklılık gözlenmezken, favipiravir uygulanan hastalarda, ateş standart tedavi grubuna göre anlamlı oranda azalmıştır. Favipiravir ile tedavi edilen hastalarda, izlem süresince klinik durumda kötüleşme ve mortalite gözlenmemiştir. Favipiravir kullanan hastalarda bildirilen toplam 144 advers olaydan en sık gözlenen; hiperürisemi (%84,1) ardından serum trigliserid düzeylerinde (%11,0) ve serum alanin aminotransferaz düzeylerinde artış (%8,5) olarak belirtilmiştir (24). Çin'de yürütülen non-randomize, COVID-19 tanılı 80 hastanın dâhil edildiği bir klinik araştırmada, gönüllüler favipiravir ve lopinavir/ritonavir gruplarına dâhil edilmişlerdir. Favipiravir kullanan hastalarda, viral klirensin lopinavir/ritonavir kullananlara göre anlamlı olarak daha kısa sürede geliştiği saptanmıştır. Favipiravir grubunda yer alan 35 hastadan 4'ünde (%11,4) diyare, karaciğer ve böbrek hasarı gibi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Lopinavir/ritonavir grubunda ise hastaların %55,6'sında bulantı, kusma, diyare, döküntü, karaciğer ve böbrek hasarı gibi advers reaksiyonlar gelişmiştir. Bu çalışmada favipiravirin, lopinavir/ritonavire göre viral klirensi azaltmasının yanı sıra daha az advers reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir (25). Bir olgu raporunda, 37 yaşındaki ebola virüsü ile enfekte bir erkek hastada favipiravir kullanımına bağlı olarak tedavinin 10. gününde QTc uzaması gözlenmiş ve ilacın kesilmesini takiben bu advers reaksiyonun ortadan kalkması nedensellik ilişkisini doğrulamıştır. Ancak hastanın kullanmış olduğu levofloksasin, omeprazol gibi ilaçlar ve elektrolit bozukluklarının advers reaksiyonun gelişimini kolaylaştırmış olabileceği yorumu yapılmıştır. Bu nedenle favipiravir kullanımında da elektrolit bozukluğu olan hastalarda EKG izlemi önerilmektedir (26). Ancak retrospektif olarak hidroklorokin ve favipiravire bağlı QT uzamasının değerlendirildiği bir araştırmada favipiravir kullanan hastalarda QT uzaması gözlenmediği bildirilmiştir (27). Favipiravire bağlı olarak iki farklı olgu

raporunda; COVID-19 tedavisinde klinik bulguları iyileşirken ateş gelişen üç hasta rapor edilmiştir. Ateşin favipiravir kesildikten sonra düşmesinin nedensellik açısından favipiravirin advers reaksiyon olarak ateşe neden olduğu yorumunun yapılmasına neden olmuştur (28, 29).

Favipiravir, COVID-19 hastalığı tedavisinde klinik araştırmaları süren ve etkililiği, güvenliliği ve ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda oldukça az bilgi olan bir antiviral ilaçtır.

### Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/ritonavir kombinasyonu da in vitro ve klinik çalışmalarda SARS-CoV-1'e karşı etkisi nedeniyle COVID-19 hastalarının tedavisinde gündeme gelmiştir. Aslında İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) tedavisinde kullanılan bir antiviraldir. Lopinavir viral replikasyonu önleyici, ritonavir ise lopinavirin metabolizmasını inhibe ederek lopinavirin plazma yarılanma ömrünü uzatıcı etkiye sahiptir.

Lopinavir/ritonavirin HIV hastalarında kullanımına bağlı, bulantı, kusma, migren, karaciğer hasarı, döküntü ve QTc uzaması gibi farklı sistemleri etkileyen advers reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir (30).

Çin'de yürütülen randomize, kontrollü, açık etiketli bir klinik araştırmada, pnömoni gelişen 199 COVID-19 hastasında, lopinavir/ritonavir tedavisinin standart tedaviye göre daha etkili olmadığı saptanmıştır. Lopinavir/ritonavir grubunda gözlenen 4 ciddi advers reaksiyonun gastrointestinal sistem ile ilişkili olduğu, standart tedavi grubunda gözlenen ciddi advers reaksiyonlar arasında ise solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı ve sekonder enfeksiyonlar olduğu bildirilmiştir (31). Hong Kong'da COVID-19'lu yetişkinlerde yürütülen çok merkezli, prospektif, açık etiketli, randomize kontrollü bir Faz II klinik araştırmada, hastalar 2:1 oranında lopinavir/ritonavir, ribavirin, interferon beta-1b üçlü tedavi ve lopinavir-ritonavir gruplarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada üçlü antiviral tedavinin virüs yayılımını kısaltmada, hastalık semptomlarını hafifletmede ve hafif ve orta derecede COVID-19 hastalarının taburculuğunu kolaylaştırmada sadece lopinavir/ritonavir uygulanan gruba göre etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur. Her iki çalışma grubunda da diyare, ateş, bulantı, karaciğer

fonksiyon testlerinde yükselme en sık gözlenen advers reaksiyonlar olarak belirtilmiştir. Bir hastada lopinavir-ritonavir tedavisinin kesilmesini gerektirecek derece, karaciğer enzimlerinde yükselme saptanmıştır (32).

Çin’de farmakovijilans kayıtlarının retrospektif analizi ile COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı advers reaksiyonların araştırıldığı bir çalışmada, advers reaksiyonların %63,8’inin lopinavir/ritonavire bağlı olduğu, klorokin ve antibakteriyel ilaçların ise sırasıyla %5,31 ve %4,25 oranında advers reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Gözlenen advers reaksiyonların ise sırasıyla gastrointestinal sistem reaksiyonları (%23,0), karaciğer bozuklukları (%13,8), dermatolojik reaksiyonlar (%4,15) ve hiperlipemi (%1,38) olduğu kaydedilmiştir (33).

COVID-19 hastalarının tedavisinde; hastaların komorbiditeleri nedeniyle kullandıkları diğer ilaçlar ile tedavide kullanılan ilaçlar etkileşime girerek hastanın klinik durumunda kötüleşmeye neden olabilir. Lopinavir/Ritonavir’in CYP3A4 enzimini inhibe etmesi nedeniyle, bu enzimle metabolize olan ilaçlarla etkileşime girebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (21).

### Remdesivir

Remdesivir, RNA virüslerinde, genomunun yapı taşlarından adenosini taklit eden ve virüs RNA polimerizasyonunu bozan bir nükleotid analogu niteliğinde bir ön ilaçtır (34). Bulantı, kusma, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, solunum yetmezliği, elektrolit bozukluğu, anemi ve trombositopeni, remdesivire bağlı gözlenebilecek advers reaksiyonlardandır.

Bir meta-analizde, remdesivire bağlı bulantı, kusma, diyare gibi advers reaksiyonların gözleendiği, karaciğer fonksiyon testlerinde, bilirubin düzeyinde yükseklik ve kreatinin klirensinde azalma açısından da kontrol grubu ile aralarında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (35). ABD, Danimarka, Birleşik Krallık, Yunanistan, Almanya, Kore, Meksika, İspanya, Japonya ve Singapur’da 60 farklı merkezde yürütülen çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, COVID-19 tanısı ile hastaneye yatışı gerçekleşen ve alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan ve remdesivir tedavisi uygulanan toplamda 1062 hastada, klinik iyileşmenin

plasebo grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Remdesivir grubunda ciddi advers olay yüzdesi %24,6 ve plasebo grubunda ise %31,6 olarak kaydedilmiştir. Remdesivir tedavisi alan hastalarda daha yaygın olarak görülen advers etkiler; mide bulantısı, hipokalemi ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir. Karaciğer transaminazlarında artış ve kreatinin klirensinde azalma, görülen diğer advers reaksiyonlardır. Ancak tedavi ve kontrol grupları arasında bir fark bildirilmemiştir. ABD, Avrupa ve Asya’da 105 farklı merkezde yürütülen orta şiddette COVID-19 hastalığı olan toplam 584 kişinin dâhil edildiği randomize, kontrollü ve açık etiketli bir klinik çalışmada; 10 günlük remdesivir tedavisinin kontrol grubuna göre klinik olarak etkili olduğu gözlenmiştir. Remdesivir ile tedavi edilen hastalarda, standart tedaviye kıyasla bulantı (%10 vs %3), hipokalemi (%6 vs %2) ve baş ağrısı (%5 vs %3) görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (36). Çin’de yürütülen randomize kontrollü, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada remdesivir etkililiği, solunum sıkıntısı bulunan 237 ciddi COVID-19 hastasında araştırılmıştır. Hastaların çalışma süresince lopinavir-ritonavir, interferon ve kortikosteroid kullanımına izin verilmiştir. Takip süresince remdesivir kullanan hastaların klinik iyileşmesinin standart tedavi grubuna göre daha hızlı olduğu tespit edilmiştir. Remdesivir grubundaki 155 hastanın 102’sinde (%66) ve kontrol grubunda ise 78 hastanın 50’sinde (%64) advers olay gelişmiştir. Remdesivir grubunda en sık bildirilen advers olaylar; konstipasyon, hipoalbuminemi, hipokalemi, anemi, trombositopeni ve total bilirubin düzeylerinde artış iken; kontrol grubunda hipoalbuminemi, konstipasyon, anemi, hipokalemi, aspartat aminotransferaz, lipid ve bilirubin düzeylerinde artış olarak bildirilmiştir. Remdesivir grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla hasta, solunum yetmezliği veya akut solunum sıkıntısı sendromu gibi ciddi advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (37).

Remdesivirin etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği bir klinik çalışmada, remdesivir grubunda karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik nedeniyle ilaç tedavisinin durdurulduğu, bu nedenle remdesivir kullanımında karaciğer fonksiyon testlerinin yakından takibinin yapılması gerektiği belirtilmektedir (38). Ayrıca, COVID-19 pnömonisi olan 68 ve 80

yaşlarındaki iki hastada, N-asetilsistein tedavisi gerektiren remdesivire bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik bildirilmiştir (39).

Remdesivir, COVID-19 hastalığı tedavisinde nispeten yeni bir ilaçtır; etkililiği ve güvenliliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur ve kardiyak toksisitesi halen bilinmemektedir.

## İMMUNOMODULATÖR İLAÇLAR

### Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, immunomodülatör etkiye sahiptir; IL-8, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1) ve interferon- $\gamma$ -indüklenebilir protein 10'u (IP-10) azaltırlar (40). Ayrıca, IL-6, IFN- $\gamma$  ve IL-4'ü inhibe ederler. Güçlü antiinflamatuvar etkiye sahip glukokortikoidlerin, COVID-19 hastalığı tedavisinde immunsupresan etkileri nedeniyle, etkililiği kesin kanıtlara dayanmasa da hastanede yatan seçilmiş hastalarda kullanımı önerilmektedir (7).

Toplamda 5270 hastanın dahil edildiği, 15 farklı çalışmayı inceleyen bir meta-analizde; kortikosteroid tedavisi, daha yüksek oranda mortalite, daha uzun hastanede yatış süresi, daha yüksek sekonder bakteriyel enfeksiyon oranı ve hipokalemi ile ilişkilendirilmiştir (41). Başka bir meta-analizde, glukokortikoidlerin mortalite oranında bir düşüşe neden olmadığı ancak ateşi düşürdüğü bildirilmiştir (42). Kısa süreli metilprednizolon tedavisi ise orta ve şiddetli COVID-19 hastalarında klinik durumu iyileştirmiştir. En sık kullanılan glukokortikoid, metilprednizolondur; tedavi sırasında hiperglisemi, hipernatremi ve hipokaleminin yakından izlenmesi, eğer uzun süre kullanılacak ise; infeksiyon ya da osteonekroz açısından dikkatli olunması gereklidir (43, 44).

### Tosilizumab

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı gelişen sitokin fırtınasında, pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-6 artışının, kötü prognoz işareti olabileceği belirtilmektedir (45). Tosilizumab, membrana bağlı ve solubl IL-6 reseptörlerini hedefleyen bir monoklonal antikordur (46).

ABD'de çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir klinik araştırmada tosilizumab tedavisinin, COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastalarda entübasyonu veya

ölümü önlemede etkili olmadığı bildirilmiştir. Tosilizumab grubunda 22 hastada, plasebo grubunda ise sadece 1 hastada nötropeni gelişmiştir. Tosilizumab grubunda ciddi enfeksiyon görülme oranı, kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur. Her iki grupta da infüzyon kaynaklı hipersensitivite reaksiyonu, derin ven trombozu, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gözlenmiş ancak gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (47). Retrospektif bir çalışmada, standart tedaviye eklenen tosilizumabın ciddi bir advers reaksiyona neden olmadığı bildirilmiştir (48).

İtalya'da COVID-19 pnömonisi ve ARDS gelişmiş olan 100 hastada, tosilizumab uygulamasının hastaların kliniğinde düzelmeye neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada tosilizumaba bağlı olarak iki olguda septik şok geliştiği ve ölümle sonlandığı bildirilmiştir. Bir hastada da cerrahi müdahale gerektiren gastrointestinal sistem perforasyonu gelişmiş ve tosilizumabın güvenliliği bu çalışmada doğrulanamamıştır (49). Hidroksiklorokin ve azitromisin tedavisine rağmen genel durumu kötüleşen 40 yaşındaki bir COVID-19 hastasında tedaviye eklenen tosilizumab, viral miyokardit ile ilişkilendirilmiştir (50).

### ANTİBİYOTİKLER

Azitromisin, eritromisinin yarı sentetik türevi makrolid grubu bir antibiyotiktir. Ayrıca immuno modülatör ve antiviral etkileri de vardır. İn vitro çalışmalarda, IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve oksidatif stresi azalttığı ve yardımcı T hücre fonksiyonlarını modüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, ARDS ve Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu (MERS)'nda etkili olduğuna dair tartışmalı klinik veriler mevcuttur (51).

Antiviral etki mekanizmasının, zayıf bazik özelliği ile pH seviyelerini artırarak endozomal veziküller ve lizozomlarda hücre içinde birikerek viral replikasyonu sınırlandırmak olarak düşünülmektedir. Diğer bir mekanizma ise, azitromisinin, virüsü tanıyan reseptörleri, interferon ve interferon genlerini indükleyerek viral replikasyonu azalttığıdır (52). COVID-19 tedavisinde etkili olduğuna dair net kanıt yoktur. Ancak antibakteriyel etkisi yanında immunomodülatör etkisi olduğu da düşünülmektedir. Bir klinik araştırmada hidroksiklorokine



eklenen azitromisin viral yükü azalttığı belirtilmiştir (53, 54).

Fransa'da retrospektif olarak azitromisin ve hidrosiklorokin kullanımının etkililik ve güvenliliğinin değerlendirildiği bir çalışmada; hidrosiklorokin ve azitromisin tedavisi yapılan hastaların %2,4'ünde advers reaksiyon geliştiği bildirilmiştir. Gelişen advers reaksiyonlar ise büyük ölçüde diyare, karın ağrısı gibi gastrointestinal reaksiyonlar olarak belirtilmiştir. İlacın kesilmesini gerektiren ciddi advers reaksiyonlar ise %0,27 oranında olup karın ağrısı, ürtiker, eritematöz ve büllöz rash olarak kaydedilmiştir. Hidrosiklorokin ve azitromisin, erken dönemde COVID-19 komplikasyonları gelişmeden önce kullanımında etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (55).

İrlanda'da SARS CoV-2 enfeksiyonunda, hidrosiklorokin ve azitromisin etkililiği ve güvenliliğinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada gözlenen advers reaksiyonlar; gastrointestinal advers reaksiyonlar, karaciğer transaminazlarında yükselme, QTc uzaması ve hipoglisemi olarak bildirilmiştir. Hidrosiklorokin ve azitromisin alan hastalarda, standart tedavi alan hastalara kıyasla; karaciğer fonksiyon testleri ya da hipoglisemi açısından farklılık saptanmamıştır. QT uzaması ise tedavi grubunda anlamlı oranda yüksek olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, hidrosiklorokin ve azitromisin klinik açıdan etkililiğinin yeterli olmadığı ancak ciddi toksisite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (56). COVID-19 hastalığında, hidrosiklorokine bağlı ciddi advers reaksiyonların özellikle azitromisin ile kombine kullanımında görüldüğü bildirilmiştir (57).

#### **ANTİTROMBOTİKLER**

COVID-19'da gelişen koagülopati; laboratuvar olarak trombositopeni, protrombin zamanında (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama, koagülopati ile uyumlu olarak yüksek serum D-dimer ve fibrinojen düzeyleri ile karakterizedir. Koagülopatiyeye bağlı gelişen venöz tromboembolizm, hastalarda morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır (58). Koagülopati tedavisinde farklı antikoagulanların kullanımı gündeme gelmiştir. Heparinin, in vitro çalışmalarda antiviral özelliği gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmada ise, Düşük

Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) tedavisinin, IL-6 sentezi ve aktivitesinde düşmeye ve hastaların kliniğinde iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir (59). COVID-19'a bağlı koagülopatide, kılavuzlarda şu an özellikle DMAH ve heparine bağlı trombositopeni şüphesinde ise fondaparinux kullanımı önerilmektedir (60,61). Düşük Molekül Ağırlıklı Enoksaparinin, fondaparinux ile karşılaştırıldığı randomize, kontrollü, çift kör bir çalışmanın ilk sonuçları hastanede yatan COVID-19 hastalarında, fondaparinuxun güvenli ve etkili kullanımını destekler niteliktedir (62). Buna karşıt olarak fondaparinux ve enoksoparin kullanımının etkilerinin karşılaştırdığı retrospektif bir değerlendirmede, gruplarda yaş, cinsiyet, önceden var olan hastalıklar gibi değişkenlerde farklılık olmaksızın, fondaparinux kullanan hastalarda majör ya da minör kanama not edilmiştir (63).

#### **ÇOCUKLARDA COVID-19 HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN GÜVENLİLİĞİ**

COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlarla yürüyen çalışmalar genellikle erişkin hastaları kapsamaktadır. Çocuklarda, veriler sınırlı olsa da, remdesivir, favipiravir, lopinavir / ritonavir gibi antiviral tedaviler ve şiddetli olgularda hidrosiklorokin/klorokin COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır(64,65). Çocuklarda yürütülen sınırlı sayıdaki araştırmalardan; İspanya'da pediatrik yaş grubunda COVID-19 hastalığı tedavisinde remdesivir kullanılan çocukların izlendiği 8 hastalık bir kohortta remdesivire bağlı advers reaksiyon gözlenmeksizin başarılı klinik sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (66). Çin'de 36 pediatrik hastanın izlendiği gözlemsel epidemiyolojik çalışmada da hafif ve orta şiddetli COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavir ve interferon alfa kullanıldığı belirtilmekte ve bu çalışmada gözlenen advers reaksiyonlar konusunda bilgi yer almamaktadır (67). Benzer şekilde Çin'de COVID-19 hastalığı tedavisi almış olan 25 çocuğun retrospektif analizinde de interferon, lopinavir/ritonavir ve ribavirin ile başarılı şekilde hastalığın tedavi edildiği belirtilmekte, advers reaksiyonlar konusuna değinilmemektedir (68).

## COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARA BAĞLI ADVERS REAKSİYON GELİŞİMİ

COVID-19 hastalarında, tedavide kullanılan ilaçlara bağlı advers reaksiyon görülme riski; hastanın altta yatan hastalıkları, hastanede kalış süresi, antiviral ajanların kombine kullanımı, kullanılan ilaç sayısı ve hastada ilaç alerjisi öyküsü varlığında artar (33). COVID-19 pandemisi sırasında kullanılan antiviral ajanlar, aslında spesifik olarak kullanıldıkları endikasyonlarda ve dozlarda kullanılmamaktadır. Bu süreç içinde kullanılan tüm ilaçlar, yeni bir endikasyonda ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tahmin edilebileceği üzere, görülme sıklığı düşük olan bazı advers reaksiyonlar, ancak yaygın kullanım sırasında saptanabilirler. Bu nedenle, ilaçların kullanımı sırasında gelişen etkilerin, ilaca mı hastalığa mı bağlı olduğunun ayrımının yapılması büyük önem taşımaktadır (69). Bu durumda, reaksiyonun ilaç alımı sonrası gelişme durumu, öngörülebilir olma ve etkinin ilaç için tipik olma durumu değerlendirilmelidir. Ayrıca, advers olayın ilaç kesildiğinde gerilemesi ya da ortadan kalması, ilaç yeniden başlandı ise, aynı advers reaksiyonunun yine görülmesi, nedenselliği güçlendiren faktörlerdir. İlacın yaygın kullanımı sırasında; ilacın yeni bir hasta grubunda ya da başka ilaçlarla birlikte kullanımı ile ilaca bağlı daha önceden bildirilmemiş advers reaksiyonlar da saptanabilir.

İleri yaşlardaki hastaların komorbiditeleri nedeni ile çoklu ilaç kullanımı da COVID-19 hastalarında ilaç-ilaç etkileşmelerine neden olabilir. Lopinavir/ritonavirin CYP3A4 enzimini inhibe etmesi nedeni ile diğer ilaçlarla kullanımında ilaç-ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır. Lopinavir/ritonavirin amiodaron, dizopiramid, kinidin gibi antiaritmikler, bosentan, ranolazin, eplerenon, aliskiren gibi kardiyovasküler ilaçlar, rivaroksaban, tikagrelor gibi antitrombotik ve antikoagulanlar, lovastatin gibi statinlerle farmakokinetik etkileşimi vardır (21). Lopinavir/ritonavir QT uzamasına neden olması nedeniyle diğer QT uzatan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanılan hidroklorokin ve azitromisine bağlı da QT uzaması riski olduğundan bu ilaçların birlikte kullanımından kaçınılması gerekmektedir (70).

## SONUÇ

COVID-19 hastalığı tedavisinde etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavide kullanılan ilaçlar, gastrointestinal sistem başta olmak üzere, dermatolojik, hematolojik, nörolojik, oküler, endokrin, kardiyak ve metabolik olmak üzere farklı sistemlerde advers reaksiyonlara neden olabilir. COVID-19 tedavisinde, farklı endikasyonlarda kullanılan ilaçlarla yürütülen klinik araştırmalar (repurposing=yeniden konumlandırma çalışmaları) henüz tamamlanmamıştır. İlaçlar, yeni bir hasta grubunda ve farklı ilaçlarla birlikte kullanılmaya başlandığından, yeniden konumlandırma sırasında, ilacın bilinen advers reaksiyonlarının, yeni endikasyon için ekstrapole edilmesi uygun değildir. Bu nedenle COVID-19 hastalarında ilaç kullanımı sırasında gözlenen etkilerin ilaca mı yoksa hastalığa mı bağlı olduğu konusunda uyanık olunması gereklidir. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı görülen tüm advers olayların, advers etki bildirim formu doldurularak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne direk olarak veya Farmakovijilans İrtibat Noktası aracılığıyla bildirimini büyük önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Zhou M-Y, Xie X-L, Peng Y-G, Wu M-J, Deng X-Z, Wu Y, et al. From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 96:710-4.
2. Wu R, Wang L, Kuo H-CD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;11:1-15.
3. Rudrapal M, Khairnar S, Jadhav A. Drug Repurposing (DR): An Emerging Approach in Drug Discovery. 1st ed. IntechOpen 2020.
4. Langedijk J, Mantel-Teeuwisse AK, Slijkerman DS, Schutjens M-HDB. Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature. *Drug Discov Today*. 2015;20(8):1027-34.
5. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:m3862.

6. Lam S, Lombardi A, Ouanounou A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. *Eur J Pharmacol.* 2020;886:173451.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. [internet] [Erişim tarihi: 14.02.2021]. Erişim Adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf>.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Antisitokin Antiinflatuar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi 2020. [internet] [Erişim tarihi:14.02.2021] Erişim Adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokinantiinflatuarteredavilerkoagulopatiyonetimi.pdf>
9. Hashem AM, Alghamdi BS, Algaissi AA, Alshehri FS, Bukhari A, Alfaleh MA, et al. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. *Travel Med Infect Dis.* 2020;35:101735.
10. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and COVID-19. *Postgrad Med J.* 2020;96(1139):550–5.
11. Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1608–21.
12. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041–52.
13. Group RC, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030–40.
14. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;173(8):623–31.
15. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv.* 2020;2020.04.10.20060558.
16. Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvullemin A, et al. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie* 2020;75(4):371–9.
17. Pati S, Houston T. Assessing the risk of seizures with chloroquine or hydroxychloroquine therapy for COVID-19 in persons with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2020;165:106399.
18. Falcão MB, Pamplona de Góes Cavalcanti L, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1214–6.
19. Kutlu Ö, Metin A. A case of exacerbation of psoriasis after oseltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13383.
20. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. *Circulation.* 2020;141(24):e906–7.
21. Awortwe C, Cascorbi I. Meta-analysis on outcome-worsening comorbidities of COVID-19 and related potential drug-drug interactions. *Pharmacol Res.* 2020;161:105250.
22. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):2013–4.
23. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other



- antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2020;17(1):141.
24. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(12):e01897-20.
  25. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1192-8.
  26. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, Biava G, Ippolito G, Nicastrì E, et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(12):e0006034.
  27. Çap M, Bilge Ö, Işık F, Burak C, Karagöz A, İnci Ü, et al. The effect of favipiravir on QTc interval in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *J Electrocardiol*. 2020;63:115-9.
  28. Takoi H, Togashi Y, Fujimori D, Kaizuka H, Otsuki S, Wada T, et al. Favipiravir-induced fever in coronavirus disease 2019: A report of two cases. *Int J Infect Dis*. 2020;101:188-90.
  29. Kurita T, Ishida K, Muranaka E, Sasazawa H, Mito H, Yano Y, et al. A Favipiravir-induced Fever in a Patient with COVID-19. *Intern Med*. 2020;59(22):2951-3.
  30. Kang JE, Rhie SJ. Practice considerations on the use of investigational anti-COVID-19 medications: Dosage, administration and monitoring. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(5):1199-205.
  31. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99.
  32. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695-704.
  33. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):791-7.
  34. Al-Tannak NF, Novotny L, Alhunayan A. Remdesivir—bringing hope for COVID-19 treatment. *Sci Pharm*. 2020;88(2):1-12.
  35. Elsayah HK, Elsayary MA, Abdallah MS, ElShafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020:e2187.
  36. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-57.
  37. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
  38. Montastruc F, Thuriot S, Durrieu G. Hepatic Disorders With the Use of Remdesivir for Coronavirus 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(12):2835-6.
  39. Carothers C, Birrer K, Vo M. Acetylcysteine for the Treatment of Suspected Remdesivir-Associated Acute Liver Failure in COVID-19: A Case Series. *Pharmacotherapy*. 2020;40(11):1166-71.
  40. Mattos-Silva P, Felix NS, Silva PL, Robba C, Battaglini D, Pelosi P, et al. Pros and cons of

- corticosteroid therapy for COVID-19 patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;280:103492.
41. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(1):e13–20.
  42. Lu S, Zhou Q, Huang L, Shi Q, Zhao S, Wang Z, et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8(10):627.
  43. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;71(16):2114–20.
  44. Cheng W, Li Y, Cui L, Chen Y, Shan S, Xiao D, et al. Efficacy and Safety of Corticosteroid Treatment in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:1378.
  45. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954.
  46. Roumier M, Paule R, Groh M, Vallée A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *medRxiv.* 2020; 2020.04.20.20061861
  47. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333–44.
  48. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970–5.
  49. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568.
  50. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. *Chest.* 2020;158(1):e15-9.
  51. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106053.
  52. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16(3):434–40.
  53. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949.
  54. Chibber P, Haq SA, Ahmed I, Andrabi NI, Singh G. Advances in the possible treatment of COVID-19: A review. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173372.
  55. Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020;35:101738.
  56. Kelly M, O'Connor R, Townsend L, Coghlan M, Relihan E, Moriarty M, et al. Clinical outcomes and adverse events in patients hospitalised with COVID-19, treated with off-label hydroxychloroquine and azithromycin. *Br J Clin Pharmacol.* 2020; 87(3):1150-4.
  57. Ouarradi A, Abdeladim S, Oualim S, Bensahi I, Hafid S, Tazi H, et al. Hydroxychloroquine And Azithromycin As A Treatment Of Covid- 19: Electrocardiogram Variability. *J Saudi Hear Assoc.* 2020;32:350–7.

58. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(2):L211–7.
59. Perna AF, Capolongo G, Trepiccione F, Simeoni M, Zacchia M, Ingrosso D. COVID-19, Low-Molecular-Weight Heparin, and Hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45(3):357–62.
60. Godino C, Scotti A, Maugeri N, Mancini N, Fominskiy E, Margonato A, et al. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? -Rationale and Evidence. *Int J Cardiol.* 2020;324:261-266.
61. Kosior DA, Undas A, Kopeć G, Hryniewiecki T, Torbicki A, Mularek-Kubzdela T, et al. Guidance for anticoagulation management in venous thromboembolism during the coronavirus disease 2019 pandemic in Poland: an expert opinion of the Section on Pulmonary Circulation of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2020;78(6):642–6.
62. Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, Mangiacapra S, Cavalli A, Fontanella A, et al. Fondaparinux Use in Patients With COVID-19: A Preliminary Multicenter Real-World Experience. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76(4):369-71.
63. Prandoni P, Cattelan AM, Carrozzi L, Leone L, Filippi L, De Gaudenzi E, et al. The hazard of fondaparinux in non-critically ill patients with COVID-19: Retrospective controlled study versus enoxaparin. *Thromb Res.* 2020;196:395–7.
64. Rathore V, Galhotra A, Pal R, Sahu KK. COVID-19 Pandemic and Children: A Review. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(7):574–85.
65. Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(SI-1):592–603.
66. Méndez-Echevarría A, Pérez-Martínez A, Gonzalez Del Valle L, Ara MF, Melendo S, Ruiz de Valbuena M, et al. Compassionate use of remdesivir in children with COVID-19. *Eur J Pediatr.* 2020; 180(4):1317-22.
67. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):689–96.
68. Bai K, Liu W, Liu C, Fu Y, Hu J, Qin Y, et al. Clinical Analysis of 25 COVID-19 Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(7):e100–3.
69. Elbeddini A, Yeats A, Lee S. Amid COVID-19: the importance of developing an positive adverse drug reaction (ADR) and medical device incident (MDI) reporting culture for Global Health and public safety. *J Pharm Policy Pract.* 2020;13:18.
70. Back D, Marzolini C, Hodge C, Marra F, Boyle A, Gibbons S, et al. COVID-19 treatment in patients with comorbidities: Awareness of drug-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:212–3.



# COVID-19 ve hastane içi kardiyopulmoner resüsitasyon

COVID-19 AND IN-HOSPITAL RESUSCITATION

 Şule ÖZBİLGİN,  Bahar KUVAKI BALKAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR), acil tıbbın en önemli uygulamalarından biridir. Kollaps durumunda kardiyak arrestin erken tanınması ile birlikte erken KPR ve defibrilasyon uygulaması son derece önemlidir. Kesintisiz kompresyonların uygulandığı kaliteli KPR, spontan dolaşımın geri dönme olasılığını artıracak ve morbiditeyi de azaltacaktır. Dünya Sağlık Örgütü de COVID-19 pandemisinde hasta ile yakın teması sağlayacak prosedürler sırasında kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanılmasını önermektedir. KPR sırasında birçok uygulama aerosol oluşturmaktadır ve KKE kullanımı ile birlikte ayrıca standart KPR uygulamaları da bazı farklılıklar içermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** resüsitasyon, KPR, hastane içi kardiyak arrest

## ABSTRACT

Cardiopulmonary resuscitation (CPR) is one of the most important issues in emergency medicine. In case of collapse, early recognition of cardiac arrest, as well as early CPR and defibrillation are extremely important. Quality CPR with continuous compression will increase the possibility for return of spontaneous circulation and reduce morbidity. The World Health Organization recommends the use of personal protective equipment (PPE) during procedures that will ensure close contact with the patient in the COVID-19 pandemic. During CPR, many procedures create aerosols, and the use of PPE also includes some differences in standard CPR algorithms.

**Keywords:** resuscitation, CPR, in hospital cardiac arrest

## Şule ÖZBİLGİN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD  
İnciraltı-İzmir, Türkiye  
E-posta: ozbilginsule@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-2940-8988>

Çin'in Hubei bölgesinin başkenti olan Wuhan'da 1 Aralık 2019 tarihinde SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs teşhis edildi (1). Bu virüse bağlı hastalıkların (COVID-19) hızla tüm dünyaya yayıldığı gözlemlenince 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel salgın (pandemi) ilan edildi. Bugüne kadar (25 Ocak 2021) dünyada 99.828.753 onaylanmış vaka, 71.828.453 iyileşen vaka ve 2.140.297 ölüm bildirilmiştir (2).

COVID-19'a bağlı ölümlerin birçoğu hastanede gerçekleşmekte ve kardiyak arrest geliştiğinde diğer hastaların kardiyak arrestlerinde olduğu gibi kardiyak arrest ekibi veya Mavi Kod olarak adlandırılan ekipler gerekli müdahaleleri yapmaktadırlar. Ancak COVID-19 ile ilişkili arrestlere yaklaşım diğer arrestlere göre farklılık gerektirmektedir. Tüm arrestlerde algoritmaların en başında her zaman 'güvenliğinizi sağlayın' yazmaktadır. Kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında yapılan birçok

işlem en önemli bulaş yolu olan aerosol yayılımına neden olmaktadır. Dolayısıyla COVID-19 ilişkili kardiyak arrestlerde “güvenlik” için kardiyak arreste müdahale edecek kişilerin kendilerini enfeksiyondan korumaları için gerekli önlemleri almaları gerekmektedir. Bu derlemede COVID-19 pandemisi döneminde kardiyak arrest olgularına müdahalelerde dikkat edilmesi gerekenler ve ilgili algoritmalarda yapılmış olan yeni düzenlemeler anlatılacaktır.

### COVID-19 Pandemisinde Kardiyak Arrest Nedenleri

COVID-19 hastalarında kardiyak arrest nedenleri arasında başta hipoksi olmak üzere, dağılımsal/distribütif şok veya kardiyojenik şok ve azitromisin veya hidroklorokin gibi QT uzatan ilaçların oluşturduğu aritmiler yer almaktadır (3, 4). COVID-19 hastalığı ile ilişkili arrestler ile ilgili henüz çok sayıda veri olmamakla birlikte mevcut çalışmalardan birinde şiddetli COVID-19 pnömonisi ve kardiyak arrest tanısı alan 136 hastanın; 119’unda (%87,5) solunumsal nedenler kalp durmasına sebep olmuştur (4). COVID-19 hastasından oluşan başka bir olgu serisinde ise toplam 138 hasta değerlendirilmiş ve hastaların %16,7’sinde aritmi ve %7,2’sinde akut kardiyak hasarlanma olduğu tespit edilmiştir (5).

Araştırmalara göre, hastalarda kardiyak arrestlerin çoğunun hipokseminin neden olduğu şok uygulanmayan ritim ile ortaya çıkması olası olmakla birlikte bazılarında ise uzamış QT sendromuna sebep olan ilaçlarla ilişkili (örn. klorokin, azitromisin) veya miyokard iskemisinin neden olduğu şoklanabilir bir ritim gelişebilmektedir. (4,6).

### COVID-19 Pandemisinde KPR Uygulamaları

Çin’in Wuhan şehrinde bir hastanede şiddetli COVID-19 pnömonisi ve hastane içi kardiyak arrest saptanan 151 hastadan 136’sına KPR uygulanmış ve geri kalan 15 hastanın 5’i “do not resuscitate” kabul edildiği için, 6 hasta da çalışma kriterlerine uymadığından dâhil edilememiş. Analiz edilen 136 hastanın 113’üne serviste ve 23’üne yoğun bakım ünitesinde KPR uygulandığı bildirilmiştir. Serviste KPR uygulanan 113 hastadan sadece 8’inde ve yoğun bakımda arrest olan 23 hastadan sadece 10’unda spontan dolaşımın geri dönüşü sağlanmıştır. Spontan dolaşımın geri dönüşü sağlanan hastalar arasında da yalnızca 4’ü hastaneden taburcu

olmuş ve 30 günlük sağkalım oranı %2,9 olarak bildirilmiştir (4). Bu hasta serisinde kardiyak arrestin başlangıç ritimleri %89,7 oranında asistoli, %4,4 oranında nabızsız elektriksel aktivite ve %5,9 ventriküler fibrilasyon veya nabızsız ventriküler taşikardi (VF/nVT) olarak tespit edilmiştir (4).

Amerika’nın 68 farklı coğrafik bölgesinde, Mart ve Haziran 2020 arasındaki 4 aylık dönemde, çok merkezli bir çalışmada, yoğun bakımda COVID-19 tanısı ile izlenen kritik hastalarda 14 günlük hastane mortalitesi araştırılmıştır (7). Toplam 5019 COVID-19 tanısı ile izlenen kritik hastalar arasında, 701 (%14) hasta kardiyak arrest olmuştur. Arrest olan 701 hastanın ise 400’üne (% 57,1) KPR uygulanmış, 301 (%42,9) hastaya ise uygulanmamıştır. Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastaların hastaneden taburculuk oranı %12 (48 hasta) olarak bildirilmiştir. Taburcu olanların %7 oranında hafif ve ılımlı nörolojik bozukluk olduğu %5’inde ise orta ve ciddi nörolojik bozukluk olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada kardiyak arrest ilk ritminin daha çok asistoli ve nabızsız elektriksel aktivite olan şok uygulanmayan ritim olduğu görülmüştür. Çalışmada KPR süreleri de değerlendirilmiş ve spontan dolaşımı dönmeyen hastalarda en az 6 dk ve en çok 19 dk olduğu bildirilmiştir (7).

Retrospektif bir çalışmada Mart-Ağustos 2020 tarihleri arasındaki 6 aylık sürede 1094 COVID-19 tanılı hastanın 63’üne KPR uygulanmıştır. Spontan dolaşım geri dönme oranı % 29 olmasına rağmen hastane içi ölüm oranı % 100 bildirilmiştir (8). Literatürden elde ettiğimiz bilgiler ışığında KPR uygulanan COVID-19 tanılı hastalarda; arrest sırasında ilk ritim genellikle şok uygulanmayan ritim olup, spontan dolaşım geri dönme oranının düşük olduğu ve hastane içi mortalite oranının da yüksek olduğu görülmektedir.

### Temel ve İleri Yaşam Desteği Uygulamaları İçin Genel Yaklaşım

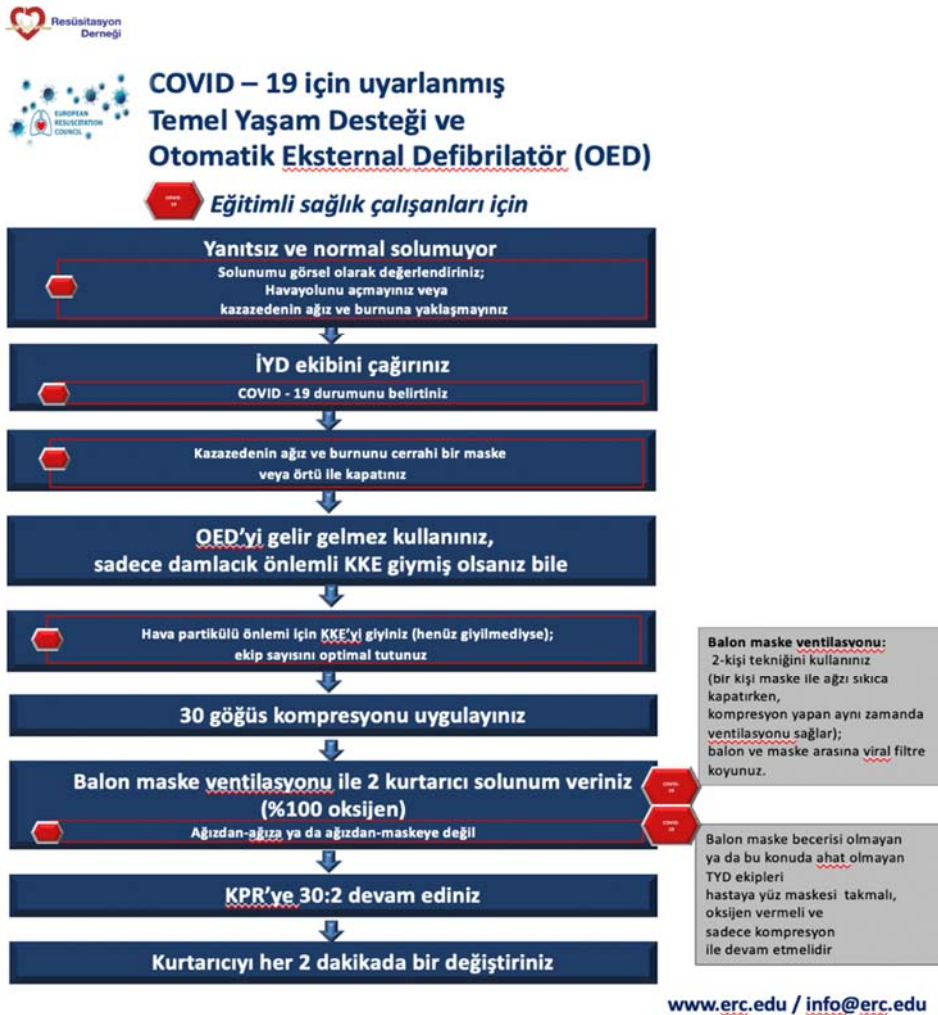
COVID-19 pandemisi sırasında kritik hastaların tedavisi ve acil bakım hizmetleri ile ilgili uygulamalar o ülkenin ilgili bakanlıklarının yönetmeliklerine ve hastanelerin kendi koşullarına uygun olarak düzenlenmelidir. Ancak Avrupa Resüsitasyon Konseyi (European Resuscitation Council-ERC) sağlık çalışanlarının



güvenliğinin hiç bir zaman riske atılmaması gerektiğini vurgulamaktadır (9). Avrupa Resüsitasyon Konseyi ve Resüsitasyonda Uluslararası İlişkiler Komitesi (International Liaison Committee on Resuscitation; ILCOR), COVID-19 hastalarında KPR ile ilişkili riskler için önerilerini belirlemiştir. Ülkemizde, Resüsitasyon Derneği de ERC ile işbirliği içindedir. Önerilen bu algoritma Resüsitasyon Derneği tarafından ülkemiz koşullarımıza uyarlanarak COVID-19 enfeksiyonu olan ya da şüphesi olan hastalar için KPR algoritmalarını güncellemiştir (9, 14). Bu konuda öncelikle bilinmesi gereken önemli başlıklar aşağıdaki şekilde sıralanabilir (10);

1. Göğüs kompresyonlarının aerosol üretme potansiyeli vardır.

- COVID-19 pandemisi sırasında halktan kişilerin sadece kompresyon ve otomatik eksternal defibrilasyon (OED) uygulayarak resüsitasyon yapması önerilir.
- COVID-19 pandemisi sırasında halktan kişiler istekli, eğitim almış ve yapabileceklerini düşünüyorlarsa çocuklarda göğüs kompresyonları ile birlikte solunum da uygulayabilirler.
- Mevcut COVID-19 pandemisinde, sağlık profesyonelleri resüsitasyon sırasında aerosol üreten prosedürler için KKE kullanmalıdırlar.
- Yararın riskten fazla olduğu düşünülen durumlarda KKE giymeden önce defibrilasyon uygulanabilir. (Şekil 1)



Şekil 1. COVID-19 ve Eğitilmiş Sağlık Çalışanları için Temel Yaşam Desteği Algoritması (Şekil kullanım izni Resüsitasyon Derneği'nden alınmıştır)

### Hastane İçi Kardiyak Arrest Olan COVID-19 Hastalarında KPR Uygulamasındaki Farklılıklar

Pandemi öncesi sadece eldiven giyilerek yapılan KPR uygulamalarına pandemi döneminde de devam edilmesi uygulayıcının güvenliğini tehlikeye atmaktadır.

KPR uygulaması sırasında hem temas hem damlacık yoluyla hem de aerosol bulaş söz konusu olabilmektedir. Örneğin kompresyon uygulayan kişi hastaya temas etmektedir, ayrıca temel yaşam desteği uygulanırken yapılan kompresyonlar sırasında hastanın ağızından pasif olarak hava çıkışı olmakta ve damlacık/aerosol bulaş söz konusu olabilmektedir. İleri yaşam desteği için endotrakeal entübasyon işlemi

yapılırken de aerosol yoluyla bulaş meydana gelebilmektedir (11).

COVID-19 şüphesi veya tanısı alan hastalarda KPR uygulamasının güvenle yapılabilmesi için bu hastalara yapılan birçok uygulamalarda olduğu gibi kişisel koruyucu ekipman (KKE) giyilmelidir (Tablo 1). Ekipteki kişinin yapacağı uygulamaya göre farklı riskler olabileceğinden KKE için de farklı öneriler olmakla birlikte KPR uygulaması sırasında görev alan kişilerin zaman zaman öngörülen görevin dışında farklı görevler almak zorunda kalabileceğinden, en üst seviye KKE giymesi en doğru yaklaşım olacaktır.

**Tablo 1.** Uygulamaya göre önerilen minimum KKE

	Faz 1	Damlacık KKE (Faz 2)	Aerosol KKE (Faz 3)
Kardiyak arresti teyit/bilinç kontrolü	Uzaktan bak/değerlendir	√	
Hava yolu açma/solunum kontrolü	Uzaktan bak/değerlendir	√	
Balon-valf-maske ventilasyonu	Yapma		√
İleri hava yolu (entübasyon/supragottik hava yolu aracı)	Yapma		√
Defibrilasyon	Yapma	√	
Kompresyon	Yapma		√

### Kişisel Koruyucu Ekipman İçin Öneriler

Hastaya uygulanacak işlemler ve virüsün bulaş yolları göz önüne alındığında 3 farklı bulaş yoluna karşı 3 farklı seviye kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımı önerilmektedir (12-13).

Faz 1: Temas ile oluşabilecek bulaşa karşı korunma (eldiven, cerrahi maske)

Faz 2: Damlacık yoluyla oluşabilecek bulaşa karşı korunma (sıvıya dayanıklı cerrahi maske ve göz koruma, kısa kollu önlük)

Faz 3: Havada asılı kalan partiküller (aerosol) yoluyla oluşabilecek bulaşa karşı korunma olarak

belirtilmektedir (N95/FFP2/FFP3 ve göz ve tam yüz koruma/siperlik, uzun kollu uzun önlük)

### COVID-19 Hastalarında Eğitimli Sağlık Çalışanları İçin Temel Yaşam Desteği

Şüpheli veya kesin COVID-19 yetişkin kardiyak arrest olgularına TYD uygulamasında sağlık personeli için öneriler, ERC ve Resüsitasyon Derneği'nin ilgili kılavuz bilgileri aşağıda sıralanmıştır (9, 14) (Şekil 1):

1. Kardiyak arrest hastalarına (hastane içi/ hastane dışı) yanıt veren ekipler, aerosol ile bulaş önlemlerine uygun KKE (Faz 3) erişimi olan ve bu konuda eğitimli sağlık çalışanlarından oluşmalıdır



2. Defibrilatör pedlerini yapıştırmak ve bir OED veya defibrilatörden şok vermek aerosol oluşturan bir işlem değildir ve damlacık önlemlerine uygun KKE (Faz 2) ile yapılabilir.
3. Kardiyak arrest, yaşam belirtilerinin ve normal solunumun yokluğu izlenerek tanınır. (Hastanın yüzüne yaklaşarak ve temas edilerek bak-dinle-hisset yapılmaz!)
4. Sağlık profesyonelleri, resüsitasyon sırasında aerosol üreten işlemler (göğüs kompresyonları, hava yolu ve ventilasyon girişimleri) için daima aerosol yayılımı yönelik KKE (Faz 3) kullanılmalıdır.
5. Aerosol oluşum riskini en aza indirmek için ventilasyon sırasında göğüs kompresyonlarına ara vererek 30:2 oranında bir balon valf maske (BVM) ve oksijen ile ventilasyon ve göğüs kompresyonu uygulanmalı. Balon valf maske ile ventilasyon konusunda daha az deneyimli olan TYD ekipleri varsa ya da balon maske ventilasyonu rahat değilse, aerosol oluşumu riski nedeniyle BVM kullanmamalıdır. Bu ekipler hastanın yüzüne oksijen maskesi yerleştirerek oksijen vermeli ve sadece kompresyon uygulayarak KPR yapmalıdır. Oksijen maskesi veya BVM yoksa kompresyonlar sırasında hastanın ağızından aerosol yayılımı önlemek için hastaya cerrahi maske takılmalı veya yüzü örtülmelidir.
6. Virüs yayılma riskini en aza indirmek için kendiliğinden şişen balon ile maske arasına yüksek etkinlikli partikül hava (HEPA) filtre veya ısı ve nem değiştirici (HME) filtre yerleştirilmelidir.
7. Maskeyi tutmak ve balon maske ile ventilasyon esnasında hava kaçagını önlemek için iki el kullanılmalı. Bu, ikinci bir kurtarıcı gerektirir - kompresyon uygulayan kişi, her 30 kompresyondan sonra bekleme periyodunda balon sıkarak ventilasyonu uygulayabilir.

8. Ortamda defibrilatör veya OED varsa talimatlarına uygun olarak kullanılmalıdır.

#### Hastane İçi Arrestlerde İleri Yaşam Desteği

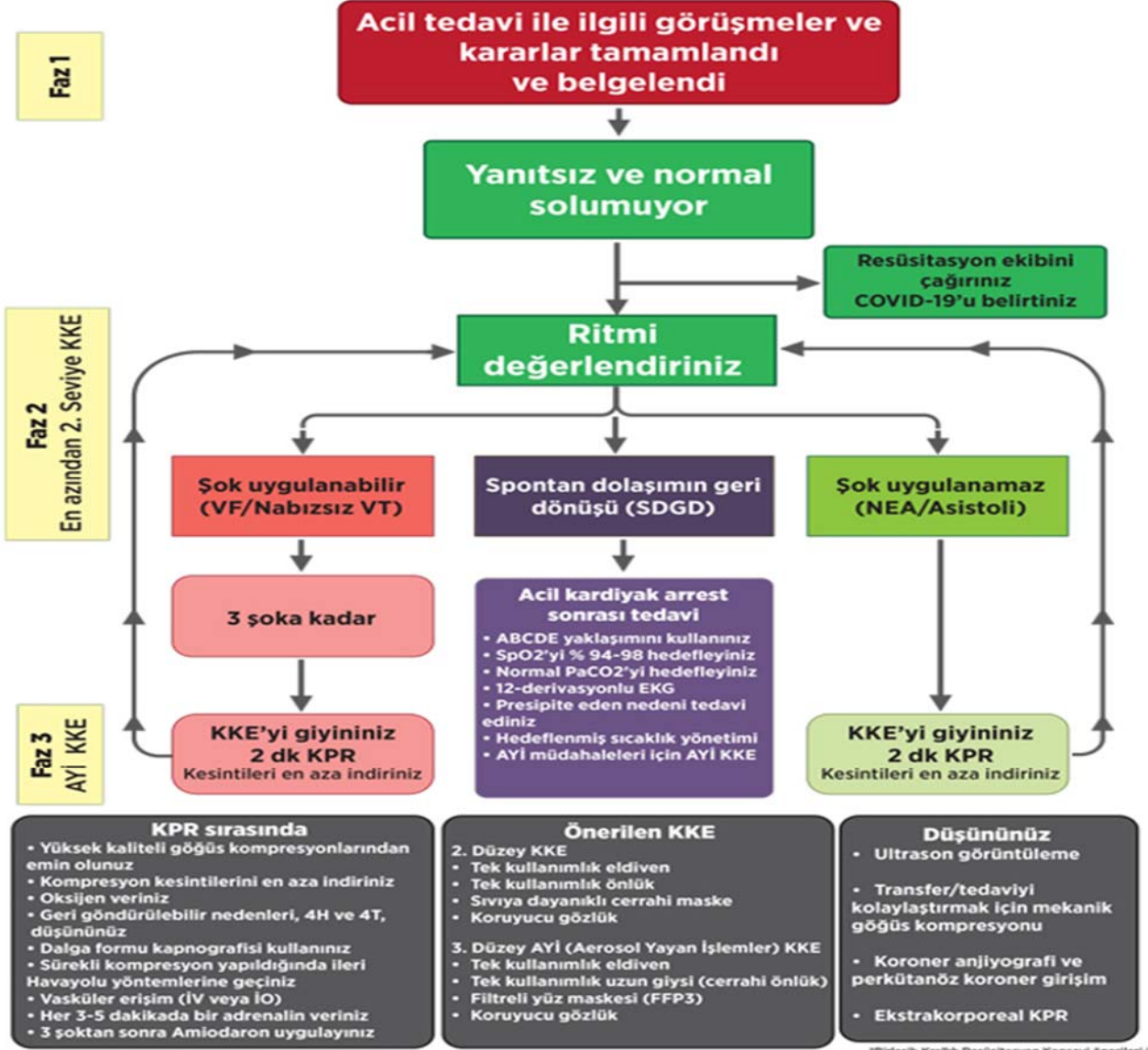
COVID -19 tanısı şüpheli veya kesin olan hastalarda hastane içi kardiyak arrest için öneriler ERC ve Resüsitasyon Derneği'nin ilgili kılavuz bilgileri aşağıda sıralanmıştır (9, 14) (Şekil 2):

1. Durumu akut şekilde bozulan veya kardiyak arrest riski olup COVID-19 benzeri bir hastalığı bulunan hastalar mümkün olduğunca erken tanınmalıdır. Kardiyak arresti ve korunmasız KPR'yi önlemek için uygun adımlar uygulanmalıdır
2. Fizyolojik takip-ve-uyarı sistemlerinin kullanılması akut hastaların erken saptanmasını sağlayacaktır.
3. Resüsitasyon girişimleri sırasında sağlık çalışanlarını korumak için KKE bulunmalıdır. Bunun göğüs kompresyonlarına başlamak için kısa bir gecikmeye neden olacağı kabul edilmektedir, ancak personelin güvenliği önemlidir.
4. Göğüs kompresyonları aerosol oluşturma potansiyeline sahiptir ve hava yolu müdahaleleri aerosol yayan işlemlerdir (AYİ). Bu nedenle sağlık personelleri, göğüs kompresyonlarına ve hava yolu girişimlerine başlamadan önce Faz 3 KKE giymelidir (Şekil 3).
5. Kendiliğinden şişen balon ve hava yolu ekipmanı (maske, supraglottik airway, endotrakeal tüp) arasında ekspirium ile verilen soluğu filtreleyecek viral filtre [ısı ve nem değiştirici (HME) filtre veya yüksek etkinlikli partikül tutucu (HEPA) filtre] bulunduğundan emin olunmalıdır.
6. Defibrilatör pedleri uygulamak ve OED/defibrilatör ile şok vermek aerosol yayan işlem değildir ve Faz 2 KKE giymiş sağlık çalışanı tarafından uygulanabilir (Şekil 3).



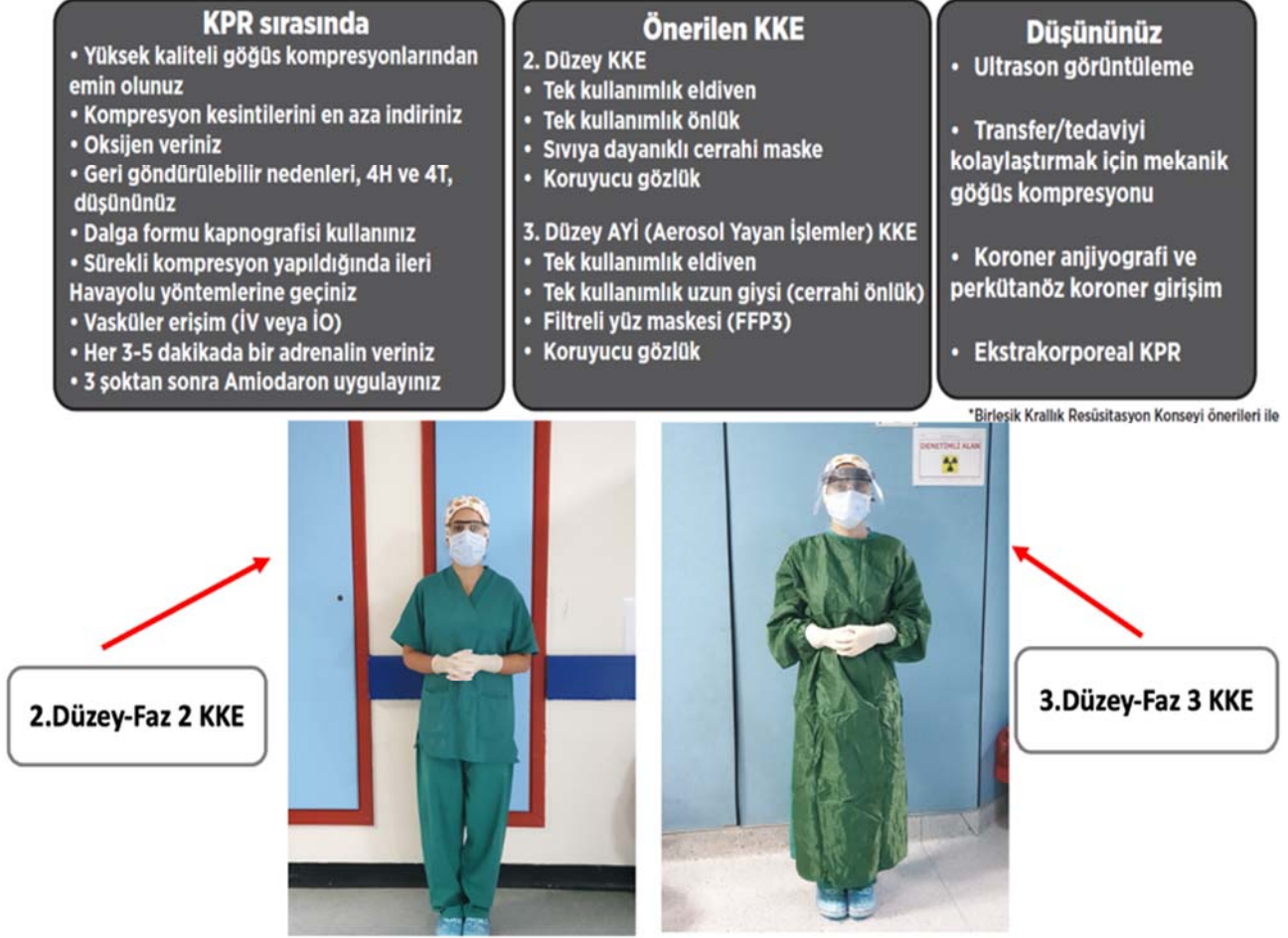
**Resüsitasyon  
Derneği**

**\*COVID-19 Hastaları İçin  
Erişkin İleri Yaşam Desteği**



Şekil 2. COVID-19 ve Erişkin İleri Yaşam Desteği Algoritması (Şekil kullanım izni Resüsitasyon Derneği'nden alınmıştır)

## Covid-19 ve Erişkin İleri Yaşam Desteği



Şekil 3. COVID-19 ve Erişkin İleri Yaşam Desteği Algoritması ve KKE

### Doğrulanmış veya şüpheli COVID-19 hastasında hastane içi kardiyak arrest eylem sırası;

1. Hasta yanıt vermiyor ve normal solumuyorsa yardım için seslenilmeli veya varsa acil durum ziline basılmalıdır.
2. Yaşam belirtileri/nabız kontrol edilmelidir. Solunumu dinlemek veya hissetmek için sağlık çalışanı yanağını hastanın yüzüne yaklaştırmamalıdır (Bak-dinle-hisset yapılmaz).
3. Bir kişi "COVID kardiyak arrest" çağırısı yapmak üzere hastane mavi kod numarasını (2222) araması ve defibrilatörü getirmesi için yönlendirilmelidir.
4. Eğer defibrilatöre hemen ulaşılabilirse defibrilatör açılır, varsa yapışkan pedler kullanılarak veya elektrodlar ile monitörize edilerek ritim analizi yapılır. Ventriküler fibrilasyon/nabızsız ventriküler taşikardi (VF/nVT) saptanırsa şok uygulanmalıdır. Hastada VF/nVT devam ediyorsa ve Faz 3 KKE giyildiyse göğüs kompresyonlarına başlanmalıdır. Aksi takdirde, diğer sağlık çalışanları Faz 3 KKE giyerken eğer endikasyon varsa odadaki kişi iki şok daha verilebilir (bu arada kompresyon uygulanmaz, ardışık üç şok uygulanmış olur).
5. Eğer hasta serviste değil ise ve otomatik eksternal defibrilatör (OED) kullanılıyorsa OED'nin

yönergelerine uygun olarak hareket edilir ancak Faz 3 KKE giyilene kadar göğüs kompresyonlarına başlanmamalıdır.

6. Faz 3 KKE olmadan göğüs kompresyonu veya hava yolu girişimleri uygulanmamalıdır.
7. Odadaki veya yatak başındaki personel sayısı kısıtlanmalıdır. Bunun için kapıyı denetleyecek birisi görevlendirilebilir. İhtiyaç duyulmayan tüm personel hastadan uzak tutulmalıdır.
8. Yaşam belirtisi yoksa göğüs kompresyonları başlatılır (balon-maske gelene kadar devam edilmeli).
9. Henüz yoksa hastaya oksijen maskesi takılarak oksijen verilmelidir. Oksijen maskesinin balon-valf-maske gelene kadar hastanın yüzünde kalması sağlanmalıdır.
10. Balon-valf-maske geldiğinde kompresyon/ventilasyona 30:2 oranında devam edilmelidir. Kendiliğinden şişen balon ile hava yolu (maske, supraglottik airway, endotrakeal tüp) arasında ekspiriyum havasını filtreleyecek viral bir filtre (HME veya HEPA) olması önerilmektedir.
11. Uyumsuz bir maske/yetersiz kapatma aerosol yayılmasına neden olacağından balon-valf-maske ile ventilasyon minimize edilmeli ve deneyimli personel ile 2-kişi tekniği kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Kompresyonları yapan kişi durduğunda balonu sıkma işini de üstlenebilir.
12. Hava yolunda deneyimli bir personel supraglottik hava yolu aracını yerleştirmeli veya BMV ventilasyon süresini kısaltmak üzere entübasyonu erken yapmalıdır. Endotrakeal entübasyon için videolaringoskop kullanımında deneyimli kişiler ile videolaringoskopi kullanımı düşünülebilir.
13. Eğer supraglottik hava yolu aracı yerleştirilmişse, ventilasyonu sağlamak için kompresyonlara ara vererek 30:2 kompresyon/ventilasyon oranını uygulanmalıdır.
14. Kardiyak arrestin geri döndürülebilir nedenleri belirlendi ve tedaviye rağmen sonuç alınamadıysa ise KPR'nin erken sonlandırılması düşünülebilir.
15. Eğer uzun süre KPR uygulamak gerekiyorsa, deneyimli olunan bir mekanik göğüs kompresyon cihazını kullanılabilir.
16. KPR sonrasında KKE güvenli bir şekilde çıkarılmalıdır.

#### **Entübe ve mekanik ventilatörde izlenen hastalarda KPR**

1. KPR'ye dâhil olacak personel Faz 3 KKE giymelidir.
2. Entübe ve mekanik ventilasyon uygulanan hastada kardiyak arrest gelişmesi durumunda KPR sırasında aerosol üretiminden kaçınmak için ventilatör devresi ayırılmamalıdır.
3. Mekanik ventilatörde FiO<sub>2</sub> 1,0'e yükseltilmeli ve solunum sayısı 10 soluk/dak olacak şekilde ayarlanmalıdır.
4. Filtre tıkanıklığı, yüksek oto-PEEP ile hava hapsi veya mekanik bir arıza gibi durumlar kardiyak arreste neden olmuş olabilir. Bu durumları ekarte etmek için hızlı bir şekilde mekanik ventilatör ve solunum devresi kontrol edilmelidir. Aerosol yayılımını en aza indirmek için zorunlu durumlarda ventilatörün ayrılması öncesinde endotrakeal tüpün klempe edilmesi, viral filtrelerin kullanılması gibi önlemler alınmalıdır.

#### **Prone pozisyonundaki hastalarda KPR**

COVID-19 hastalarında oksijenasyonu iyileştirmek amacıyla pron pozisyonu sıklıkla kullanılmaktadır. Bu hastaların çoğunluğu entübe edilmiş olmakla birlikte uyanık, entübe olmayan COVID-19 hastaları da pron pozisyonunda tedavi edilebilmektedir. Entübe olmayan pron pozisyonundaki hastada kardiyak arrest durumunda, doğru KKE'leri giyerken göğüs kompresyonlarına başlamadan önce hastanın hızlıca supin pozisyona döndürülmesi sağlanmalıdır. Pron pozisyonunda izlenen entübe hastada kardiyak arrest geliştiğinde hastanın sırtından basarak göğüs kompresyonları uygulanabilir. Böylece resüsitasyon ekibi hastayı supin pozisyona çevirmeye hazırlandığı sırada vital organlarda perfüzyon sağlanabilir (6).

1. Kurtarıcılar Faz 3 KKE giymelidirler.
2. Kompresyonlar skapulalar arasına ve genelde uygulanan derinlik (5-6 cm) ve hızda (100-120 /dk) uygulanmalıdır.
3. Aşağıdaki durumlarda hasta sırtüstüne çevrilmelidir;
  - a. Kompresyonlar etkisizse (invaziv arteriyel monitöre bakılır ve diyastolik kan basıncının 25 mmHg'dan yüksek olması hedeflenir)



- b. Hava yolu problemleri için müdahale gerekiyorsa
  - c. Dolaşım hızla geri döndürülemiyorsa (dakikalar içinde)
4. Hastanın sırt üstü dönmesi ekstra yardım gerektirdiğinden planı erken yapılmalı.
  5. Pron pozisyonunda defibrilatör pedlerini yerleştirme seçenekleri iki şekilde olabilir;
    - a. Anterior-posterior (ön ve arka)
    - b. Biaksiller (her iki koltuk altı)

## SONUÇ

Her yıl dünya çapında yüz binlerce insanda kardiyak arrest geliyor. Erken kardiyopulmoner resüsitasyon ve defibrilasyon, bu insanlara nörolojik sekel olmaksızın hayatta kalma şansı sağlıyor. Normal koşullarda KPR uygulayıcılarına yönelik riskler çok düşüktür. Ancak COVID-19'un ortaya çıkışı, resüsitasyon uygulayıcıları için risklerin yeniden değerlendirilmesini gerektirmiştir. KPR kılavuzları literatür bilgilerine dayalı olarak güncellenmekte ve güncellenmiş kılavuzlar yayınlanarak birçok dile çevrilmektedir. COVID-19 pandemisi tüm tıbbi uygulamalarda bazı yeni düzenlemelere neden olduğu gibi pandemi ilan edildikten kısa süre sonra COVID-19'a yönelik özel bir KPR kılavuzu da oluşturulmuştur. Avrupa Resüsitasyon Derneği ve ülkemiz de dâhil olmak üzere diğer birçok ülke kendi ulusal algoritmalarını yeni koşullara ve yeni kılavuza uygun hale getirmek zorunda kalmıştır. Hastanemizde de hızla bu yeni algoritmalar duyurulmuş ve uygulamaya koyulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Ma C, Gu J, Hou P, Zhang L, Bai Y, Guo Z, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020; preprint doi:10.1101/2020.03.17.20037572
2. Worldometer[Internet].[Erişim tarihi: 25 Ocak 2021].Erişim adresi:<https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;5:811-8.
4. Shao F, Xu S, Ma X, Xu Z, Lyu J, Mg M, et al. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. Resuscitation. 2020;151:18-23.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;17;323(11):1061-9.
6. Akın Ş, Birbiçer H, Doruk N, Keleş TG, Özbilgin Ş. COVID-19 Tanısı veya Şüphesi olan Erişkin Hastalarda Kardiyopulmoner Resüsitasyon Uygulamaları. JARSS 2021;29(1):1-8.
7. Hayek SS, Brenner SK, Azam TU, Shadid HR, Anderson E, Berlin H, et al. STOP-COVID Investigators. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with Covid-19: multicenter cohort study. BMJ. 2020;371:m3513.
8. Priyank S, Hallie Smith ABJ, Ayodeji O, Yash J, Abigail C, Jack O, et al. Is Cardiopulmonary Resuscitation Futile in Coronavirus Disease 2019 Patients Experiencing In-Hospital Cardiac Arrest?. Critical Care Medicine 2021;49;(2):201-208.
9. European Resuscitation Council [Internet].[Erişim tarihi: 25 Ocak 2021].Erişim adresi: [https://www.erc.edu/sites/5714e77d5e615861f00f7d18/content\\_entry5ea884fa4c84867335e4d1ff/5ed6609e4c84864166e4d159/files/ERC\\_covid19\\_section5.pdf?1596788274](https://www.erc.edu/sites/5714e77d5e615861f00f7d18/content_entry5ea884fa4c84867335e4d1ff/5ed6609e4c84864166e4d159/files/ERC_covid19_section5.pdf?1596788274)
10. Ilcor [Internet].[Erişim tarihi: 25 Ocak 2021].Erişim adresi: <https://www.ilcor.org/covid-19>
11. Ott M, Milazzo A, Liebau S, Jaki C, Schilling T, Krohn A, et al. Exploration of strategies to reduce aerosol-spread during chest compressions: A simulation and cadaver model. Resuscitation. 2020;152:192-8.
12. Keleş GT, Kumcu O. Covid-19 Erişkin Hastada Temel ve İleri Yaşam Desteği Algoritmaları. CBU-SBED, 2020;7(2):235-42.
13. Cook TM. Personal protective equipment during the COVID-19 pandemic- a narrative review, Anaesthesia. 2020;75(7):920-7.
14. Resüsitasyon Derneği. Ilcor [Internet].[Erişim tarihi: 25 Ocak 2021].Erişim adresi: <http://www.resusitasyon.org/tr/>



# COVID-19 ve akut böbrek hasarı

COVID-19 AND ACUTE KIDNEY INJURY

 Özcay UZUN,  Caner ÇAVDAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

COVID-19 başlıca solunum sistemini etkiler ancak virüs hücrelere böbrekte bol miktarda bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörü aracılığıyla girdiğinden böbrek SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hedeflerinden biri olabilir. COVID-19 ve böbrek hakkındaki bilgiler sınırlı olmasına rağmen hızla gelişmektedir. COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarının (ABH) patofizyolojisi ve mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olup; COVID-19 ABH'nin önlenmesi ve yönetimi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu derleme, COVID-19'da ABH patofizyolojisini, klinik özelliklerini ve akut böbrek hastalığının önlenmesi ve yönetimi hakkında detaylı bilgiler sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, akut böbrek hasarı


## ABSTRACT

COVID-19 mainly affects the respiratory system, but as the virus enters the cells via the angiotensin converting enzyme 2 receptor, which is abundant in the kidney, the kidney may be one of the targets of SARS-CoV-2 infection. Information on COVID-19 and the kidney is rapidly evolving, although yet limited. The pathophysiology and mechanisms of acute kidney injury (AKI) in COVID-19 patients have not been fully elucidated; little is known about the prevention and management of COVID-19 AKI. This review provides detailed information on the pathophysiology of AKI, clinical features, and prevention and management of acute kidney disease in COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, acute kidney injury

## Özcay UZUN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD, Nefroloji Bilim Dalı  
İnciraltı-İzmir, Türkiye  
E-posta: deu.ozcan@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-8954-2281>

COVID-19'un ilk tutulum odağı pulmoner sistem olmasına rağmen, akut böbrek hasarı (ABH) prevalansı ve bununla ilişkili mortalite (özellikle renal replasman tedavisi gereksinimi olanlarda) yüksek saptanmıştır (1-4). Çoğu hastanede yatmak üzere 13.000 hasta içeren bir meta-analizde, dâhil edilen çalışmalarda ABH insidans aralığı geniş olmasına rağmen (%0,5 ile %80 arasında) ABH

insidansı %17 saptanmıştır. Hastaların yaklaşık %5'inde böbrek yerine koyma tedavisi (RRT) gerekmiştir (4). İnsidans ABH'nin tanımına, coğrafi konuma, hastaneye yatış kriterlerine, sağlık politikalarına ve kritik hasta sayısına göre değişiklik göstermektedir. Farklı çalışmalarda ABH insidansı ve RRT oranı Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Akut böbrek hasar insidansı ve renal replasman tedavi oranı

Yazar	Hasta sayısı	Akut böbrek hasar insidansı*	Renal replasman tedavisi alanlar
Yang vd (1)	52	%29	%17
Hirsch vd (3)	5.449	%36,6	%5,2
Robbins-Juarez SY vd (4)	13.137	%17	%5
Fisher vd (6)	3.345	%56,9	%4,9
Guan vd (27)	1.099	%0,5	%0,8
Chen vd (28)	99	%3	%9
Wang vd (29)	138	%3,6	%1,4
Huang vd (30)	41	%7	%7
Richardson vd (31)	2.351	%22,2	%3,2
Chan L vd (32)	3.235	%43	%20

\* Böbrek Hastalığı; Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) kriterlerinde tanımlandığı gibi, yani 48 saat içinde serum kreatinininde  $\geq 0,3$  mg / dL artış veya önceki 7 gün içinde serum bazal kreatinin değerinin  $\geq 1,5$  katından fazla artış.

SARS-CoV-2; akut akciğer hasarı, sepsis, hemodinamik değişiklikler, sitotoksik etkiler, sitokin salınma sendromu, rabdomiyoliz, koagülopati, mikroanjyopati ve kollapsing glomerülopati gibi birden fazla mekanizma ile böbrek hasarı yapabilir. COVID-19 hastalarında hemodinamik dengesizlik, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hiperpotasemi gibi özel bir durum olmadıkça renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörlerinin kesilmesine gerek yoktur. ABH tedavisi genel yönetim, COVID-19'un farmakolojik yönetimi, hemodinamik ve hacim optimizasyonu ve ekstrakorporeal tedavilerden oluşmaktadır.

#### ABH: İNSİDANS VE MORTALİTE

New York'ta 5449 COVID-19 hastasının katıldığı büyük bir gözlemsel çalışmada, ABH insidansı %37 oranında saptanmıştır (3). Hafif ABH %47 (serum kreatinin düzeyinde 1.5 ila 2 kat artış), orta ABH %22 (serum kreatinin düzeyinde 2 kattan fazla ancak 3 kattan az artış) ve şiddetli ABH (serum kreatinin düzeyinde üç kattan fazla artış ve diyaliz ihtiyacı) %31 olarak tespit edilmiştir. Tüm ABH'li hastaların %15'inde diyaliz gereksinimi olurken; diyaliz gereksinimi olanların %97'sinde mekanik ventilasyon ihtiyacı da vardı. ABH'li hasta gurubunda mortalite %35 idi.

Böbrek hasarı hastaların üçte birinde ya hastane yatışında ya da hastane yatışından sonraki ilk 24 saat içinde saptandı. ABH, hastalığın şiddeti ile ilişkiliydi; mekanik ventilasyon ihtiyacı olan kritik hastalarda %90 oranında ABH gelişirken; kritik hastalığı olmayanlarda ABH oranı %22 görüldü.

ABH'nin bağımsız öngörücüleri arasında ileri yaş, siyah ırk, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, mekanik ventilasyon ihtiyacı, yüksek interlökin-6 seviyesi ve vazopresör ihtiyacı yer alır (2,3).

COVID-19 ve ABH, yüksek mortalite ile ilişkilidir (5). Çin'den 6 çalışmanın meta-analizi, COVID-19'daki şiddetli ABH'nin ölüm riskinde yaklaşık 3 kat artışa yol açtığını göstermiştir.

ABD çalışmasında ABH'li hastalarda mortalite oranı %35 saptandı ve ölenlerin %91'i evre 3 ABH idi (3). Böbrek yerine koyma tedavisi alanlarda mortalite %55 görüldü.

Başka bir çalışma (6), COVID-19 ve ABH olanlarda mortalite oranını %33,7 saptarken, ABH olan ve COVID-19 olmayanlarda mortalite oranını %13,4 saptadı. Evre 3 ABH ve COVID-19'a sahip olanlar, COVID-19'u olmayan evre 3 ABH'li olanlara göre 2,6 kat daha yüksek ölüm oranına sahipti.



## RENİN ANJİOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS) VE COVID-19

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-COV-2), hücrelere anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) aracılığı ile girmektedir. ACE2 enzimi akciğer, kalp, intestinal hücrelerde ve bol miktarda böbrekte bulunmaktadır.

Böbrek akciğere kıyasla çok daha fazla ACE2 reseptörüne sahip olduğundan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilk hedeflerinden biri olabilir (7). ACE2 böbrekte özellikle proksimal tübülün apikal membranın fırçamsı kenarında ayrıca daha düşük seviyelerde podositlerde sunulur (8). COVID-19 hastalarının otopsi serisinde tübüler epitelde ve podositlerde virüs partikülleri de gösterilmiştir (9).

ACE2'nin temel fizyolojik görevi vazokonstriktör bir ajan olan anjiyotensin (Ang) II'yi; vazodilatör, antifibrotik ve antiinflamatuvar bir peptid olan anjiyotensin (1-7)'ye dönüştürerek; anjiyotensin sistem aksını ters yönde düzenlemektir (7). Virüs hücreye bağlandıktan sonra hücre yüzeyindeki ACE2 ekspresyonu azalmakta; Ang II / Anjiyotensin (1-7) oranını arttırmaktadır (10). ACE2'nin SARS-COV-2 ile birlikte endositozu ve ADAM17 (bir disintegrin ve metaloproteinaz 17) tarafından ACE2'nin artmış proteolitik yıkımı mevcut ACE2 miktarını daha fazla azaltıp; sonuç olarak zararlı molekül (Ang II) klirensinin azalmasına ve koruyucu molekülün (Ang) yetersiz üretilmesine neden olmaktadır (11).

Ayrıca hastalığın giriş yolu olarak ACE2 reseptörünü kullanması ve kardiyovasküler komorbiditeleri olan yaşlı popülasyonda ağır seyretmesi COVID-19 ve RAAS blokerleri arasındaki nedensel bir ilişkiyi sorgulama ihtiyacı doğurmuştur. RAAS blokeri kullanan hastalarda ACE2 düzeyinde artış ile virüsün hücreye kolayca girebileceği ve hastalığın daha ağır geçirilmesine yol açabileceği hipotezi öne sürülmüştür (12). Ancak farklı ülkelerde yapılan 11 gözlemsel çalışmanın hiç birinde ACEI ve ARB kullanımının COVID-19 geçirilme sıklığını ve şiddetini arttırdığına dair bir kanıt ulaşılamamıştır (13). Bu nedenle hemodinamik dengesizlik, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hiperpotasemi gibi özel bir

durum olmadıkça RAAS blokerlerinin kesilmesine gerek yoktur.

## KLİNİK ÖZELLİKLER VE HİSTOPATOLOJİ

ABH etyolojisinde; hemodinamik değişiklikler, sitokin salınımının ikincil etkileri ve doğrudan virüsün böbrek hücrelerine sitopatik etkileri gibi faktörlerden biri veya birden fazlası yer alabilmektedir.

COVID-19 ABH'li hastaların %46'sında hematuri ve %42'sinde proteinuri saptanmıştır. ACE2 ekspresyonunun ve viral girişin proteinüri üzerindeki etkileri bilinmemektedir; proteinürinin, özellikle podositlerde viral replikasyonla ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir (8).

COVID-19 ile ölen 42 hastadan oluşan otopsi serisinde böbrek histopatolojisi incelenmiştir. (14). Hastaların ortalama yaşı 72'ydi (yaş aralığı 39-97 yaş); yüzde 88'i 60 yaşın üzerindedir. Hipertansiyon (%73), diyabet (%42), koroner arter veya serebrovasküler hastalık (%32), obezite (%31) ve kronik böbrek hastalığı (%29) gibi komorbid hastalıklar yaygındı; sadece iki hastada yandaş hastalık yoktu. Mevcut verileri olan 33 hastanın 31'inde ABH (sıklıkla evre 3) görüldü. Hastaların çoğunda (%62) değişen derecelerde akut tübüler nekroz (ATN) mevcuttu. Serum kreatinin düzeyi yüksekliğine göre hafif düzeydeki akut tübüler hasar sıvı tedavisiyle hemodinaminin korunmasına bağlandı. Siyahi bir hastada kollapsing fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) görüldü. Hastaların çoğunda eşlik eden hastalık (örneğin hipertansif nefroskleroz ve diabetik glomeruloskleroz gibi) sekelleri olmasına rağmen komorbid hastalık şiddeti hafif saptanmıştır.

COVID-19 hastalarının böbreklerinde elektron mikroskopu ile yapılan incelemede, tübüler epitel ve podositlerde belirgin sivri uçlu koronavirüs benzeri parçacık kümeleri görülmüştür (9, 15, 16); ancak viral partiküller olarak yorumlanan bu kümelerin aslında normal bir hücrenin sitoplazmasında bulunabilen fizyolojik yapılar olduğuna (Ör; Klatriin kaplı veziküller, multiveziküler cisimcikler) dair yayınlar da mevcuttur (17). Birçok hücre yapısı görünüm olarak virüsü taklit edebilir. Viral partiküller ve RNA'nın varlığı gösterilmesine rağmen literatür boyunca raporların tutarlı olmaması göz önüne alındığında, SARS-COV-2'nin

rastlantısal olarak bulunup bulunmadığı (masum izleyici), doğrudan böbrek enfeksiyonu yapıp yapmadığı, aslında organlarda viral antijenlerin veya genetik materyalin varlığında bile, sitomegalovirüs enfeksiyonunda olduğu gibi mutlaka doku hasarı gelişmeyeceği düşünüldüğünde (18), COVID-19 ve böbrek tutulumu hakkındaki bilinmezlikleri aydınlatabilecek daha detaylı ileri klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## **SARS-COV-2'YE BAĞLI OLASI BÖBREK HASARI MEKANİZMALARI**

### **Akut Akciğer Hasarı**

Akut akciğer hasarı akut böbrek yetmezliğine yol açabilir; bunun tam tersi de geçerlidir. Hipoksemi nedeniyle azalmış medüller hipoperfüzyon, sepsis nedeniyle inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve hemodinamik dengesizlik olası hasar mekanizmaları olarak kabul edilir. Ayrıca mekanik ventilasyon uygulaması sonrası artan intratorasik basınca bağlı kardiyak debi ile renal kan akımının azalması ve karın içi basıncın artmasına ikincil renal venöz basıncın artışı da glomerüler filtrasyon hızını (GFR) azaltarak ABH gelişimine katkıda bulunur.

### **Hemodinamik Değişiklikler**

Kardiyorenal sendrom ABH'nin başka bir nedenidir. Viral miyokardit ve kardiyomyopati sonrası gelişen sol ventrikül disfonksiyonu böbrek perfüzyonunun azalmasına neden olabilir.

### **Sepsis**

Sepsis artmış ABH ve mortalite ile ilişkilidir. IL-6 gibi artmış inflamatuvar sitokinler, kontrolsüz immun yanıt nedeni ile gelişen mikrovasküler disfonksiyon, artan vasküler geçirgenlik ve doku hasarı ABH gelişimine katkıda bulunabilir (19).

### **Tübüler ve podosit hasarına yol açan sitotoksik etkiler**

COVID-19 hastalarında fırçamsı kenar kaybı ile birlikte diffüz proksimal tübül hasarı, non-izometrik

vakuoler dejenerasyon ve nekroz bildirilmiştir. Ek olarak trombosit veya fibrinoid materyal olmaksızın kapiller lümenini tıkayan eritrosit agregatları saptanmıştır. Elektron mikroskopunda (EM), proksimal tübüler epitelde ve podositlerde koronavirüs benzeri küresel virüs partikülleri görülmüştür (9).

Mevcut bilgiler doğrudan viral tutulum için kesin kanıta dayalı değildir; sepsis ilişkili ABH'de de benzer bulgular izlenebilir. Sepsis ilişkili ABH'li hastaların post-mortem böbrek biyopsisinde glomerüllerde nötrofil ve makrofajlar, tübülointerstisyel alanda ise nötrofiller gösterilmiştir. Yine sepsis ilişkili ABH'de hücre proliferasyonu ve fibrin depolanması da belirgindi (17).

Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve ABH olan yoğun bakım hastalarında akut tübülointerstisyel hasara neden olabilecek birçok komplikasyon düşünüldüğünde, viral enfeksiyon ile tübüler hasar arasındaki nedensel bağlantı sorgulanabilir (20). Otopsi serilerinde ışık mikroskobu ile akut tübüler hasar, sık gözlenen otolizi temsil edebilir.

### **Rabdomiyoliz**

Mevcut raporlar, rabdomiyolizin COVID-19 ABH olan hastaların %7-20'sinde meydana geldiğini göstermektedir (21, 22). Rabdomiyoliz ile COVID-19 arasındaki mekanizma net bilinmemektedir; ancak COVID-19 ile eş zamanlı rabdomiyolizi saptayan klinisyenler SARS-CoV-2'ye bağlı miyozit, ilaçlar, elektrolit bozuklukları, sitokin fırtınası, hipoksi ve tromboembolik olay gibi birçok ayırıcı tanıyı düşünmelidir (23).

### **Koagülopati ve mikroanjyopati**

COVID-19 olan hastalarda, uzamış protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı; artmış D-Dimer ile fibrin yıkım ürünleri ve yaygın damar içi koagülasyona (DIC) bağlı olarak koagülopati saptanabilir (24).

Profilaktik antikoagülan ilaç kullanılan hastalarda bile yüksek oranda tromboembolik olay saptanmıştır (25). (Tablo 2)

**Tablo 2.** COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarının sebepleri

Sebebe	Destekleyici Kanıt
Prerenal	Artmış kan üre nitrojeni / kreatinin oranı > 20, İdrar sodyum <20 mmol / L, Fraksiyonel sodyum atılımı <%1.
Akut intersitisyel nefrit	Döküntü, Eozinofili, İdrar mikroskopunda beyaz kan hücreleri.
Akut tübüler hasar	İdrar sodyum >20 mmol/L, Fraksiyone sodyum atılımı <%1, Granül veya çamurlu- kahverengi döküntülü idrar sedimenti.
Postrenal (obstrüksiyon)	Foley kateter yerleştirilmesiyle düzelen oligüri, İşeme sonrası yüksek rezidüel hacimli mesane taraması, Hidronefrozu gösteren böbrek ultrasonografisi.
Rabdomiyoliz	Yaygın kas ağrısı, artmış serum kreatin kinaz düzeyi ve idrarda miyoglobin, Kan için pozitif idrar dipstick testi; mikroskopide kırmızı kan hücresi yok.
Abdominal kompartman sendromu	Artmış intra-abdominal basınç (>20 mmHg)
Koagülopati	Uzmuş protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı, Artmış D-Dimer; azalmış fibrinojen.
Kardiyorenal Sendrom	Juguler venöz dolgunluk, Ekokardiyografide düşük ejeksiyon fraksiyonu, İdrar sodyum <20 mmol / L.

## AKUT BÖBREK HASTALIĞINI ÖNLEME VE YÖNETİMİ

ABH'de serum kreatinin seviyesi ve idrar çıkışı dâhil olmak üzere Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)] tanımının kullanılması önerilmektedir. ABH'li bir hastanın yönetimindeki ilk hedef sebebi saptamaya yönelik olmalıdır. Geniş çerçevede prerenal, renal ve postrenal sebeplerin tümü düşünülmelidir. ABH'nin gelişme zamanı, öykü ve fizik muayene; tanı ve yönetimde önemlidir. İlaçlar dikkatlice incelenmeli; potansiyel nefrotoksik ajan varsa mümkünse kesilmelidir. İdrar çıkışını doğru bir şekilde ölçmek ve idrar çıkışı olmayan bir hastada olası tıkanıklığı gidermek için bir Foley sonda düşünülebilir.

Kan tetkikleri, idrar analizi, idrar sedimenti ve görüntüleme yöntemleri ABH'nin nedenlerini saptamak için faydalı olabilir.

Tedavi, genel destek tedavisi, hemodinami ve hacim durumunu optimize etme, COVID-19'un farmakolojik yönetimi ve ekstrakorporeal tedaviler olmak üzere dört ana başlık altında incelenebilir.

KDIGO'ya dayalı stratejiler, COVID-19 ABH'nin önlenmesi ve yönetimi için uygun olacaktır. COVID-19'lu kritik hastalarda kardiyovasküler durumun dinamik değerlendirmesine dayalı kişiselleştirilmiş sıvı tedavisi ve etkin hemodinamik yönetim önerilmektedir. Diğer sıvıların kullanımı için spesifik bir endikasyon olmadıkça, ABH riski olan veya ABH olan hastalarda intravasküler hacmin genişletilmesi için başlangıç tedavisi olarak dengeli kristaloidlerin kullanılması önerilir. Nefrotoksik ilaç maruziyetinin mümkün olduğunca sınırlandırılması ve nefrotoksinlerin gerektiğinde dozları azaltılarak dikkatli bir şekilde kullanılması önerilmektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör bloker (ARB) kullanımı ile doğan

endişeler, ACE2 düzeyi artışıyla virüsün hücreye girişi ve hastalık gelişimini kolaylaştırabileceğinin hayvan deneylerinde gösterilmesi üzerine gelişti; ancak ACE inhibitörleri veya ARB kullanımıyla COVID-19 riskinin arttığına dair hiçbir kanıt saptanmamıştır. Hatta bu ilaçların enflamatuvar bir etki yarattığı düşünülen Ang II düzeyini düşürerek olası bir koruyucu etkiye sahip olduğu da düşünülmektedir. ACEİ ve ARB sağaltımının bu hasta grubunda kesim kararı genel klinik izlem dâhilinde, hemodinamik duruma ve böbrek fonksiyon testlerine göre düşünülmelidir.

Bir diğer ABH sebebi nefrotoksik ilaç kullanımıdır ve yüksek ABH riski taşıyan COVID-19 hastaları arasında çoklu nefrotoksik ilaç kullanımı yaygındır; bu nedenle ilaç yönetimi özellikle önemlidir. Bu ilaçların ve alternatiflerinin riskleri ve faydaları yakından ve sık değerlendirilmelidir.

Kontrast ile ilişkili ABH'yi önlemek için mümkün olduğunca kontrast madde kullanılmaması ve mutlak kullanım gerekmesi durumunda nefrotoksik diğer ajanların (ACEİ, ARB, diüretik ve steroid olmayan yangı giderici) kesilmesi ve tek özel müdahale olarak damar içi hacim durumunun en iyi şekilde değerlendirilmesi önerilir.

COVID-19 ABH hastalarında böbrek fonksiyonlarının iyileşmesinin değerlendirilmesi için

taburculuktan sonra, hastanın ciddiyetine ve akut ihtiyaçlarına bağlı olarak hastaların 2-3 aylık bir süre boyunca izlenmesi önerilmektedir.

### COVID-19 FARMAKOLOJİK YÖNETİMİ

COVID-19'un farmakolojik yönetimi; antibakteriyel tedavi, antiviral tedavi ve immünomodülatör ile antiinflamatuvar tedavi olarak ayrılır.

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından hastanede yatan COVID-19 hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere remdesivir ve immün (konvalesan) plazma için acil kullanım izinleri yayınlanmıştır ve remdesivir kapsamı, şiddetinden bağımsız olarak hastanede yatan tüm COVID-19 hastalarını kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Remdesivir kullanımı, iyileşme süresinin kısalmasıyla ilişkilendirilmiştir; ancak genel 14 günlük mortalite oranı, plasebo ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı değildir. COVID-19 ve kritik hastalığı olan 1703 hastada kortikosteroidlerin etkinliğini değerlendiren 7 randomize klinik çalışmadan elde edilen prospektif meta-analizde steroidler ile 28 günlük mortalitede azalma gösterilmiştir (26).

COVID-19'a özgü terapötiklerin ABH'da değişen farmakokinetiği ve renal etkilerinin ilaca başlarken ve idame tedavide dikkate alınması gerekmektedir (Tablo 3).

**Tablo 3.** COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların renal doz şeması

İlaç	Mekanizma	Molekül Ağırlığı	Protein bağlama	Metabolizma ve ilaç-ilaç etkileşimi	Atılım	Form	Normal GFR de Dozaj	Azalmış GFR de Dozaj	RRT de Dozaj	Böbrek üzerine potansiyel etki
<b>Remdesivir</b>	Adenozin analogu; RDP İnhibitörü	602,2 Da	%88	Hücre içi CYP3A4 inhibitörü	Renal atılım	IV	200mg (1.gün) sonrasında 100mg/gün (5-10 gün)	GFR <30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> Önerilmez	Önerilmez	SBECD'nin potansiyel birikimi Hayvan çalışmalarında böbrek hasar kanıtı (FDA)
<b>Favipiravir</b>	Purin analogu; RDP İnhibitörü	157,1 Da	%54	Karaciğer	Başlıca renal atılım (T-705M1s inaktif metabolit)	Oral	2x1.600mg/gün (1.gün ), 2x600mg /gün ( 2-5. gün)	GFR<30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> Önerilmez	Önerilmez	Rapor edilmemiş
<b>Lopinavir / ritonavir</b>	Proteaz inhibitörleri	1349,7 Da	%98-99	Karaciğer Ritonavir: CYP3A4 inhibitör ve substrat	Temelde dışkı %2 idrar	Oral	2x400-100mg /gün	Doz ayarı yok	Doz ayarı yok	ABH vakaları mevcut
<b>Hidroksi-klorokin/ Klorokin</b>	Viral giriş ve endositoz inhibitörü	335,9 Da	%50	Karaciğer-CYP3A4	%50 idrar (%16-21 değişmemiş ilaç olarak)	Oral	HCQ: 2x400-600mg (1.gün) sonrasında 2x200mg (5 güne kadar)	Doz ayarı yok	Klorokin: HD = %50 doz azaltımı; CRRT =tamdoz; Hidroksiklorokin HD ve CRRT dozu bilinmiyor, dikkatli kullanın	Proteinüri ile kendini gösteren Fabry hastalığını taklit eden böbrek lipidozu
<b>Kolşisin</b>	Yağda çözünür alkaloid	399,4 Da	%39	Karaciğer-CYP3A4 ve P-gp1	Esas hepatobilyer %10-20 idrar	Oral	2x0,5mg	GFR<50 ml/min/1,73m <sup>2</sup> %50 doz azaltımı	0.3mg /gün	Rabdomiyoliz
<b>Tocilizumab</b>	Rekombinant IL-6 monoklonal antikor	148 kDa	Mevcut değil	Proteoliz	Renal veya hepatik yollarla değil	IV	8mg/kg (800 mg 'a kadar) 1-2 doz	Doz ayarı yok	Mevcut değil	Rapor edilmemiş

(GFR, glomeruler filtrasyon hızı; HD, hemodiyaliz; IV, intravenöz; RdRp, RNA-bağımlı RNA polimeraz enzim; SBECD, sülfobutileter-β -siklodekstrin; kDa, kiloDalton; P-gp1, P-glikoprotein 1; RRT, renal replasman tedavisi)

## BÖBREK YERİNE KOYMA TEDAVİSİ

### [RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ (RRT)]

Metabolik ve sıvı yükü toplam böbrek kapasitesini aştığında akut RRT düşünülmelidir. RRT ihtiyacını belirlerken kan üre azotu (BUN) veya tek başına kreatinin yerine RRT ile değiştirilebilecek daha geniş klinik bağlam ve koşullar göz önünde bulundurulmalıdır. RRT'nin başlamasını önlemek için intravenöz bikarbonat, potasyum bağlayıcı reçineler ve diüretiklerin akılcıca ve güvenli bir şekilde kullanımı ön planda düşünülüp medikal tedavi başarısızlığı veya klinik kötüleşme durumunda RRT hemen başlatılmalıdır.

Modalite seçimi hasta özelliklerine, yerel uzmanlığa ve personel ve ekipman mevcudiyetine dayanmalıdır. RRT dozu, KDIGO önerilerine dayanmalı; klinik, fizyolojik ve/veya metabolik durumdaki değişikliklere göre ayarlanmalıdır.

Kaogülasyon sistemindeki aktifleşme göz önüne alınarak diyaliz esnasındaki set pıhtılaşmasını önlemek için antikoagülan dozları aktif olarak izlenmeli ve gerekirse doz artışı yapılmalıdır.

COVID-19'un patofizyolojisinde yer alan dolaşımdaki molekülleri (SARS-CoV-2 partikülleri dâhil olmak üzere enflamatuvar molekülleri) çıkarmak için potansiyel olarak vücut dışı (extra-korporeal) kan saflaştırma yöntemleri olarak hemoperfüzyon, terapötik plazmaferez ve yüzey modifiye edilmiş AN69 veya polimetilmetakrilat membranlı sürekli renal replasman tedavisi kullanılabilir. Bu tedavilerin başlama zamanlaması veya kullanım süresine ilişkin sınırlı veri mevcut olup ve bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (27).

### SONUÇ

COVID-19 hastalarında ABH artmış mortalite ile ilişkilidir. COVID-19 ABH'de etyolojinin saptanması ABH tedavisinin yönetimi için faydalı olacaktır. Etiyoloji çok faktörlüdür ve tedavi destekleyicidir. Kritik hastalar için vücut dışı (ekstrakorporeal) tedavi gereksinimi vardır. Büyük ölçekli ileriye dönük klinik araştırmalar, COVID-19'da ABH'nin optimal yönetimine yardımcı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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(5):475–81.
2. Xia P, Wen Y, Duan Y, Su H, Cao W, Xiao M, et al. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2205–21.
3. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):209–18.
4. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Reports.* 2020;5(8):1149–60.
5. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97: 829–38.
6. Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, Abramowitz MK, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2145–57.
7. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653–9.
8. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Covic I, Battle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: Implications for



- albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3067–75.
9. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219–27.
  10. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112–6.
  11. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456–74.
  12. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21.
  13. COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers. Scientific brief. (2020). *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 16(1), 120–121. <https://doi.org/10.15557/PiMR.2020.0023>.
  14. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2158–67.
  15. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int.* 2020;98(5):1296–307.
  16. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with sars-cov-2. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(8):1683–7.
  17. Miller SE, Brealey JK. Visualization of putative coronavirus in kidney. *Kidney Int.* 2020;98:231–2.
  18. Gabrielli L, Bonasoni MP, Lazzarotto T, Lega S, Santini D, Foschini MP, et al. Histological findings in fetuses congenitally infected by cytomegalovirus. *J Clin Virol.* 2009;46 (Suppl. 4):S16-21.
  19. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: Pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:588–95.
  20. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? the Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron.* 2020;144(5):213–21.
  21. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1157–65.
  22. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360.* 2020;1(7):614–22.
  23. Chan KH, Slim J. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(10):2535.
  24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–7.
  25. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743–6.
  26. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(13):1330–41.



27. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nature Rev Nephrol.* 2020;16: 747–64.

# COVID-19 mikrobiyolojik tanı testleri

COVID-19 MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTIC TESTS

 Fatih DİNÇ,  Özgür APPAK,  Arzu SAYINER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

COVID-19 tanısının zamanında ve doğru yapılması, yeni olguları saptamak ve pandeminin dinamiklerini izlemek için gereklidir. COVID-19 tanısında kullanılan yöntemler, nükleik asid saptama testleri ve antijen veya antikor saptamaya yönelik immün testler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Virus RNA'sının gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanması, sağladığı yüksek doğruluk nedeniyle tanıda altın standard olarak kabul edilmektedir. Antijen saptama testleri, üst solunum yollarında replike olan virusa ait proteinleri saptamak için geliştirilmiştir. Daha hızlı ve bulaştırıcılık riski ile ilişkilidirler ancak nükleik asid testlerine göre duyarlılıkları daha düşüktür. Antikor saptama testleri COVID-19 hastalarında veya aşı olanlarda virusa spesifik antikor yanıtının belirlenmesini sağlar ve antijen ile temastan sonra belli bir süre geçmesini gerektirir. Bu derlemede, COVID-19 tanı yöntemleri hakkında güncel bilgi verilmesi ve bu testlerin güçlü yönleri ile sınırlılıklarının tartışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, tanı, RT-PCR, antijen testi, antikor testi


## ABSTRACT

The knowledge of laboratory methods is essential for timely and accurate diagnosis of COVID-19 in order to identify new cases and monitor dynamics of the pandemic. Diagnostic methods of COVID-19 can be categorized into nucleic acid detection and immunoassays for antigen or antibody detection. Detection of viral RNA with real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) is the gold standard method due to its high accuracy. Antigen detection tests are designed to detect viral proteins produced by replicating virus in the upper respiratory system. They are faster, associated with viral transmission risk with but less sensitive than nucleic acid assays. Antibody detection assays allow the detection of virus-specific antibody responses in COVID-19 patients or vaccinated individuals and require a certain time period after exposure to the antigen. In this review we aim to provide the updated information about diagnostic methods of COVID-19 and discuss the strengths and limitations of these assays.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, diagnosis, RT-PCR, antigen assay, antibody assay

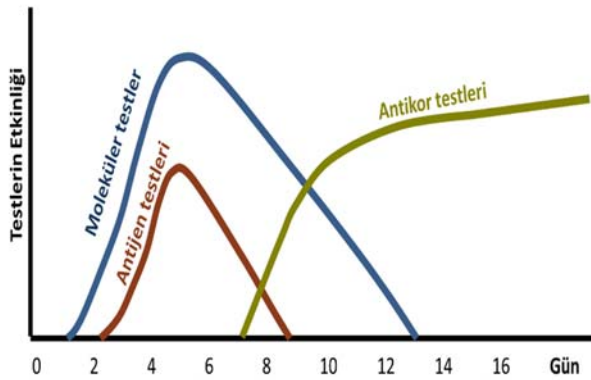
## Fatih DİNÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji AD  
İnciraltı-İzmir, Türkiye  
E-posta: fthdnc@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3246-6978>

Çin'in Hubei Eyaletinin Wuhan şehrinde Aralık 2019'da görülmeye başlanan pnömöni vakalarında etkenin yeni tip bir koronavirüs (2019-nCoV) olduğu, 07.01.2020 tarihinde açıklanmıştır (1). Bu hastalık COVID-19, etken virüs ise SARS-CoV'a yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (2). Olgu sayısı, 22 Şubat 2021 tarihi esas alındığında 112 milyon, olgu fatalite oranı ise %3 olarak bildirilmiştir (3). SARS-CoV-2'nin erken ve doğru tanısı, vaka tanımlama, izolasyon, temaslı izlemi ve pandeminin kontrol altına alınması açısından önemlidir (4).

SARS-CoV-2 zarflı, pozitif polariteli tek sarmallı RNA genomu içeren 60-100 nm çapında bir virüs olup *Coronaviridae* ailesinin bir üyesidir. COVID-19'un mikrobiyolojik tanısında, rutin uygulamada üç temel yöntem ön plana çıkmaktadır. Bunlardan **moleküler testler**, viral nükleik asitin çoğaltılarak saptanmasına dayanır ve akut enfeksiyon için altın standart tanı yöntemidir. **Antijen testleri**, moleküler testlerin yapılamadığı durumlarda, virüs miktarının dolayısı ile virüs antijenlerinin yüksek miktarda bulunduğu enfeksiyonun erken döneminde tanıya yardımcı olarak kullanılabilir (4). **Antikor testleri** ise enfeksiyonun daha geç dönemlerinde, karşılaşma ve/veya bağışık yanıt göstergesi olarak tanıya katkı sağlayan yöntemlerdir (5). Şekil 1'de COVID-19'un mikrobiyolojik tanısında temel yöntemler ve etkin kullanılabileceği dönemler görülmektedir.



Şekil 1. COVID-19'un mikrobiyolojik tanısında temel yöntemler ve etkin kullanılabileceği dönemler.

## NÜKLEİK ASİT TESTLERİ

SARS-CoV-2 RNA'sı yaklaşık 30 kb uzunluğundadır. Virus RNA'sını saptamada en sık kullanılan yöntem, **gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)**'dur. Bu yöntemde hedef gen bölgesi/leri çoğaltılmakta ve bu işlem çeşitli floresan boyalar kullanılarak eş zamanlı olarak izlenebilmektedir. Amplifikasyon ve analiz kapalı olarak gerçekleşmesi sayesinde kontaminasyon riski en aza indirilmiştir. İlk SARS-CoV-2 genomunun, aslında influenza verilerini paylaşmak amacıyla kurulmuş bir küresel girişim olan GISAID ("Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data") platformunda 10.01.2020'de yayınlanmasıyla hızla nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) geliştirilmiştir (6, 7). Ticari olarak yaklaşık 400 kadar RT-PCR esaslı COVID-19 test kiti bildirilmiş ve bunların yaklaşık 70 tanesi Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gıda ve ilaç idaresi (US - FDA) tarafından onaylanmıştır (8). Testler, solunum yolu örneklerinde (nazofarengeal ve/veya orafarengeal sürüntü, alt solunum yolu örnekleri) SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak üzere valide edilmişlerdir. Bu testlerde hedef olarak nükleokapsid (N), zarf (E), spike (S), RNA'ya bağımlı RNA polimeraz ve açık okuma çerçevesi 1ab (ORF1ab) gibi farklı gen bölgelerinin biri veya birden fazlası kullanılmaktadır (9). Farklı viral gen bölgeleri, farklı özgüllük ve duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir. E genini hedefleyen testlerde duyarlılığın, RdRp'da hedefleyen testlerde özgüllüğün daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10).

SARS-CoV-2 tanısı için RT-PCR testleri altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak kullanılan yöntemden bağımsız olarak RT-PCR testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %100 değildir. Numune alma ve taşıma, RNA ekstraksiyonu, RT-PCR yöntemi ve kişideki virüs dinamikleri gibi nedenlerle yalancı negatiflikler söz konusu olabilmektedir. Bu testlerde duyarlılığın %70, özgüllüğün %95 olduğu tahmin edilmektedir, ancak karşılaştırmada kullanılacak daha ideal bir test bulunmamaktadır (11-13).

Tipik bir izlenebilir/gerçek zamanlı RT-PCR yönteminde üç ana basamak bulunmaktadır:

a. **Ekstraksiyon:** Örnekten viral RNA izolasyonu yapılır.

b. **Komplementer DNA (cDNA) eldesi ve amplifikasyon:** PCR bir DNA amplifikasyon yöntemi olduğu için öncelikle viral RNA'nın ters transkripsiyon (RT) yöntemi ile cDNA'ya dönüştürülmesi ve daha sonra çoğaltılması gereklidir. Amplifikasyon için DNA polimeraz enzimi ve tampon solüsyonu, dört farklı deoksिनükleozit trifosfat (dNTP), hedef gen parçasına özgü iki adet primer, floresan boya ile işaretli prob, ve örnekten elde edilen cDNA içeren bir karışım kullanılır. Gerçek zamanlı PCR cihazlarında uygun ısı protokolü ile amplifikasyon ve bu sırada sinyal toplanması ile reaksiyonun izlenmesi gerçekleştirilir.

c. **Sonuçların değerlendirilmesi:** Kontrol ve örneklerden elde edilen floresan ölçümler değerlendirilir. Ölçümün eşik değeri aştığı PCR döngü sayısı "cycle threshold" (Ct) belirlenir (14). Genel olarak Ct değeri <40 ise sonuç pozitif olarak kabul edilmektedir. COVID-19 için ticari olarak mevcut gerçek zamanlı RT-PCR testleri, tek veya iki basamaklıdır. Tek basamaklı RT-PCR kitlerinde, RT ve PCR adımları uygun enzimlerin kullanılması ile tek bir tüp içinde gerçekleştirilirken, iki basamaklı testlerde RT ve PCR, farklı enzimlerin kullanıldığı tüplerde ayrı ayrı gerçekleştirilmektedir. Tek basamaklı RT-PCR testleri, daha kısa sürede ve daha az işlem ile gerçekleştirildiği için tercih edilmektedir. Çapraz kontaminasyon ve insan hatası riski daha azdır (7). Öte yandan, iki basamaklı RT-PCR testleri genellikle daha yüksek duyarlılık sağlamaktadırlar (15).

Rehberler, RT-PCR testlerinin:

- COVID-19 şüpheli semptomatik tüm bireylerde,
- COVID-19 vakasıyla bilinen veya şüpheli teması olan asemptomatik bireylerde,
- Sonucun, izolasyon, kişisel koruyucu ekipman kullanımı, ameliyat ve/veya immünsüpresif tedavi için uygunluk açısından bilgi verebileceği asemptomatik kişilerde kullanılmasını önermektedir. Ayrıca orta veya yüksek klinik şüphesi olan semptomatik olgularda sonucun negatif gelmesi durumunda testin tekrarlanması önerilmektedir (16).

Ülkemizde T.C Sağlık Bakanlığı tarafından, 10.12.2020 tarihi itibari ile kamu ve özel olmak üzere toplam 455 laboratuvar, COVID-19 tanısı için yetkilendirilmiştir. Bu laboratuvarlar çeşitli ticari kitler ile SARS CoV-2 RNA'sını RT-PCR ile saptamaktadırlar. Halen Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilen kitlerde çift viral gen bölgesi (RbRp ve N geni), internal kontrol olarak da insan ribonükleaz P (RNase P) geni kullanılmaktadır.

COVID-19 tanısında kullanılan bir diğer nükleik asit saptama yöntemi, **döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP)**'dir. Bu yöntemde hedef genom üzerindeki farklı dizilere bağlanan 4 ila 6 farklı primer ve DNA polimeraz enzimi kullanılmaktadır. Aynı reaksiyonda farklı primerler ile aynı anda 6 farklı bölgede gerçekleşen amplifikasyon özelliğinden dolayı yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlanmaktadır (17). LAMP yöntemi hızlı olmasının yanı sıra pahalı reaktifler ve termal döngü cihazı gibi özel laboratuvar aletleri gerektirmez. Bu nedenle koronavirüs tanısı için maliyet, RT-PCR yöntemine göre daha düşüktür. LAMP reaksiyonlarında, amplifiye edilmiş DNA, pH'a duyarlı boyada renk değişikliği veya üretilen floresan ile gösterilmektedir. Bir saatten kısa bir sürede tek bir sıcaklıkta reaksiyon gelişmektedir. Ancak kullanılan çok sayıda primer nedeniyle reaksiyon koşullarının optimize edilmesi güçtür (18). US-FDA tarafından acil kullanım izni verilmiş olan iAMP COVID-19 Detection Kit (Atila BioSystems, Mountain View, CA) bir LAMP testidir. Duyarlılığı %100, saptama sınırı (LOD) yaklaşık 4 kopya/ml olarak bildirilmiş olup 1 saat içinde sonuç alınmaktadır (19).

Yeni geliştirilmiş bir diğer nükleik asit saptama yöntemi **CRIPSR** esastır. Düzenli aralıklarla bölünmüş kısa palindromik tekrar kümeleri [Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRIPSR)] ile ilişkili Cas proteinleri, fajlar gibi yabancı genetik unsurlara karşı arkelere ve bakterilerde bulunan adaptif bağışıklık sisteminin parçalarıdır. Bu mekanizma genom düzenleme aracı olarak genetik hastalıklar ve kanser tedavilerinde, ayrıca viral hastalıkların tanısında kullanılabilir. Farklı özelliklere sahip birkaç Cas proteini türü vardır. Bunlar arasında Cas9 gen düzenleme, Cas12a ve Cas13a hastalıkların tanısında kullanılmaktadır. Cas12a DNA'ya özgü iken Cas13a RNA ile çalışmakta ve SARS-CoV-2'nin

saptanmasında da kullanılmaktadır. Sherlock™ CRISPR SARS-CoV-2 kiti, US-FDA tarafından acil kullanım için onaylanmış ilk CRISPR tabanlı testtir. SARS-CoV-2'nin S ve Orf1ab gen bölgelerini spesifik olarak tanıyan klavuz RNA (sgRNA) ile birlikte Cas13a enzimini içermektedir. Örneklerde viral RNA mevcutsa, Cas13a sgRNA üzerinden viral RNA'ya bağlanmakta ve RNAaz aktivitesiyle kesim yapmaktadır. Floresanla işaretli raportörün serbest kalmasıyla birlikte ölçülebilir floresan sinyaller üretilmektedir. Özgüllük %100 ve analitik saptama sınırı (LOD) 6,75 kopya/ml olarak bildirilmiştir. Bir saat içinde kantitatif SARS-CoV-2 RNA saptaması gerçekleştirilebilmektedir (20, 21).

### DİZİ ANALİZİ

SARS-CoV-2 viral genomu hakkında en doğru bilgi dizi analizi ile elde edilir. Dizi analizi, izolatlar arası ilişkinin incelenmesi, filogenetik analizlerin yapılabilmesi, virüs bulaşma dinamiklerinin değerlendirilmesi ve genomdaki değişikliklerin saptanabilmesi için gereklidir. İlk dizilerin Ocak 2020'de yayınlanmasıyla beraber **klasik (Sanger yöntemi) ve yeni nesil dizileme** sistemleri, halk sağlığı yönetimi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Dizileme sayesinde alınan önlemlerinin virüs popülasyonu üzerindeki etkisini incelemek, mutasyonların tanı testlerine etkilerini değerlendirmek, re-enfeksiyonları saptamak, hayvan popülasyonları içinde ortaya çıkan soyları izlemek, mutasyonların aşından kaçış riskini değerlendirmek mümkün olmaktadır (22).

Şu ana kadar 140'dan fazla ülkede, 360.000'den fazla SARS-CoV-2 genomu dizilenerek GISAID sitesine eklenmiştir. Veri tabanındaki SARS-CoV-2 genomlarının %45'nin Birleşik Krallık ve %7'sinin Danimarka tarafından girilmiş olması dikkat çekicidir. Genomik sürveyansın etkili olabilmesi için, dizi analizi çalışmalarının yaygınlaştırılması, standartlaştırılması ve ulusal pandemi önleme programlarına yerleştirilmesi gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) tarafından SARS-CoV-2 dizi analizi rehberleri yayınlanmıştır (22, 23).

### ANTİJEN TESTLERİ

Antijen testlerinde temel olarak SARS-CoV-2'nin iki antijeni hedef alınır. Bunlar spike (S) ve nükleokapsid (N) proteinleridir.

**S proteinler**, virüsün konak hücre reseptörüne tutunmasında rol oynayan antijenlerdir. S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşur. S1 alt birimi konak hücrenin ACE2 reseptörüne tutunurken, S2 alt birimi füzyonu gerçekleştirir. S1'de bulunan reseptör bağlama bölgesi (Receptor Binding Domain - RBD) virüsün nötralizasyonu için esas hedef bölgesi olması nedeniyle ayrı bir önem taşımaktadır.

**N proteinler**, viral genomu (RNA'yı) çevreler. En bol eksprese edilen viral proteinler oldukları için antijen testlerinde en sık hedef alınan komponenttir.

**Antijen testlerinin duyarlılıkları** hedef çoğaltma basamağı bulunmadığı için, NAAT yöntemlerine göre daha düşüktür. Virüs miktarının yüksek olduğu erken semptomatik dönemde kullanılmaları ile yeterli duyarlılık sağlanabilmektedir. Bu nedenle antijen testlerinin **semptom başlangıcından sonraki 5-7 günlük dönemde** çalışılması önerilmektedir (4). A.B.D. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) yayınladığı raporda SARS CoV-2 antijen testlerini **orta duyarlı, yüksek özgüllükte** testler olarak değerlendirmiştir (24).

Farklı mekanizmaları kullanan antijen testleri bulunmaktadır. En yaygın kullanılan yöntem **lateral flow** (yanal akım) testleridir. Bu testler hızlı test, kart test, immuno kromotografik test olarak da adlandırılabilir.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration - FDA) bugüne dek 14 adet COVID-19 antijen testi için acil kullanım izni (Emergency use authorization- EUA) vermiştir (25). Tablo 1'de 20 Şubat 2021 tarihi esas alındığında acil kullanım izni verilmiş antijen testleri yer almaktadır.

**Tablo 1.** U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından acil kullanım izni (EUA) verilen COVID-19 antijen testleri (25).

Test	Üretici Firma	Yöntem*
Clip COVID Rapid Antigen Test	Luminostics, Inc.	Lateral flow
Ellume COVID-19 Home Test	Ellume Limited	Lateral flow
Status COVID-19/Flu	Princeton BioMeditech Corp.	Lateral flow
CareStart Covid19 Antigen test	Access Bio, Inc.	Lateral flow
QuickVue SARS Antigen Test	Quidel Corp.	Lateral flow
Sofia SARS Antigen FIA	Quidel Corp.	Lateral flow
Sofia 2 Flu + SARS Antigen FIA	Quidel Corp.	Lateral flow
BinaxNOW Covid Ag Card	Abbott Diagn.	Lateral flow
BinaxNOW COVID-19 Ag Card Home Test	Abbott Diagn.	Lateral flow
VITROS SARS-CoV-2 Antigen Reagent Pack	Ortho Clinical Diagn.	CLIA
Simoa SARS-CoV-2 N Protein Antigen Test	Quanterix Corp.	PMBIA
Sampinute Covid19 Antigen MIA	Celtrion USA. Inc.	MESIA
LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test	LumiraDx UK Ltd.	MIFA
BD Veritor System for Rapi Detection of SARS-CoV-2	Beckton Dickinson	CDIA

CLIA: Kemiluminesan immunassay; PMBIA: Paramagnetik mikro boncuk tabanlı immunassay; MESIA: Manyetik kuvvet destekli elektrokimyasal sandviç immunassay; MIFA: Mikro akışkan immünofloresan testi; CDIA: Kromatografik dijital immunassay

FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) platformu DSÖ ile işbirliği içinde düşük ve orta gelirli ülkelere destek olmak için kurulmuş küresel bir oluşumdur. Bu kuruluş bazı antijen testlerinin

performansını, altın standart yöntem olan RT-PCR ile karşılaştırmıştır (26). Tablo 2'de değerlendirmesi biten antijen testlerine ait sonuçlar özetlenmiştir.



Tablo 2. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) tarafından değerlendirilen antijen testlerinin performansları (26).

Test	Firma	Yöntem	Duyarlılık *	Özgüllük *
Panbio COVID-19 Ag Test Nasopharyngeal	Abbott Rapid Diagn.	Lateral flow	% 85,5 - 86,8	% 99,9 - 100
NowCheck COVID-19 Ag Test Nasopharyngeal	Bionote Inc.	Lateral flow	% 89,2	% 97,3
COVID-19 Ag Respi Strip	Coris BioConcept.	Lateral flow	% 50	% 95,8
SARS CoV 2 Antigen Rapid Test Kit	Joysbio (Tianjin) Biotech.	Lateral flow	% 70,5	% 99,1
Biocredit COVID-19 Ag	RapiGen Inc.	Lateral flow	% 52 - 74,4	% 98,9 - 100
Standard F COVID-19 Ag FIA	SD Biosensor Inc.	Floresan immünassay	% 69,2 - 77,5	% 96,9 - 97,9
Standard Q COVID-19 Ag Test Nasopharyngeal	SD Biosensor Inc.	Lateral flow	% 76,6 - 89	% 97,6 - 99,3
Standard Q COVID-19 Ag Test Nasal	SD Biosensor Inc.	Lateral flow	% 80,5	% 99,3
Bioeasy 2019-nCoV Ag Fluorescence Rapid Test Kit	Shenzhen Bioeasy Biotech.	Floresan immünassay	% 66,7	% 93,1

\* Değerler %95 güven aralığı içerisinde

\* İki den fazla çalışma yapıldığında ölçülen en yüksek ve en düşük değerler tabloya yazılmıştır.

ECDC tarafından CE (Conformité Européenne) belgeli ticari antijen testlerinin RT-PCR yöntemine göre performansını değerlendiren bir meta analiz yayınlamıştır (27). Tablo 3'de bu meta analiz özetlenmiştir. Burada

testlerin duyarlılıklarının değişken olduğu, özgüllüklerin ise genelde yüksek olduğu gözlenmektedir.

**Tablo 3.** European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) tarafından yayınlanan antijen testleri meta analizi (27).

Üretici Firma	Antijen testi	Test edilen ülke	Popülasyon	Duyarlılık	Özgüllük
RapiGEN Inc	RapiGen Biocredit	Şili	Semptomatik (n: 111)	% 62,0	% 100
		Brezilya	Semptomatik (n: 476)	% 74,4	% 98,9
Shenzhen Bioeasy	Bioeasy 2019-nCoV Ag Fluorescence	Almanya ve Birleşik Krallık	Semptomatik (n: 727)	% 66,7	% 93,1
		Şili	Semptomatik (n: 127)	% 93,9	% 100
		Şili	Semptomatik (n: 111)	% 85,0	% 100
Coris Bioconcept	Coris COVID-19 Ag Respi-Strip	Belçika	Semptomatik (n: 328)	% 57,6	% 99,5
		Fransa	(n: 138)	% 50	% 100
		Belçika	(n: 56)	% 30	% 100
		Fransa	Semptomatik (n: 45)	% 29,0	% 100
		Belçika	(n:148)	% 30,2	% 100
		Almanya ve Birleşik Krallık	Semptomatik (n: 425)	% 50	% 95,8
Fujirebio	Lumipulse	Japonya	(n: 313)	% 55,2	% 99,6
Becton, Dickinson	BD Veritor™ System	ABD	Semptomatik (n: 251)	% 76,3	% 99,5
		Hollanda	Semptomatik (n: 352)	% 80,7	% 100
Abbott Rapid Diagnostics	Abbott Panbio™	Spain	Semptomatik (n: 412)	% 79,6	% 100
		Hollanda	Semptomatik (n: 1367)	% 72,6	% 100
		Aruba	Semptomatik (n: 208)	% 81,0	% 100
		Şili	(n: 240)	% 73,3	% 100
SD Biosensor	SD Biosensor Standard F	Brezilya	(n: 450)	% 77,5	% 80,2
SD Biosensor	SD Biosensor Standard Q	Almanya ve Birleşik Krallık	Semptomatik (n: 2417)	% 76,6	% 99,3
		İtalya	(n: 230)	% 70,6	% 100
		İtalya	(n: 359)	% 47,1	% 98,4
		Hollanda	Semptomatik (n: 521)	% 87,14	% 100
		Hollanda	Semptomatik (n: 798)	% 83,6	% 99,5
		Hollanda	(n: 977)	% 84,0	% 99,5
		Hollanda	Semptomatik (n: 628)	% 78,0	% 99,6

Kullanılacak antijen testleri için DSÖ, duyarlılığın  $\geq$  %80, özgüllüğün  $\geq$  %97 olmasını, ECDC ise duyarlılığın  $\geq$  %90, özgüllüğün  $\geq$  % 97 olmasını önermektedir (4, 28).

Antijen testlerinin, özellikle “lateral flow” esaslı testlerin maliyet, hız ve kullanım kolaylığı açısından **avantajları** bulunmaktadır. Özgüllükleri yüksek olsa da

duyarlılıklarının yeterince iyi olmaması en belirgin **dezavantajlarıdır** (Tablo 4).

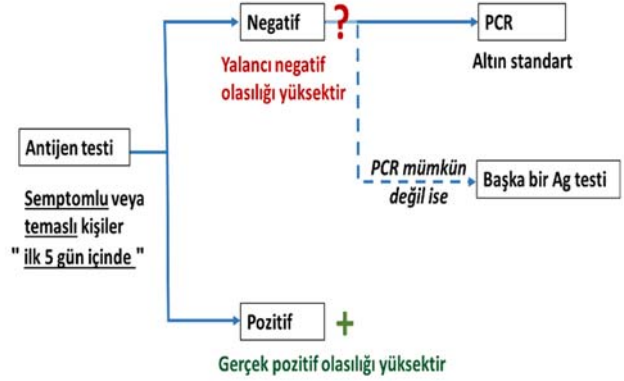
Tablo 4. SARS-CoV-2 antijen testlerinin avantajları ve dezavantajları.

AVANTAJ	DEZAVANTAJ
<ul style="list-style-type: none"> <li>Düşük maliyetlidir.</li> <li>Hızlı sonuç verir (10-30 dk)</li> <li>Kullanımı kolaydır.</li> <li>Ek bir cihaza veya gelişmiş laboratuvara ihtiyaç yoktur.</li> <li>Özgüllükleri genelde yüksektir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duyarlılıkları genelde düşüktür.</li> <li>Duyarlılık, teste göre değişkenlik göstermektedir.</li> <li>Örneğin uygun alınıp alınmadığı kontrol edilemez.</li> </ul>

SARS-CoV-2 tanısında altın standart olan moleküler testlerin yapılamadığı durumlarda antijen testleri **taniya yardımcı** olarak kullanılabilir (4, 29). Rehberlerde antijen testlerinin kullanımına ilişkin çeşitli öneriler yayınlanmıştır. Bunlara göre semptomatik hastaların tanısı ve taranması amacıyla antijen testleri kullanılabilir (4, 5). Özellikle prevalansın yüksek olduğu veya yüksek riske sahip popülasyonlarda tarama amacı ile de kullanılabilir (4, 5, 29). Öte yandan enfeksiyon prevalansının düşük olduğu popülasyonlarda, örneğin havalimanı, gümrük giriş noktalarında tarama amacıyla antijen testlerinin kullanımı önerilmemektedir (4, 29). Asemptomatik kan donörlerinin ve elektif cerrahi öncesi hastaların taranması amacıyla da antijen testleri kullanımı önerilmemektedir (29).

ECDC, pozitif antijen testi sonucunun, semptomatik ve/veya net bir temas öyküsü olan ve/veya radyolojik incelemede tipik bulguları olan kişilerde "laboratuvar onaylı vaka" olarak değerlendirilebileceğini belirtmiştir (4).

Antijen testleri yorumlanırken **pozitif sonuçlar**, yüksek olasılıkla enfeksiyon kanıtı olarak kabul edilebilir. **Negatif sonuçlar** ise klinik şüphe durumunda mümkünse bir moleküler test veya bir başka antijen testi ile doğrulanmalıdır. Şekil 2'de rehberlerin önerileri dikkate alınarak hazırlanmış basitleştirilmiş antijen testleri kullanım algoritması görülmektedir.



Şekil 2. Basitleştirilmiş antijen testleri kullanımı algoritması.

## ANTİKOR TESTLERİ

SARS-CoV-2 antikorları, genel olarak semptomların başlangıcından bir-iki hafta sonra saptanabilir hale gelmekte ve üç-dört hafta sonra maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Öte yandan hastaların hepsinde antikorlar oluşmamaktadır. İzlanda'da yapılan bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu sonrası iyileşmiş olguların yaklaşık %10'unda antikor gelişmediği saptanmıştır (30).

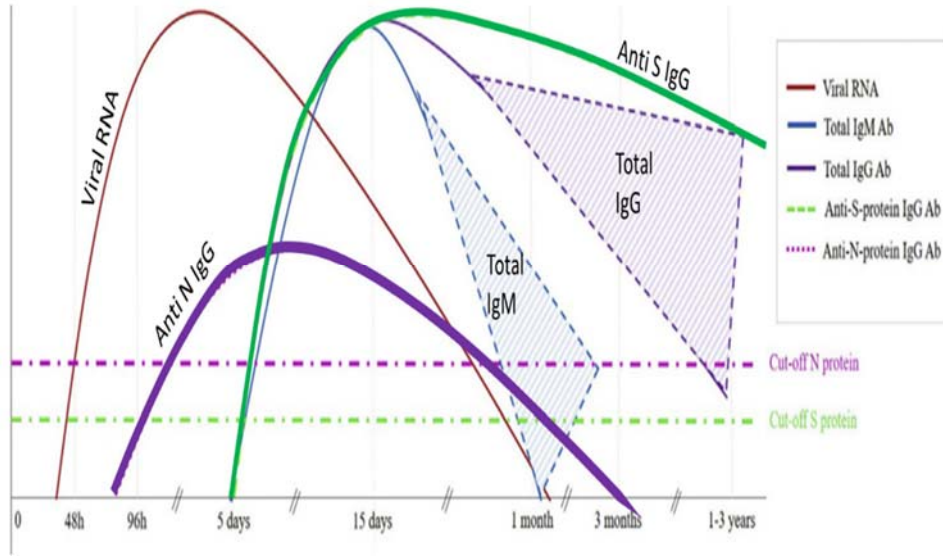
Antikor yanıtı birçok faktörden etkilenebilmektedir. Hafif semptomlu olgularda daha düşük antikor seviyeleri oluşurken, ciddi olgularda yüksek antikor düzeyleri tespit edilmiştir (31, 32)

COVID-19'da diğer enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi IgM, IgG ve IgA izotiplerinde antikorlar oluşmaktadır. Öte yandan alışılagelenin aksine IgM ve IgG antikorları hemen hemen aynı anda yükselmeye başlamaktadır (33).

**IgM** izotipindeki antikorları saptamanın ek bir avantaj sağlamadığı, **IgG** veya **total antikor** testlerinin daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmektedir (33, 34). Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (Infectious Diseases Society of America - IDSA) yüksek klinik şüphe varlığında ve NAAT testlerinde tekrarlayan negatiflik olan semptomatik hastalarda COVID-19 enfeksiyonu kanıtı sağlamak için **IgG antikoru** kullanılmasını önermektedir (33).

Bilindiği gibi **IgA** tipi antikorlar mukozal dokularda ve serumda bulunur. Mukozal örneklerin standardizasyonu zor olabilmektedir. COVID-19'da serumdaki IgA dinamikleri de yeterince bilinmemektedir. Bu nedenlerle bazı rehberler IgA'nın COVID-19 tanısında kullanımını önermemektedir (33).

SARS-CoV-2 antikorlar yanıtında, hedef alınan antijene göre de değişiklikler söz konusudur. **N** proteinine karşı oluşan antikorlar daha erken yükselip, daha erken kaybolurken; **S** proteinine karşı antikorlar daha geç yükselip, daha geç kaybolmaktadır (6). Şekil 3'de antikor izotiplerinin zamana bağlı değişimi gösterilmektedir.



Şekil 3. SARS-CoV-2 antikor izotiplerinin zamana bağlı değişimi \* \*Caruana ve arkadaşlarının yayınından uyarlanmıştır (6).

N proteinleri koronavirüs ailesi içinde daha iyi korunmuş oldukları için diğer koronavirüsler ile çapraz reaksiyon riski taşımaktadırlar. Yapılan aminoasit benzerliği çalışmaları bu endişenin SARS-CoV-1 ve MERS-

CoV için kısmen doğru olabileceğini, ancak mevsimsel koronavirüsler için riskin az olduğunu göstermektedir (35). Tablo 5'de SARS-CoV-2'nin diğer koronavirüsler ile aminoasit benzerlikleri görülmektedir.

Tablo 5. SARS-CoV-2'nin diğer koronavirüsler ile aminoasit benzerlikleri\*

	N proteini	S proteini
SARS-CoV-1	% 90	% 77
MERS-CoV	% 49	% 33
HCoV-OC43	% 34	% 33
HCoV-HKU1	% 34	% 32
HCoV-229E	% 28	% 30
HCoV-NL63	% 29	% 28

\* Nisreen M.A. Okba ve arkadaşlarının yayınından alıntılanmıştır (35).

N antijenine karşı oluşan antikorların daha duyarlı, S antijenine karşı oluşan antikorların ise daha özgül olduğu belirtilmekte, bu nedenle her iki proteinine karşı oluşan antikorları saptayan testlerin kullanılması önerilmektedir (36). Öte yandan aşuya bağlı antikor yanıtını izlemede S proteini önem kazanmaktadır.

Antikor saptamada kullanılacak çok sayıdaki yöntem arasında ikisi öne çıkmaktadır. Bunlardan “**lateral flow**” testler, hızlı ve kolay uygulanır olmaları ile avantajlı gibi görünse de duyarlılıkları daha düşüktür. **İmmunassay**

**testlerin** (ELISA, CLIA vb) hem duyarlılık hem de özgüllükleri yüksek olduğu için tercih edilmektedirler.

FDA, bazı ticari antikor testlerini değerlendirerek acil kullanım izni (EUA) vermiştir (37). Tablo 6 ve 7’de FDA tarafından acil kullanım izni verilmiş bazı antikor testlerinin hedeflediği antijenler, saptadığı antikor izotipleri ve test performanslarına ait bilgiler yer almaktadır. Bu tablolarda birçok testin IDSA’nın önerdiği %99,5 özgüllük düzeyine ulaştığı görülmektedir (33).

**Tablo 6.** U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından acil kullanım onayı (EUA) verilmiş SARS-CoV-2 antikorlarını saptayan “lateral flow” esaslı testlerden bazıları (37).

Üretici Firma	Test Adı	Hedef*	İzotip	Duyarlılık	Özgüllük
Access Bio	CareStart COVID-19 IgM/IgG	S ve N	IgM ve IgG	% 98,4	% 98,9
ACON Laboratories, Inc.	Acon SARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test	S ve N	IgM ve IgG	% 100	% 96,2
Beijing Wantai Biol. P.E.	Wantai SARS-CoV-2 Ab RT	S	Pan Ig	% 100	% 98,8
Biocan Diagnostics	Tell Me Fast Novel Cor.virus	S ve N	IgM ve IgG	% 93,3	% 96,2
Biohit Healthcare (Hefei)	Biohit SARS-CoV-2	N	IgM ve IgG	% 96,7	% 95,0
Cellex	qSARS-CoV-2	S ve N	Pan Ig	% 93,8	% 96,0
Hangzhou Biotest Biotech	RightSign COVID-19	S	IgM ve IgG	% 100	% 100
Hangzhou Laihe Biotech	Lyher Novel Coronavirus	S	IgM ve IgG	% 100	% 98,8

\* Hedef antijenler: S: Spike antijen, N: Nükleokapsid antijen.

**Tablo 7.** U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından acil kullanım onayı (EUA) verilmiş antikor tespit eden immunassay testlerinden bazıları (37).

Üretici Firma	Test Adı	Yöntem*	Hedef**	İzotip	Duyarlılık	Özgüllük
Abbott	Alinity i SARS-CoV-2 IgG	CMIA	N	IgG	% 100	% 99,0
	Architect SARS-CoV-2 IgG	CMIA	N	IgG	% 100	% 99,6
	AdviseDx (Architect) SARS-CoV-2 IgM	CMIA	S	IgM	% 95,0	% 99,6
	AdviseDx (Alinity i) SARS-CoV-2 IgM	CMIA	S	IgM	% 95,0	% 99,6
Beckman Coulter	Access SARS-CoV-2 IgG	CLIA	S	IgG	% 96,8	% 99,6
	Access SARS-CoV-2 IgM	CLIA	S	IgM	% 96,7	% 99,9
BioMérieux	Vidas SARS-CoV-2 IgM	ELFA	S	IgM	% 100	% 99,4
	Vidas SARS-CoV-2 IgG	ELFA	S	IgG	% 100	% 99,9
Bio-Rad	Platelia SARS-CoV-2 Total Ab	ELISA	N	Pan Ig	% 98,0	% 99,3
DiaSorin	Liaison SARS-CoV-2 S1/S2 IgG	CMIA	S	IgG	% 97,6	% 99,3
	Liaison SARS-CoV-2 IgM	CLIA	S	IgM	% 91,8	% 99,3
Euroimmun	SARS-COV-2 ELISA (IgG)	ELISA	S	IgG	% 90,0	% 100
Ortho-Clin. Diagn.	Vitros SARS-CoV-2 IgG	CLIA	S	IgG	% 90,0	% 100
	Vitros SARS-CoV-2 Total	CLIA	S	Pan-Ig	% 100	% 100
Roche Diagn.	Elecsys Anti-SARS-CoV-2	ECLIA	N	Pan-Ig	% 100	% 99,8
	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	ECLIA	S	Pan-Ig	% 96,6	% 100
Siemens Healthcare Diagn.	Dimension Vista Total (Cov2T)	ELISA	S	Pan-Ig	% 100	% 99,8
	Advia Centaur Total (Cov2T)	CMIA	S	Pan-Ig	% 100	% 99,8
	Atellica IM Total (Cov2T)	CMIA	S	Pan-Ig	% 100	% 99,8
	Dimension EXL Total (Cov2T)	ELISA	S	Pan-Ig	% 100	% 99,9
	Advia Centaur IgG (Cov2G)	CLIA	S	IgG	% 100	% 99,9
	Atellica IM IgG (Cov2G)	CLIA	S	IgG	% 100	% 99,9
Thermo Fisher	OmniPATH Total Ab ELISA Test	ELISA	S	Pan-Ig	% 96,7	% 97,5
ZEUS Sci.	Zeus ELISA IgG Test	ELISA	S ve N	IgG	% 93,3	% 100

\* İmmunassay yöntemler:

CLIA: Kemiluminesan immunassay, CMIA: Kemiluminesan mikro partikül immunassay, ECLIA : Elektro kemiluminesan immunassay, ELFA: Enzim bağlı floresans assay, ELISA: Enzim bağlı immuno sorbent assay, FMIA: Floresan mikro küre immunoassay

\*\* Hedef Antijenler

S: Spike antijen, N: Nükleokapsid antijen

**Serolojik testler tek başlarına akut COVID-19 tanısı için kullanılamazlar.** Yüksek klinik şüpheye rağmen NAAT ile tekrarlayan negatif sonuç alınan hastalarda veya akut dönemi geçirerek geç başvuran kişilerde (9-14 gün sonra) tanıyı desteklemek amacıyla antikor testleri kullanılabilir (5, 33). Antikor testlerinin en önemli kullanım

alanı **surveyans çalışmaları** ve salgın izlemidir (33, 34). Ayrıca **konvelesan plazma bağışçılarını belirlemede** serolojik testler kullanılmaktadır (5). Pediatrik yaş grubunda COVID-19'un geç dönem komplikasyonu olduğu düşünülen **MIS-C** (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) tanısında serolojik testler önemli



yer tutmaktadır (5,33). MIS-C'de PCR pozitifliği % 30-50 civarında iken, IgG antikor pozitifliğinin % 80'den fazla olduğu belirtilmektedir (33). **Enfeksiyondan** korunmayı sağlayacak bağışıklığı göstermek için ise nötralizan antikorların belirlenmesi gereklidir (5, 33).

**Pozitif antikor sonucu**, en az 1-2 hafta önceki virüs ile karşılaşmayı gösterir. Ancak değerlendirme yaparken yalancı pozitiflik olasılığı da hatırlanmalıdır. Özellikle IgM testlerinde diğer koronavirüsler ile çapraz reaksiyonlar, diğer virüs enfeksiyonları ve otoimmün hastalıklar gibi nedenlerle yalancı pozitiflikler gelişebilmektedir.

**Negatif antikor sonucu**, SARS-CoV-2 ile karşılaşmadığını kesin olarak göstermez. Tanısı PCR ile doğrulanmış hastaların bir kısmında, özellikle enfeksiyonu hafif/asemptomatik geçirenlerde serokonversiyon gelişemeyebilmektedir (30). Bazen antikorların pozitifleşmesi dördüncü haftaya kadar gecikebilmektedir. Klinik şüphe varlığında 1-2 hafta sonra antikor testleri tekrar edilebilir.

İlk geliştirilen antikor testleri genellikle kalitatif iken, özellikle DSÖ tarafından kantitatif referans antikor panellerinin geliştirilmesi ile birlikte miktar belirleyebilen antikor testleri üretilmeye başlanmıştır. DSÖ panelinde dört farklı düzeyde antikor içeren örnekler bulunmaktadır. Örneklerdeki nötralizan antikor, anti-RBD IgG, anti-S1 IgG, anti-Spike IgG, anti-N IgG düzeyleri belirlenmiş durumdadır. Nötralizan antikorlar için IU/mL (International Units/mL) birimi; diğer antikorlar için BAU/mL (Binding Antibody Units/mL) birimi kullanılmaktadır (38). Bu standartlara göre kalibre edilmiş ticari testler bulunmaktadır. Tüm bu kantitasyon çabalarına rağmen antikor düzeylerinin nasıl yorumlanacağı henüz rehberlerde yer almamıştır. Standardize edilmiş testler ile yapılacak izlem çalışmalarının, kantitasyon değerlerinin klinik anlamının belirlenmesi beklenmektedir.

## NÖTRALİZASYON TESTLERİ

Antikorların bir alt grubu olan nötralizan antikorlar, koruyucu bağışıklığı göstermesi açısından önemlidir. Nötralizan antikorların tespitinde, altın standart olan virüs nötralizasyon testleri kullanılmalıdır. Bu amaçla kullanılabilecek testler şunlardır:

**a. Virüs nötralizasyon testi** (Konvansiyonel Virüs Nötralizasyon Testi, Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi (PRNT)): Bu yöntemde virüsün üremesine uygun hücre kültürüne, dilüe edilmiş hasta serumu ve enfektif virüs eklenir. Üç- beş günlük inkübasyon sonunda hücrelerdeki sitopatik değişiklikler değerlendirilir. Hasta serumunda nötralizan antikorlar var ise, enfektif virüs nötralize olacağı için sitopatik değişimler meydana gelmez. Bu yöntemde SARS CoV-2 virüsü ile çalışıldığından biyogüvenlik seviyesi 3 (BGS-3) laboratuvarlar gereklidir. Yüksek güvenlik önlemleri gerektirmesi ve zaman alıcı olması nedeniyle rutinde uygulanması zordur.

**b. Psödovirus nötralizasyon testi** (pVNT): Klasik virus nötralizasyon testlerindeki güvenlik endişelerini aşmak için geliştirilmiş bir yöntemdir. SARS CoV-2 virüsü yerine S proteini içeren rekombinant psödovirüsler kullanılır. En çok tercih edilen psödovirüsler veziküler stomatit virüsü (VSV) ve retrovirüslerdir. Dilüe edilmiş hasta serumu ve rekombinant psödovirüsler hücre kültürüne eklenir ve birkaç gün inkübe edilir. Hasta serumunda nötralizan antikorlar var ise sitopatik değişimler olmaz. Biyogüvenlik seviyesi 2 (BGS-2) laboratuvarlarda çalışılabilmesi önemli avantajdır. Öte yandan bu yöntemde de sonuç alınabilmesi belli bir süre gerektirir.

**c. Vekil virüs nötralizasyon testi** (Surrogate virus neutralization test (sVNT)): Bu testte ELISA plağında virüs-konak etkileşimi taklit edilmektedir. Plak tabanında ACE2 reseptörleri bulunur. Kuyucuklara hasta serumu ve işaretli RBD proteinleri eklenir. Hasta serumunda nötralizan antikor var ise bunlar RBD proteinlerinin ACE2 reseptörlerine bağlanmasını engeller. Substrat eklendiğinde renk değişimi olmaz (ters ELISA). Virüs veya hücre kültürüne ihtiyaç duyulmaması, biyogüvenlik seviyesi 2 (BGS-2) laboratuvarlarda çalışılabilmesi ve 1-2 saatte sonuç alınabilmesi gibi avantajları nedeniyle rutinde kullanılmaya aday bir yöntemdir. Bu yöntemle çalışılan bir kit (cPass SARS-CoV-2 Neutralization Ab Det. Kit - GenScript USA Inc.) FDA tarafından virüs nötralizasyon testi ile karşılaştırılmış, duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur (37, 39).

## KAYNAKLAR

1. Zhang Y.Z. Novel 2019 coronavirus genome. Virological.org [Internet] [Erişim tarihi: 26 Ocak 2021]. Erişim adresi: <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>.
2. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Nature Microbiol.* 2020;5:536-44.
3. Worldometer [Internet]. [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK 19 November 2020 [Erişim tarihi: 26 Ocak 2021]. Erişim adresi: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19\\_0.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19_0.pdf)
5. Centers for Disease Control and Prevention interim guidelines [Internet]. Using Antibody Tests for COVID-19 Updated Nov. 3, 2020 [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
6. Caruana G, Croxatto A, Coste AT, Opota O, Lamoth F, Jatun K, et al. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:1178-82.
7. Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay techniques and test development for COVID-19 diagnosis. *ACS Cent Sci.* 2020;6:591-605.
8. Food and Drug Administration [Internet]. In Vitro Diagnostics EUAs - Molecular Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas-molecular-diagnostic-tests-sars-cov-2>
9. World Health Organization [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance/>
10. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25:2000045.
11. Watson J., Whiting P.F., Brush J.E. Interpreting a COVID-19 test result. *BMJ.* 2020;369:m1808.
12. Padhye N.S. Reconstructed diagnostic sensitivity and specificity of the RT-PCR test for COVID-19. *MedRxiv.* 2020 preprint.doi: 10.1101/2020.04.24.20078949
13. Li J, Ye G, Chen L, Wang J, Li Y. Analysis of false-negative results for 2019 novel coronavirus nucleic acid test and related countermeasures. *Chinese J Laborat Med.* 2020;43:E006.
14. Jalandra R., Yadav A.K., Verma D., Dalal N., Sharma M., Singh R., et al. Strategies and perspectives to develop SARS-CoV-2 detection methods and diagnostics. *Biomed. Pharmacother.* 2020:110446.
15. Al-Shanti N, Saini A, Stewart CE. Two-Step versus One-Step RNA-to-CT 2-Step and One-Step RNA-to-CT 1-Step: validity, sensitivity, and efficiency. *J Biomol Tech.* 2009;20:172-9.
16. Infectious Diseases Society of America [Internet]. IDSA Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
17. Notomi T., Okayama H., Masubuchi H., Yonekawa T., Watanabe K., Amino N. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000;28:E63

18. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23:e3303
19. Atila Biosystems [Internet]. iAMP COVID-19 Detection Kit [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://atilabiosystems.com/our-products/covid-19/>
20. Dara M, Talebzadeh M. CRISPR/Cas as a Potential Diagnosis Technique for COVID-19. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2020;12:201-202
21. Sherlock Biosciences [Internet]. Sherlock™ CRISPR SARS-CoV-2 [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://sherlock.bio/crispr-sars-cov-2/>
22. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Sequencing of SARS-CoV-2 [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/sequencing-of-SARS-CoV-2.pdf>.
23. World Health Organization [Internet]. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440>
24. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Antigen Testing for SARS-CoV-2 [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
25. Food and Drug Administration [Internet]. In Vitro Diagnostics EUAs - Antigen Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas-antigen-diagnostic-tests-sars-cov-2>
26. Foundation for Innovative New Diagnostics [Internet]. Find Evaluation of SARS-CoV-2 Antigen (Ag) Detecting Tests [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.finddx.org/sarscov2-eval-antigen/>
27. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/options-use-rapid-antigen-tests-covid-19-eueea-and-uk>
28. World Health Organization [Internet]. SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: An implementation guide [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017740>
29. World Health Organization [Internet]. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance, 11 September 2020 [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334253>
30. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med* 2020; 382:2302-15.
31. Yu H, Sun B, Fang Z, Zhao J, Liu X, Li Y, et al. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J* 2020;56:2001526
32. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(16):2027-34.
33. Infectious Diseases Society of America [Internet]. IDSA Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/>
34. World Health Organization [Internet]. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 Interim guidance [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017740>

<https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>

35. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, Lamers MM et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1478-88.
36. Jääskeläinen AJ, Kuivanen S, Kekäläinen E, Ahava MJ, Loginova R, Kallio-Kokko H, et al. Performance of six SARS-CoV-2 immunoassays in comparison with microneutralisation. *J Clin Virol.* 2020;129:104512.
37. Food and Drug Administration [Internet]. EUA Authorized Serology Test Performance [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>
38. World Health Organization [Internet]. WHO/BS.2020.2403 Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody [Erişim tarihi: 22 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403>
39. The GenScript cPass™ SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit, [Erişim tarihi: 20 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/media/143583/download>



# COVID-19'da biyokimyasal ve hematolojik parametreler

BIOCHEMICAL AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN COVID-19

Özlem GÜR SOY DORUK, Murat ÖRMEN, Pınar TUNCEL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

Sistemik bir hastalık olan Koronavirüs salgınının etkilediği organ ve dokulardaki değişikliklerin, biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Bu derlemede; hastalığın tanı, tedavi, prognozunu öngörmede katkı sağlayabilecek belli başlı parametreler ön plana çıkarılarak tanısallık ve prognostik yeterliliklerinin ele alınması amaçlandı.

COVID-19 hastaları için istenen rutin testler içinde asıl nedenin enfeksiyon olması ve testin kolay uygulanabilir olması nedeniyle tam kan sayımı parametreleri ve bunlardan özellikle lökosit, lenfosit ve trombosit ön plana çıkmıştır. Ayrıca inflamatuvar sürecin ve "sitokin fırtınası"nın değerlendirilmesi açısından fikir veren prokalsitonin, C-Reaktif Protein, Eritrosit Sedimentasyon Hızı, interlökinler, ferritin testleri kullanılan diğer parametrelerdir.

Hastalığın özellikle komplikasyonlarının değerlendirilmesinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kardiyak belirteçlerden CK-MB, kardiyak troponinler, miyogloblin, fibrin yıkım ürünü olan D-dimer testi, sekonder hemostaz hakkında fikir veren protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı testleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, laboratuvar testleri, biyokimya, hematoloji, prognoz

## ABSTRACT

There is extensive research related to the changes in the hematological and biochemical tests in COVID-19 infection. The complete blood count, especially leucocyte, lymphocyte and thrombocyte counts became prominent among the routine clinical chemistry tests since this is an infectious process and these tests are easy to perform. Besides, interleukins, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, procalcitonin, ferritin were used widely to assess the inflammatory process and the "cytokine storm". Some parameters are used to evaluate the complications related to the liver, kidneys and the heart. Hypercoagulopathy and thrombosis were common in this infection and the major reason for many complications seen in COVID-19. Creatine kinase, cardiac troponins, myoglobin were used to assess cardiac status; aspartate aminotransferase, albumin, lactate dehydrogenase were used broadly to assess liver function and fibrin degradation products, activated partial thromboplastin time and D-dimer were used to determine the thrombotic state.

## Özlem GÜR SOY DORUK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya AD

İnciraltı-İzmir, Türkiye

E-posta: ozlemgursoy2008@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1312-3777>



In this review article, we aimed to address the parameters that are important in the diagnosis, treatment and prognosis of COVID-19, discuss their diagnostic and prognostic efficiency and their value in risk stratification.

**Keywords:** COVID-19, laboratory tests, biochemistry, hematology, prognosis

Coronaviridae ailesinden olan corona virüs 2019 yılı Aralık ayında ilk kez Çin'de Wuhan şehrinde görüldü. Dünya Sağlık Örgütü Şubat 2020'de virüsü "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" (SARS-CoV-2) ve neden olduğu hastalığı da "Coronavirus Hastalığı 2019" (COVID-19) olarak yeniden adlandırdı (1). Çok kısa zamanda Çin'den hızla tüm dünyaya yayılan ve pandemi olarak tanımlanan salgın 25.02.2021 itibarı ile dünyada 223 ülkede 112.209.815 tanı konmuş olguya, 2.490.776 ölüme neden olmuştur (2). İlk olgunun 11 Mart 2020'de görüldüğü ülkemizde de aynı tarih itibarı ile 2.674.766 tanı konmuş olgu, 28.358 ölüm görülmüştür (3). Hafif halsizlik hatta asemptomatik olguların yanı sıra ağır pnömone ve çoklu organ yetmezliğine de neden olduğundan erken tanı, etkin tedavi büyük önem taşımaktadır. İlk olguların görülmesinden bu yana geçen bir yıl içinde yayınlanan bilimsel literatür ve hastanemizde izlenen hastaların verileri ile çeşitli biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde belirgin değişimlere neden olduğu görülmüştür.

### COVID-19'DA LABORATUVARIN ROLÜ

COVID-19 enfeksiyonunda hastalık tanısı için mikrobiyolojik ve radyolojik incelemeler kullanılırken biyokimyasal ve hematolojik testler hastalık risk derecelendirmesi, hastalık ile tedavinin takibinde kullanılmaktadır.

Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu COVID-19 Çalışma Grubu'nun yayınladığı önerilere göre biyokimyasal ve hematolojik testlerin; enfeksiyon ile ilgili doku-organ hasarının tanısında, ağır hastalık riski düşük olan hastayı tanımlamada, prognozu kötü olan hastayı belirlemede ve hastalık seyrinin izlenmesinde yararlı olacağı belirtilmiştir (4).

Pandemi gibi çok yoğun hasta başvurusunun olduğu durumlarda kısa sürede, güvenilir tanı konmasını

sağlayabilecek biyobelirteçler önem kazanmaktadır. COVID-19 pandemisinde tanıda RT-PCR güvenilir bir test olmasına rağmen istem-sonuç süresinin uzun olması nedeniyle özellikle acil servis başvurularında hızlı karar vermek için uygun olmayabilir. Bu nedenle daha hızlı sonuç elde edilebilecek, bir veya birden fazla test sonucunun birlikte değerlendirildiği, belli kestirim değerlerinin saptanması ile hasta yatış kararının daha kesin şekilde verilmesi sağlanabilir. Acil servise başvuran COVID-19 hastalarının %75,8'inde albumin düşüklüğü, %58,3'ünde C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliği, %57,0'sinde laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği saptanması ile bazı rutin parametrelerin değerlendirilmesi (5), bazı parametrelerde ise belli eşik-değerlerin oluşturularak buna göre değerlendirme yapılması yönünde önerilerde bulunulmuş, LDH için 210 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) için 35 U/L eşik değer olarak önerilmiştir (6). Hollanda'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise yaş, cinsiyet, CRP, ferritin, LDH, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı ve akciğer grafi sonuçlarını içeren "corona score" olarak adlandırılmış bir skala oluşturularak bunun SARS-CoV-2 pozitif ve negatif hastaların ayrımında kullanılabileceği belirtilmiştir (7). Bu skorun medyanı SARS-CoV-2 negatif olanlarda 4 iken pozitif olanlarda 11 olarak saptanmış ve bu eşik değerler için %96 duyarlılık, %95 özgüllük görülmüştür. Modelin negatif prediktif değeri %88, pozitif prediktif değeri ise %96 olarak hesaplanmıştır (7).

Klinik laboratuvar testlerinin bir diğer kullanım alanı da hastalığın prognozunu belirlemesidir. Hastalığın şiddetine, yoğun bakım gereksinimi olup olmayacağına veya mortalite ile sonlanıp sonlanmayacağına yönelik değerlendirmeler için de biyokimyasal ve hematolojik parametreler kullanılmaktadır. Olguların büyük bölümü (%80) daha hafif klinik tablo gösterirken, %15'i şiddetli, %5'i ise yoğun bakım gereksinimi olan hastalar şeklinde seyretmektedir

(8). Birçok çalışmada CRP, LDH, prokalsitonin (PCT), ferritin ve D-dimer düzeylerindeki artış ile lenfosit sayısındaki düşüklüğün daha şiddetli bir klinik tablo göstergesi olduğu gösterilmiştir (9-11). Ayrıca hem acil servislerde hem de hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılan SOFA, CURB-65, CALL Score gibi klinik karar skalalarında da PaO<sub>2</sub>, trombosit, lenfosit sayısı, bilirubin, kreatinin, kan üre azotu (BUN), LDH düzeyleri gibi laboratuvar parametreleri kullanılmaktadır (12, 13). Bu derlemede bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin COVID-19 enfeksiyonundaki tanısal, prognostik değerlendirmedeki rolleri ele alınacaktır.

Laboratuvar testlerinin maksimum hasta güvenliğini sağlayacak şekilde kullanılması için test sonuçlarının yorumlanmasında test performansında biyolojik ve analitik varyasyonun göz önünde bulundurulması, hiçbir testin tek başına ele alınmaması, benzer testlerin bir arada ve klinik tablo göz önünde bulundurulması değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır (14).

## BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

### Akut Faz Yanıtı Parametreleri

COVID-19 hastalarında gözlenen ortak özelliklerden biri inflamatuvar süreci içeren karmaşık bir patofizyolojik mekanizmanın varlığıdır. CRP ve interlökinler (IL), tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler dâhil olmak üzere çok çeşitli inflamatuvar araçların artmış düzeyleri bu hastalıkta gözlenmektedir.

Rutinde yaygın olarak kullanılan laboratuvar testlerine (Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, ferritin vb.) ek olarak, hiperinflamasyondan şüphelenilen COVID-19 hastalarının değerlendirilmesi için mümkünse sitokin testlerinin yapılması, enfeksiyonun gidişini belirlemek için yararlı olabilir.

Sitokinler, çeşitli uyarılara yanıt olarak hematopoietik ve hematopoietik olmayan hücreler tarafından salgılanan çok sayıda ve çeşitte peptit, protein veya glikoprotein yapıları bileşiklerdir (15). Huang ve ark. 41 COVID-19 ile enfekte hastanın inflamatuvar mediyatör seviyelerini belirledikleri çalışmalarında interlökin (IL-1B,

1RA, IL-7, IL-8, IL-9 ve IL-10), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interferon gama indüklenebilir protein (IP10), makrofaj inflamatuvar protein bir alfa (MIP1A), monosit kemoatraktan protein (MCP1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca kritik hastalarda IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, MIP1A, MCP1 ve TNF- $\alpha$  seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada yoğun bakım ihtiyacı olan (n=13) ve olmayan (n=28) COVID-19 hastalarında serum IL-6 düzeyinde belirgin bir fark gözlenmezken (16), diğer çalışmalarda ise kritik hastalığı olanlarda yüksek IL-6 seviyeleri bildirilmiştir (17-19). Zhou ve arkadaşları tarafından yürütülen çok merkezli bir kohort çalışmasında da ölüm ile sonuçlanan COVID-19 hastasında sağ kalanlara göre daha yüksek IL-6 seviyesi olduğu gösterilmiştir (20).

COVID-19 hastalarının küçük bir bölümünde sistemik hiperinflamasyonun geliştiği ve şiddetli evreye ilerlediği bildirilmiş, ağır seyreden bu hastalarda IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, makrofaj situmule edici faktör1 $\alpha$  (MSP 1 $\alpha$ ), TNF- $\alpha$ , CRP, ferritin, düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (21).

Yuan ve ark.nun klinik olarak hafif, orta ve ağır şiddetli olmak üzere gruplandığı toplam 94 COVID-19 ile enfekte yatan hastada, farklı zamanda kan biyokimyasal testlerini değerlendirdikleri çalışmada hastaneye yatışın 3. gününden itibaren, ağır şiddetli gruptaki hastalar, orta şiddetli gruptakilere göre anlamlı daha yüksek serum IL-6 ve LDH seviyeleri göstermiş ve LDH düzeylerindeki anlamlı yükseklik 12. güne kadar devam etmiştir. Hafif grup haricinde, 3. günden itibaren serum CRP ve IL-6 seviyelerinde bir ani yükselme izlenmiş ve bunun, daha sonra hem orta hem de ağır şiddetli hasta grubunda 6. günden başlayıp 9. güne kadar dramatik bir şekilde düştüğü gösterilmiştir (22).

Sürekli olarak artış gösteren ESH, CRP ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ciddi vakalarda bildirilmiştir ve bu durumun hastaların akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), yaygın damar-ıçi pıhtılaşma (DIC) ve çoklu organ yetmezliği riskinin artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (15). Ayrıca Tan ve ark. yaptıkları bir çalışmada ciddi

COVID-19 hastalarında erken evrede ESH'nun CRP düzeyi ile birlikte arttığını ve henüz akciğer tomografisinde herhangi bir değişiklik olmadan ağır ve orta şiddette hastalığı olanlarda artış olduğunu göstermişlerdir. ESH, CRP ile birlikte radyolojik incelemelerden önce bulgu verebileceğinden önemli ve ucuz bir takip parametresi olabilir şeklinde vurgu yapmışlardır (23).

Tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta içeren çalışmalardan elde edilen veriler zaman içinde meta-analiz çalışmaları ile değerlendirilip daha güçlü sonuçlar elde edilmiştir. Elli altı çalışma ve 8.719 COVID-19 hastasını içeren bir meta-analize göre şiddetli hastalığı olan hastaların anlamlı olarak daha yüksek CRP, ESH, PCT, IL-6 ve IL-10 düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir.

Hayatta kalan 1.713 ile takip sırasında ölen 543 COVID-19 hastasını karşılaştıran 8 farklı çalışmanın sonuçlarına göre, hastaneye yatışta, daha sonra ölen hastaların anlamlı derecede daha yüksek lökosit sayısı, CRP, ESH, PCT ve IL-6 düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (24).

On bin altı yüz on dört COVID-19 hastasının değerlendirildiği meta-analizde şiddetli hastalar şiddetli olmayanlara, mortalite ile sonlanan hastalar hayatta kalanlara göre anlamlı yüksek ferritin seviyesi göstermişlerdir. Ayrıca diyabet, trombotik komplikasyon ve kanser dahil olmak üzere bir veya daha fazla komorbiditesi olan hastalar, olmayanlara göre yine anlamlı yüksek ferritin seviyelerine sahiptirler. Şiddetli akut karaciğer hasarı, yüksek ferritin düzeyi ile ilişkili bulunmuş olup, serum ferritin seviyesi yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir. Ferritin kötü prognozla ilişkili ve COVID-19 hastalarının kötüleşmesini öngörebilen bir belirteç olarak düşünülmektedir (25).

Yukarıda bahsedilen akut faz reaktanlarından farklı olarak PCT, COVID-19'da çok daha az sayıda çalışmada karşımıza çıkmış ve daha çok sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak PCT düzey artışından bahsedilmiştir. Ancak yine de artan PCT değerlerinin yaklaşık 5 kat daha yüksek şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyon riski ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (26).

### Karaciğer ve Böbrek Fonksiyonu ile İlgili Parametreler

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve ARDS, DIC, çoklu organ yetmezliği tablolarının gelişim riskini belirlemede akut faz yanıtı parametreleri oldukça fayda sağlamış, bunun yanında karaciğer, böbrek, kalp, kas ve akciğer hasarı ve/veya yetmezliği durumlarında ve hastalığa bağlı ölüm oranlarını öngörmede diğer laboratuvar testleri de yol gösterici olmuştur.

Sıklıkla kullanılan rutin biyokimyasal testlerden yüksek alanin aminotransferaz (ALT), AST, LDH, CRP, ESH düzeylerinin ve düşük albümin, sodyum, potasyum ve kalsiyum serum düzeylerinin hastalık şiddeti, kötü prognoz ve ölüm oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte serum potasyum değerlerinin COVID-19 nedeniyle ölen 113 hastada iyileşen gruba göre daha yüksek olduğunu bildiren Chen ve ark. gibi mortalite ve kötü prognozda hiperpotaseminin önemini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (27).

Enfeksiyonların ve kanserlerin prognozunu belirlemede sıkça kullanılan testlerden biri olan LDH artışı COVID-19 hastaların da akciğer doku hasarı ve/veya çoklu organ yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (28).

Laboratuvar testlerinin klinik karar verme için değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada, hastanede yatan 4.542 erişkin COVID-19 hastası değerlendirilmiş ve bu hastaların 822'sinin (% 18,09) hastanede yatarken öldüğü ve 3.720'sinin (%81,90) iyileşerek taburcu edildiği bildirilmiştir. İleri yaş, ALT  $\geq$  55 U/L, AST  $\geq$  100 U/L, ALP  $\geq$  200 U/L, sodyum  $<$  135 mmol/L veya  $>$  145 mmol/L, potasyum  $>$  5.5 mmol/L, kreatin kinaz (CK) kadında  $>$ 400 U/L erkekte  $>$ 600 U/L oluşu COVID-19 mortalitesiyle önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (29).

Toplam 3.377 hasta ve 33 laboratuvar parametresi olmak üzere toplam 21 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde de şiddetli ve şiddetli olmayan toplam 2.984 COVID-19 hastası arasındaki laboratuvar bulguları karşılaştırılırken, hastalıktan sağ kalanlar ve vefat edenler de (n=393) karşılaştırılmıştır. Şiddetli hastalığı olan ve vefat eden hastaların, şiddetli olmayanlara ve hayatta kalanlara kıyasla önemli ölçüde artmış inflamasyon biyobelirteçlerine (ESH, CRP, ferritin, PCT, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10) sahip oldukları bulunmuştur. Kalp ve kas hasarı

belirteçleri (CK, CK-MB, Troponin-I, miyogloblin artışı), karaciğer fonksiyonu (AST, ALT, total bilirubin artışı ve albumin azalışı) ve böbrek fonksiyonu parametreleri (BUN ve kreatinin artışı) hem şiddetli hem de ölümcül COVID-19 hastalarında önemli ölçüde artmıştır (30).

Hipoalbuminemisinin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu sıkça vurgulanmıştır. Karaciğer tarafından sentezlenen ve negatif akut faz reaktanı olarak bilinen kandaki temel protein olan albüminin SARS-CoV-2'nin hücreye giriş mekanizmasında rolü olduğu bilinen Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerinin ekspresyonunun down-regülasyonunu sağladığı da gösterilmiştir.

COVID-19 hastalarında gözlenen AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin artışı ile kendini gösteren karaciğer hasarının nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da bunun sitokin fırtınası sendromundan veya tedavide kullanılan ilaçlara bağlı gelişen karaciğer hasarından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Ancak bunun yanında karaciğer hücreleri ve safra kanalı epitel hücrelerinin ACE-2 enzim ekspresyonuna sahip oldukları, SARS-Cov-2'nin karaciğer safra kanalı endotel hücrelerini enfekte edebileceği ve karaciğerde inflamatuvar hasara yol açabileceği de düşünülmektedir (28).

### **Kardiyak Parametreler**

COVID-19 temel olarak solunum sistemini tutan bir enfeksiyon olsa da kardiyovasküler sistemde de ciddi hasar oluşturduğuna yönelik birçok çalışma vardır. Miyokard hasarının ortaya çıkmasındaki temel mekanizmaların oksijen gereksiniminin artmasına bağlı miyokard iskemisi ve sitokin fırtınasına bağlı plak rüptürü olduğu ileri sürülmektedir (31). Bunlar yanı sıra sistemik inflamasyonun bir parçası olarak miyokard inflamasyonun gelişmesi, enfeksiyonun tetiklediği vaskülit ile miyositlerde ve perisitlerde eksprese olan ACE2 reseptörlerine bağlanan SARS CoV-2 virüsünün direkt toksisitesi de sorumlu tutulmaktadır(31-33).

Bavishi ve ark. yayınladıkları 11.685 hastanın incelendiği 26 çalışmayı kapsayan derlemede COVID-19 hastalarının % 5-38'inde miyokard hasarı olduğunu, Zhou ve ark yaptıkları çalışmada da hastaların % 17'sinde yüksek duyarlılık troponinin yüksek olarak saptandığını

bildirmişlerdir (20, 34). Bazı uzmanlık alanı örgütleri tarafından kardiyak belirteçlerin ilk başvuruda, bazıları tarafından ise hastalığın şiddetini belirlemek amacı ile yapılması önerilmektedir (34). Akut miyokard hasarının bulgusu olarak kardiyak troponinler (cTn), kreatinin kinaz MB (CK-MB), N-terminal-prohormon beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), miyogloblin yüksek olarak ölçülmektedir. Özellikle cTn'lerin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu, cTn düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda yoğun bakım gereksiniminin ve mortalite ile sonuçlanan klinik durumların daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada hastaların % 26.1'inin yoğun bakım gereksinimi olduğu ve bu hastaların tümünde hem cTn hem de CK-MB düzeylerinin yoğun bakıma yatmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (27). Mortaliteyi, Shi ve ark cTn düzeyi yüksek olanlarda %51,2, olmayanlarda %4,5; Guo ve ark da yüksek olanlarda %69,4, olmayanlarda %8,9 olarak saptamışlardır (35, 36).

Komorbiditesi olanlarda hem hastalık gelişme hem de hastalığın daha ağır seyrettiğini gösteren araştırmalar vardır. COVID-19 tanısı alan 72.314 hastayı kapsayan bir raporda hastaların %13'ünde hipertansiyon, %5'inde diabetes mellitus, %4'ünde kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü olduğu, mortalite ile sonlanan durumlarda da %40'ında hipertansiyon, %20'sinde diabetes mellitus ve %22'sinde KVH olduğu bildirilmiştir (33). COVID-19 enfeksiyonu olan 187 hastayı kapsayan bir çalışmada KVH olmayanlarda mortalite %7,6 iken, KVH olanlarda bu oranı %69 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ölüm ile sonuçlanan olgularda cTn ve NT-proBNP'nin yatış süresince sürekli yükseldiğini, taburcu olanlarda ise bir plato yaparak sabit kaldığı belirtilmiştir (36).

### **HEMATOLOJİK PARAMETRELER**

#### **Tam Kan Sayımı Parametreleri**

Tam kan sayımı parametreleri; yaygın, kolay ve hızlı uygulanabilir olması nedeniyle diğer laboratuvar testlerine göre önemli bir avantaja sahiptir. Bu nedenle COVID-19 salgınının tanısız ve prognostik değerinin araştırıldığı birçok çalışmada yer almışlardır. Ölçülen tüm parametrelerde heterojenitenin fazla olmasına rağmen yüksek hasta sayılarını içeren çalışmaların değerlendirildiği meta-analizler, bazı parametrelerin

COVID-19'un tanısı ve klinik seyrini anlamak ve öngörmek adına anlamlı bir şekilde değiştiğini göstermiştir.

Sistemik bir enfeksiyon olan COVID-19'da lökosit ve alt gruplarının değişimlerinin geçirilen enfeksiyonun şiddetini, prognozunu ve mortalitesini öngörmede katkılarını araştırmak için birçok çalışma yapılmış, özellikle lökosit sayılarındaki artış ve bunun nötrofillerden kaynaklandığı çoğu çalışma ile desteklenmiştir (27, 37). Buna karşın özellikle lenfosit sayısındaki düşüş eğiliminin olması da önemli bulgulardan biridir. Çin'de yapılan bir çalışmada hastalığın şiddetinin öngörülmesinde nötrofil-lenfosit oranının kullanılmasının erken tanı için bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (38).

Yirmi bir araştırmada 3.377 hastanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, şiddetli hastalığı olan grupta olmayanlara göre lökosit ve nötrofillerin yüksekliği ile lenfosit, eozinofil ve trombositlerin düşüklüğünün anlamlı olduğu görülmüştür. Aynı çalışma içinde mortalitenin değerlendirildiği üç araştırmada (393 hasta), düşük lenfosit düzeylerinin hastalığın mortalitesi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (30).

Elli iki çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde hastalığın şiddeti ROC eğrisi ile değerlendirilmiş ve buna göre lökosit kestirim değeri  $5,74 \times 10^9/L$  alındığında duyarlılık ve özgüllük ikisi de % 85,7; nötrofil için kestirim değeri  $3,74 \times 10^9/L$  alındığında duyarlılık %78,5, özgüllük %100; lenfosit için kestirim değeri  $0,98 \times 10^9/L$  alındığında duyarlılık %81,2, özgüllük %81,75; trombosit için kestirim değeri  $176,6 \times 10^9/L$  alındığında duyarlılık ve özgüllük ikisi de %71,4 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada hastalığın şiddetini öngörmede nötrofil sayımının yüksek performansı dikkat çekicidir. Yüksek lökosit (OR = 5,21) ve nötrofil (OR = 6,25) değerleri olan hastaların yoğun bakıma yatışı öngörmede gücü yüksektir. Ayrıca artmış IL-6 (OR = 13,87), CRP (OR = 7,09), D-dimer (OR = 6,36) ve nötrofil sayısı (OR = 6,25) olan hastaların en yüksek ölüm olasılığına sahip oldukları bildirilmiştir (39).

Akut bakteriyel enfeksiyon ve sepsis erken tanısında lökosit alt birimlerinin VCS (Volume, Conductivity, Scatter) teknolojisi ile değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar son yıllarda dikkat çekmektedir.

Hücrelerin, geçirilen enfeksiyon nedeniyle salınan birçok mediyatöre yanıtı ile hücre ve nükleus hacimleri, içeriğinin kimyasal bileşimi, granüler yapısı, aynı zamanda iletkenliği değişir. İşte bu teknoloji ile lökosit alt gruplarının hacim (V), iletkenlik (C), ve saçılımlarının (S) değerlendirilmesi COVID-19 tanısı ve tedavisindeki yeri merak uyandırmıştır. Sepsis hastalarının erken tanısında önerilen monosit dağılım genişliği (MDW) parametresinin COVID-19 hasta grubunda tanusal performansını değerlendirmek için yapılan çalışmada, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,91 olarak hesaplanmıştır. Grip semptomları taşıyan hastalarda COVID-19 hasta grubunu değerlendirmede kestirim değeri  $>20$  alındığında duyarlılık %98, özgüllük %65, pozitif öngörü değeri % 51,9, negatif öngörü değeri %98,6 olduğu görülmüştür. Bu hasta grubundaki performansı daha COVID-19'un olmadığına katkı sağlar niteliktedir. Ayrıca, PCR pozitif hastalarda yoğun bakıma yatanların MDW değerlerinin yoğun bakım gereksinimi olmayan pozitif grup ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (40).

Hasta ve sağlıklı gruplarda lökosit alt grupları ve VCS yöntemi ile ölçülen MDW, ortalama monosit hacmi (MMV), lenfosit hacmi (LV), lenfosit dağılım genişliği (LV-SD), lenfosit iletkenliği (LC), lenfosit indeksi (LVxLV-SD/LC) parametreleri araştırılmıştır. COVID-19 hasta grubunda nötrofil, monosit sayıları, MDW, MMV, LV, LV-SD, lenfosit indeksi düzeyleri ve nötrofil-lenfosit oranı anlamlı yüksek, lenfosit sayısı ise anlamlı düşük bulunmuştur. Çizilen ROC eğrisi ile MDW ve lenfosit indeksinin AUC'ı 0,894, duyarlılığı %80,65 olarak hesaplanmıştır. MDW+MMV+lenfosit indeksi beraber değerlendirildiğinde ise AUC 0,899, özgüllüğü %93,55 olarak bulunmuştur (41).

### Koagülasyon Parametreleri

Yapılan çalışmalarda birçok ağır enfeksiyonun trombotik, tromboembolik komplikasyonlara neden olduğu, derin ven trombozu, miyokard infarktüsü, iskemik inme gibi klinik tabloların sıkça görüldüğü gösterilmiştir (42, 43). Özellikle viral veya bakteriyel pnömoniler sırasında hatta tedavi sonrası kardiyovasküler olayların sıklığının arttığı, trombosit agregasyonu ve pıhtılaşma mekanizmasının aktive olduğu bildirilmiştir (44).



COVID-19'da da enfeksiyona bağlı koagülopati, bunun sonucu tromboz, çoklu organ yetmezliği ve ölüm görülmektedir. Bu durumun hastalığın klinik seyrini ağırlaştırdığı ve mortalite ile sonlanmasına neden olduğu açıktır. COVID-19'da bu tablonun altında yatan temel neden endotel disfonksiyonudur (45). COVID-19 enfeksiyonunda virüsün hücrel hasara neden olması ile makrofaj ve endotel hücrelerinde toll-like reseptörler aracılığı ile proinflamatuvar sitokin salınımı olur (46). Artan sitokinler proinflamatuvar hücrelerin dolaşımında artışına, bunun sonucunda endotelial hasara, trombosit aktivasyonuna ve dolayısıyla pıhtılaşma mekanizmasının tetiklenmesine neden olur. İkinci bir neden de virüsün kendisinin endotel hücreleri üzerine direkt sitotoksik etkisinin bulunmasıdır. Otopsi örneklerinde endotel hücrelerinde viral inklüzyon cisimlerinin saptanması da bu hipotezi desteklemektedir (45, 47). Şiddetli hastalık tablosu olan hastalarda mortalite ile sonuçlanan olguların %71,4'ünde, sonuçlanmayanların ise %0,6'sında DIC geliştiği saptanmıştır (48). Ancak ilginç olarak COVID-19'da artmış fibrinojen ve Faktör VIII aktivitesi nedeniyle klasik DIC'deki gibi bir tüketim koagülopatisi olmadığı düşünülmektedir (49).

Bu tablonun laboratuvar testlerine yansımaları trombositopeni, protrombin zamanı (PT), D-dimer, fibrin yıkım ürünleri (FDP) düzeylerinde artış olarak görülmektedir. Sigaroodi ve ark. (10) yaptığı derlemede ele alınan çalışmaların çoğunda trombosit sayısı ilk başvurudan itibaren hafif düşük bulunmuştur. Ayrıca trombositopeni hastalığın şiddetinin de bir göstergesi olarak saptanmış, yoğun bakım gereksinimi olan, mortalite ile sonlanan olgularda bağımsız bir risk faktörü olduğu izlenmiştir. Aynı çalışmada araştırmacılar trombosit sayısı için  $150 \times 10^9/L$  değerini kötü prognoz için eşik değer olarak önermişlerdir. PT ve INR de yine ilk başvuru anından itibaren yüksek olarak saptanan parametrelerdir ve hiperkoagülopatiyi destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilir. Ancak aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. aPTT'de genellikle anlamlı bir fark bulunmamış olmasına rağmen (48, 50) bazı çalışmalarda mortalite riskini gösteren bir parametre olarak bildirilmiştir (51). D-dimer düzeyleri % 46,4 hastada, şiddetli hastalık durumunda ise

% 59,6 hastada yüksek olarak saptanmıştır (47). Yüksek D-dimer düzeyleri aşırı trombin oluşumu ve fibrinolitik hatta hiperfibrinolitik olarak ifade edilen bir tablonun varlığını göstermektedir. D-dimer yüksekliği kötü prognoz, mortalite riskinin artışı ile ilişkilidir (48, 52, 53). Sigaroodi ve ark. (10) yaptıkları derlemede elde ettikleri veriler ışığında D-dimer için  $0,4 \mu g/mL$  değerini kötü prognoz için eşik değer olarak önermişlerdir.

Sonuç olarak, hematolojik ve biyokimyasal parametreler tedavinin takibi yanı sıra gerek tanısal amaçla başvuru sırasında, gerekse de hastalığın şiddetinin, prognozunun belirlenmesinde tedavi sürecinde prediktif belirteçler olarak kullanılabilirler.

#### KAYNAKLAR

1. World Health Organization [İnternet]. [Erişim tarihi: 26 Şubat 2021]. Erişim adresi: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
2. World Health Organization [İnternet]. [Erişim tarihi: 26 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int>.
3. TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası [İnternet]. [Erişim tarihi: 26 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr>.
4. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang C-B, Grimmler M, et al. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(12):2009–16.
5. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):726–34.
6. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1095–9. 1
7. Kurstjens S, van der Horst A, Herpers R, Geerits MWL, Kluiters-de Hingh YCM, Göttgens E-L, et al. Rapid identification of SARS-CoV-2-infected patients



- at the emergency department using routine testing. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(9):1587–93. 1
8. O’Shea PM, Lee GR, Griffin TP, Tormey V, Hayat A, Costelloe SJ, et al. COVID-19 in adults: test menu for hospital blood science laboratories. *Ir Med Sci.* 2020;189(4):1147–52.
  9. García de Guadiana-Romualdo L, Morell-García D, Morales-Indiano C, Bauça JM, Alcaide Martín MJ, Esparza del Valle C, et al. Characteristics and laboratory findings on admission to the emergency department among 2873 hospitalized patients with COVID-19: the impact of adjusted laboratory tests in multicenter studies. A multicenter study in Spain (BIOCOVID-Spain study). *Scand J Clin Lab Invest.* 2021;1–7.
  10. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta.* 2020;510:475–82.
  11. Kavsak PA, de Wit K, Worster A. Emerging key laboratory tests for patients with COVID-19. *Clin Biochem.* 2020;81:13–4.
  12. Isakov E. Calculated decisions. *Cut Tool Eng.* 2011;63(10):74–8.
  13. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1393–9.
  14. Lippi G, Horvath AR, Adeli K. Editorial and Executive Summary: IFCC Interim Guidelines on Clinical Laboratory testing during the COVID-19 Pandemic. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(12):1965–9.
  15. Upadhyay J, Tiwari N, Ansari MN. Role of inflammatory markers in corona virus disease (COVID-19) patients: A review. *Exp Biol Med.* 2020;245(15):1368–75.
  16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
  17. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–8.
  18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–13.
  19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–43.
  20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62.
  21. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Hear Lung Transplant.* 2020;39(5):405–7.
  22. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res.* 2020;69(6):599–606.
  23. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020;92(7):856–62.
  24. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(47):e23315.
  25. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(10):1–18.

26. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190–1.
27. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091.
28. Doğan Ö, Devrim E. Tanı ve İzlemede Laboratuvar Testleri. COVID-19 içinde Ed: Memikoğlu O, Genç V. E-Kitap Ankara Üniversitesi Basımevi, 2020; 35-40.
29. Mousavi A, Rezaei S, Salamzadeh J, Mirzazadeh A, Peiravian F, Yousefi N. Value of laboratory tests in COVID-19 hospitalized patients for clinical decision-makers: a predictive model , using data mining approach. *Research Square.* [preprint] 2020. doi:10.21203/rs.3rs-56252/v1.
30. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021–8.
31. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res.* 2020;8(1):37.
32. Chasouraki AM, Violetis OA, Abdelrasoul M, Tsagalou EP. Acute Myocarditis Related to COVID-19: Comparison to SARS and MERS. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(12):2684–90.
33. Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J.* 2020;226:29–44.
34. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):682–9. 7
35. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802.
36. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811.
37. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–8.
38. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci.* 2020;254:117788.
39. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One* 2020;15(8): e0238160. doi: 10.1371/journal.pone.0238160 Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7446892/>
40. Ognibene A, Lorubbio M, Magliocca P, Tripodo E, Vaggelli G, Iannelli G, et al. Elevated monocyte distribution width in COVID-19 patients: The contribution of the novel sepsis indicator. *Clin Chim Acta.* 2020;509:22–4.
41. Zeng X, Xing H, Wei Y, Tang Z, Lu X, Wang Z, et al. Monocyte volumetric parameters and lymph index are increased in SARS-CoV-2 infection. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(6):e266-9.
42. Correale M, Tricarico L, Fortunato M, Dattilo G, Iacoviello M, Brunetti ND. Infection, atherothrombosis and thromboembolism beyond the COVID-19 disease: what similar in physiopathology and researches. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(2):273–8.
43. Minasyan H, Flachsbarth F. Blood coagulation: a powerful bactericidal mechanism of human innate immunity. *Int Rev Immunol.* 2019;38(1):3–17.
44. Violi F, Cangemi R, Calvieri C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1391–400.

45. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Hear Lung*. 2021;50(2):357–60.
46. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology*. 2020;35(5):288–301.
47. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020;127:104362.
48. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7.
49. Zanza C, Racca F, Longhitano Y, Piccioni A, Franceschi F, Artico M, et al. Risk Management and Treatment of Coagulation Disorders Related to COVID-19 Infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1268.
50. Xiang G, Hao S, Fu C, Hu W, Xie L, Wu Q, et al. The effect of coagulation factors in 2019 novel coronavirus patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(7):e24537.
51. Sulejmani A, Galimberti E, Giacobone C, Milano A, Scopetta E, Intra J, et al. Baseline characteristics of COVID-19 Italian patients admitted to Desio Hospital, Lombardy: a retrospective study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021;81(1):18–23.
52. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1–10.
53. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, et al. Thrombo-inflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021;5(2):388-402.

# COVID-19 tanısında biyokimyasal testlerin makine öğrenimi destekli kullanımı

USAGE OF BIOCHEMICAL TESTS BASED ON MACHINE LEARNING IN THE DIAGNOSIS OF COVID-19

 Alper KUTLU,  Gaye MALAŞ,  Emel ALTEKİN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

Büyük veri analizleri ile kendi kendine öğrenen sistemler geliştirebilen makine öğrenimi yaklaşımı günümüzde birçok alanda olduğu gibi laboratuvar tıbbında da kullanıma girmiştir. Gerçek-zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) testi, COVID-19 tanısında altın standart metod olmasına rağmen, hassas preanalitik evre, uzun turn-around time ve sürekli sarf ihtiyacı gibi birçok dezavantaja sahiptir. Günlük hayatımızın bir parçası olan makine öğrenim algoritmaları COVID-19 pandemisinde mevcut tanı yöntemlerine alternatif maliyetsiz bir metod olarak denenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında rutin biyokimya testleri ile oluşturulan makine öğrenim modelleri tanıyla beraber hızlı dışlama, prognoz, klinik ilişkili testlerin karşılaştırılması gibi birçok farklı açıdan başarılı bir performans göstermiştir. Biyokimyasal testlerin yaygın klinik kullanımı ve tıbbi laboratuvarların rutininde yer alan otoanalizörler ve laboratuvar bilgi sistemlerinin uygun yazılım altyapıları göz önüne alındığında ve bunlara artan sağlık maliyetleri ve mevcut yöntemlerin dezavantajları eklendiğinde makine öğrenimi-biyokimya laboratuvarı ilişkisinin gelecekte de gelişmeye açık popüler bir konu olmaya devam edeceği öngörülmektedir. Bu derlemede COVID-19 tanısında kullanılan yöntemler özetlenmiş, makine öğrenim modellerinin temel prensipleri anlatılmış ve biyokimya testleri ile makine öğrenim modellerinin kullanımına örnek verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** makine öğrenmesi, COVID-19, gerçek-zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, laboratuvar tanısı

## ABSTRACT

Machine learning approach, which can develop self-learning systems with big data analysis, has been used in laboratory medicine as in many fields today. Although the real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) test is the gold standard method in the diagnosis of COVID-19, it has many disadvantages such as sensitive preanalytical phase, long turn-around time and continuous need for consumables. Machine learning algorithms, which are now a part of daily life, have been tried as a cost-free alternative method to existing diagnostic methods in the COVID-19 pandemic. When looking at the studies on this subject, machine learning models created with routine biochemistry tests have shown a successful performance in many different aspects such as rapid exclusion with diagnosis, prognosis, comparison

## Alper KUTLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya AD

İnciraltı-İzmir, Türkiye

E-posta: alperkutlu3@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-0366-0018>

of clinically relevant tests. Considering the widespread clinical use of biochemical tests and auto analyzers in the routine medical laboratories and the appropriate software infrastructures of laboratory information systems along with the increased healthcare costs and the disadvantages of existing methods, it is predicted that the relationship between machine learning and biochemistry laboratory will continue to be a popular topic favorable to development in the future. In this review, the methods used in the diagnosis of COVID-19 are summarized, the basic principles of machine learning models are explained and examples of the use of biochemistry tests and machine learning models are given.

**Keywords:** machine learning, COVID-19, real-time reverse transcription polymerase chain reaction, laboratory diagnosis

Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) Çin'in Wuhan kentinde 2019 Aralık ayında sebebi belirsiz pnömoni vakaları olarak başlamış ve birkaç ay içinde tüm dünyayı etkileyen bir pandemi haline gelmiştir. Ülkemizde ilk vaka, Dünya Sağlık Örgütü'nün COVID-19 salgınına pandemi olarak tanımladığı gün (11 Mart 2020) görülmüştür (1). Mart 2021 itibariyle hastalıktan etkilenen kişi sayısı ülkemizde üç milyonu aşmış, dünyada ise yüz otuz milyona yaklaşmıştır (2).

COVID-19' un yarattığı klinik tablo asemptomatik taşıyıcılıktan ölümcül bir pnömoni tipi olan ağır akut respiratuar distrese kadar değişkenlik gösterir (1). Birçok farklı virüsün yarattığı semptomlar COVID-19 hastalığında da görülmektedir. Hastalığa ait spesifik bir semptom yoktur (3). Bu sebeple virüsü taşıyan ve virüse karşı bağışıklık kazanan kişileri belirlemede laboratuvar testleri merkezi bir role sahip olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü ve ülke yönetimleri, pandemi yönetim stratejilerini belirleme ve değerlendirme açısından laboratuvar testlerinden elde edilen sonuçları kullanmış ve bu sonuçlarla toplum düzenini etkileyen kararlar almışlardır.

Laboratuvar testlerinin pandemi döneminde edindiği kritik rol mevcut yöntemlerin kısıtlılıklarını tartışma konusu haline getirmiştir. COVID-19 tanısında referans metod olan Gerçek-zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) testi (4), 48 saate varan turn-around time ve yanlış negatifliğe yatkınlığının yanısıra yüksek maliyet, kompleks sarf ihtiyacı, eğitimli personel gereksinimi gibi sağlık sistemlerini zorlayan birçok dezavantaja sahiptir. Bu dezavantajları ortadan kaldırmak adına COVID-19 tedavi algoritmalarında önemli

yeri olan biyokimyasal testlerin daha efektif kullanımı düşüncesi ön plana çıkmıştır. COVID-19 tedavi algoritmalarında yer alan D-Dimer, C-Reaktif Protein, Ferritin gibi (1, 6) birçok sağlık kuruluşunun kolayca erişebildiği, maliyeti düşük, 1-2 saat içinde sonuca ulaşılabilen rutin biyokimya testlerinin kombinasyonları ile rRT-PCR testine yakın bir performansla COVID-19 predikasyonu gerçekleştirilebileceği hipotezi ortaya atılmış ve bu konuda metot olarak makine öğrenimi modellerinin kullanıldığı birçok çalışma yayınlanmıştır.

Makine öğrenimi kavramı ilk olarak 1959 yılında Arthur Lee Samuel tarafından bir bilgisayar oyunu projesinde kullanılmış (33), tıp alanında ilk bahsedilmiş ise 1970 yılında Schwartz WB tarafından yayınlanmış olan "Tıp ve Bilgisayar – Değişimin Problemleri ve Geleceği" (34) isimli makale olduğu belirtilmektedir (35). Schwartz WB bu makalede algoritmalar için "hekimin zihinsel kapasitesini geliştirecek, bazen de büyük oranda yerini alabilecek nitelikte olan" şeklinde bir tanım yapmıştır (34). Artık günlük hayatın her alanında yer alan bilgisayar algoritmaları tıp alanında da her geçen gün daha fazla kullanım alanı bulmaktadır. Makine öğrenimi modelleri COVID-19 pandemisinde sadece bu yazının da konusu olan klinik predikasyon için değil epidemiyolojik çalışmalar (36), salgın kontrolü (37), ilaç deneyleri (38), aşı geliştirme çalışmaları (39) gibi süreci oluşturan birçok farklı aşamada aktif olarak kullanılmıştır. Rutin biyokimya testlerinin makine öğrenim modelleri ile ilişkinin irdelendiği bu derlemede öncelikle COVID-19 tanı yöntemlerinden ve yöntemlerin kısıtlılıklarından bahsedilmiş, devamında laboratuvar tıbbında ve başta tanı olmak üzere COVID-19'un farklı klinik senaryolarında makine öğrenim

modellerinin kullanımları detaylandırılarak mevcut yöntemlere karşı sağlanan avantajlar vurgulanmıştır.

### COVID-19 TANI YÖNTEMLERİ

COVID-19 tanısı için kullanılan laboratuvar testleri moleküler, antikor ve antijen testleri olmak üzere üç ana başlıkta incelenir (4, 5). COVID-19'dan sorumlu virüs, SARS-CoV-2, zarflı bir RNA virüsüdür (4). Dünya Sağlık Örgütü virüsün tanımlanması için ilk seçenek laboratuvar testi olarak viral RNA identifikasyonunu önermiştir. Bir nükleik asit amplifikasyon yöntemi olan rRT-PCR, virüse ait RNA'nın ekstrakte edilmesi ve spesifik bir oligonükleoit sekansını tespit etme yöntemine dayanır (4). Kullanılan bir diğer laboratuvar testi, virüse spesifik IgM/IgG saptayan serolojik testlerdir. Antikor testleri virüse spesifik bir proteine karşı oluşturulmuş antikor tespiti sağlayan immün ölçüm yöntemlerine dayalıdır (5).

Antijen testleri ise hasta başı hızlı tanı testleridir. Diğer testlere göre daha yenidir; üretimi, kullanımı ve klinik yararlanımı sınırlıdır (6).

Moleküler testler içinde bir nükleik asit amplifikasyon testi olan rRT-PCR testi COVID-19 tanısı için referans metottur (4). SARS-CoV-2'ye ait gen sekansları tespit edilerek virüsün kantitatif ve kalitatif tespiti sağlanır. COVID-19 tanısı için nükleik asit amplifikasyon yöntemleri dünya genelinde benimsenmiş durumda iken antijen ve antikor testleri benzer bir yaygın kullanım alanı henüz elde edememiştir (6). Dünya Sağlık Örgütü de antikor ve antijen ölçümü yapan testlerin henüz klinik karar verirken kullanılmasını tavsiye etmemiş fakat sürveyans ve epidemiyolojik çalışmaların artması adına testlerin kullanılmasına devam etmeyi önermektedir (4).

**Tablo 1.** COVID-19 tanı testlerinin genel özellikleri (4-6)

	Moleküler	Antikor	Antijen
Yaygın Kullanılan Teknik	Nükleik asit amplifikasyonu	Two-site immunassay, Lateral akış immunokromatografi	
Örnek tipi	Solunum yolu sürüntü, balgam, lavaj örneği	Serum ve veya parmak ucu kapiller kan	Solunum yolu sürüntü, balgam, lavaj örneği
Pencere dönemi	Yok	5-7 gün	1-2 gün
Turn-around time	7 güne kadar (ortalama 1 gün)	3 güne kadar (ortalama 3 saat)	1 saatten az
Avantajları	Doğruluğu en yüksek test. COVID-19'un erken ve geç döneminde kullanılabilir.	Aktif veya geçirilmiş enfeksiyonu gösterir.	Aktif enfeksiyonu gösterir. Ucuz ve hızlı. Antikor testlerine göre pencere dönemi daha kısa.
Dezavantajları	Hassas preanalitik evre. Daha kompleks cihaz ve reaktif ihtiyacı. 5 günden sonra doğruluk azalır. Aktif enfeksiyonu göstermez.	Pencere dönemi. Çapraz reaksiyon. Duyarlılık ve spesifitenin üretici bağlı farklılık göstermesi.	Klinik güvenilirliği açısından kısıtlı bilgi. Duyarlılık ve spesifitenin üretici bağlı farklılık göstermesi.

Tüm laboratuvar testlerinde olduğu gibi COVID-19 tanısında kullanılan testler için de referans metot dâhil hata kaynakları mevcuttur. Yapılan bir çalışmada COVID-19 için rRT-PCR testlerinde yaklaşık %41 oranında yalancı negatiflik olduğu gösterilmiş (7), başka bir çalışmada ise birçok negatif hastanın hemen ardından yapılan ikinci testte pozitif çıktığı gösterilmiştir (8). Bu çalışmalarda yalancı negatifliğe en çok katkıyı pre-analitik evre

hatalarının yaptığı vurgulanmıştır. Pre-analitik aşamalar örnek tipi, örnek alımı, örnek transportu ve saklama koşulları olarak söylenebilir. Pre-analitik aşamada gerçekleşen herhangi bir hatada (yetersiz örnek alımı, kontaminasyon, soğuk zincir ihlali, transport süresinin uzaması vb.) hastadan yeni bir örnek alınmalıdır. Aynı zamanda klinik olarak COVID-19 şüphesi olan fakat rRT-PCR sonucu negatif olan hastalardan yeni test yapılmalı,



yalancı negatifliğe sebep olabilecek hata kaynakları pre-analitik aşamadan başlayarak gözden geçirilmelidir.

COVID-19 tanısında rRT-PCR yönteminin pre-analitik evre basamaklarının hataya yatkın olmasının yanı sıra, uzun turn-around time (TAT) süresine sahip olması COVID-19 pandemi yönetiminde ciddi bir engel yaratmaktadır (9). Yüksek riske sahip hastalara hızlı müdahale edilmesi hem hastanın prognozu hem de sağlıklı kişilerin izolasyonu için hayati önem taşımaktadır. Sağlık kuruluşları içerisinde sağlık çalışanlarının ve diğer hastaların maruziyetini de minimuma indirmek için hastane içi triyaj da hızlı bir şekilde gerçekleştirilmelidir. rRT-PCR testi birçok sağlık kuruluşu için 1-2 gün sonra sonuçlanmakta, tanıyı doğrulamak veya yalancı negatifliği dışlamak adına yapılan retest ile bu süre daha uzun olmaktadır. Ayrıca rRT-PCR yöntemi, devamlı sarf ve eğitilmiş personel ihtiyacı sebebiyle her sağlık kuruluşunda gerçekleştirilememektedir (10). Bu sebeple TAT süreleri özellikle merkez dışı yerlerdeki hastalar için daha dramatik hale gelmekte ve filyasyon yönetimini zorlaştırmaktadır. Örnek alımı ile analiz arasındaki süre boyunca RNA stabilitesinin azalması da düşük viral yüke sahip hasta örneklerinde yalancı negatiflik görülmesine sebep olmaktadır (11).

Mevcut tanı yöntemlerinin dezavantajları COVID-19 tanısında yeni arayışlara yönlendirmiştir. Günümüzde çoğunlukla COVID-19'un başvuru anındaki prediksyonu için anamnez, fiziksel muayene, biyokimya testleri ve radyolojik görüntüler ile rRT-PCR test sonucu beklenmeden tıbbi karar verilmektedir. Tıbbi karara literatür bilgisi ve kişisel tecrübeler de dahil olmaktadır. Özellikle hastalığın farklı topluluk ve yerleşimlerde farklı klinik tabloda veya şiddette oluşması, ek hastalıklar, fiziksel ve kişisel şartlar gibi birçok değişken tıbbi karar açısından yanıltıcı olabilir. Mevcut kullanılmakta olan tanı yöntemlerinin dezavantajlarına tıbbi kararı etkileyen çok sayıda değişkenin varlığı eklendiğinde, makine öğrenimi algoritmaları son dönemde alternatif bir metot olarak ön plana çıkmaktadır.

#### LABORATUVAR TIBBİNDA MAKİNE ÖĞRENİMİ

Makine öğrenimi, girdileri kullanarak öğretilmiş algoritmalar ile doğruya en yakın çıktıyı elde etmeyi

hedefleyen süreci tanımlar (12). Makine öğreniminin temeli algoritmalar ile tahmin yapmaktır. Tahmin veya karar modelleri mevcut deneyimlerden elde edilen verilere dayalı istatistiksel metotlar ile oluşturulur. Kompleks verilerin işlenmesi için kullanılan metotları bir insanın manuel olarak oluşturması çok zordur. Bu sebeple bilgisayara kendi modelini kendi keşfetmesi için olanak sağlanır. Modele verilen görev (tahmin edilmesi istenen çıktı) için veri sunulur. İlk olarak sunulan veriden öğrenme gerçekleşir. Öğrenme ile oluşturulmuş algoritmaların performansı farklı bir veri seti ile test edilir. Bu test işlemi aynı zamanda validasyon olarak da adlandırılır. Çıktılar ile bir performans skalası oluşturan model, istenen düzeyde isabetli tahmin oluşturamıyorsa optimizasyon ile performansı artırılır. Alt veri setleri ile çapraz validasyonlar uygulanarak modelin doğruluğu ve kesinliği artırılmaya çalışılır (12, 13).

Makine öğreniminin laboratuvar tıbbında kullanımı basitçe  $y=f(x)$  olarak ele alınırsa "x" girdileri belirtir. Bir hastaya ait şikâyet, cinsiyet, ırk, yaş, özgeçmiş, soygeçmiş, sigara ve alkol kullanımı, laboratuvar sonuçları, ek hastalıklar, radyolojik görüntü gibi birçok veri girdi olarak modele sunulur. Bu verileri işleyen fonksiyon (f, model veya sınıflandırıcı) temelde gözetimli ve gözetimsiz olarak ikiye ayrılır. Gözetimli öğrenimde girdileri çıktılarla eşleştiren bir fonksiyon üretilir. Öğrenme verisinde girdiler ve çıktılar beraber bulunur. Bilgisayara veriler ile beraber o verilerle ne yapabileceği, daha önce görmediği girdi kombinasyonlarından nasıl çıktılar oluşturabileceği öğretilir. Gözetimsiz öğrenimde ise büyük bir girdi verisi vardır. Bu girdilere sınıflandırıcı uygulanır ve belli kalıplara yerleştirilir. Çıktı üretilmez veya eşleştirme yapılmaz, sadece etiketlenmiş girdi üretilir (12, 13). Formülde "y" olarak temsil edilen çıktı verisi tıp alanı için klinik karar ile aynı anlamda düşünülebilir. Tıp alanında hasta çoğunlukla ikili sınıflandırma olarak değerlendirilir. Hastalık var/yok, risk faktörü etkilemiş/etkilememiş, mortalite artmış/artmamış gibi tıbbi kararları elde ederken veya verilecek kararı etkileyecek sekonder bir bilgiye ulaşmak adına makine öğrenim modelleri uygun bir yapıdadır.

**Tablo 2.** Gözetimli kullanılabilen makine öğrenimi tipleri ve kısa tanımları (12-14)

A. Regresyon	Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkene etkisi araştırılır.
1. Lineer regresyon	Nümerik veriler ile kurulan neden-sonuç ilişkisidir.
2. Lojistik Regresyon	Kategorik veriler ile kurulan neden-sonuç ilişkisidir.
B. Sınıflandırıcılar	Verilerin kategorilendirilmesidir.
1. Nöral Ağ	Kompleks verilerden kompleks bağlantılar yapılı. Beynin bir kopyasıdır.
2. Karar Ağacı	Etiketlenmiş veriler bir akış şeması (ağaç) halinde sınıflandırılır.
3. Rastlantısal Orman	Rastgele sayıda dal yapısı oluşturan ağaçlar bütünü ile sonuca gidilir.
4. K En Yakın Komşu	Bir veri daha önceki verilerle olan yakınlık ilişkisine göre sınıflandırılır.
5. Yalın Bayes	Veriyi oluşturan her komponentin aynı olasılıkla çıktığı varsayılır.
6. Destek Vektör Makinesi	Verileri üç boyutlu düzlemler ile oldukça keskin şekilde ayrılması sağlanır.
7. Evrişimsel Sinir Ağı	Görsel bilginin analizinde çok katmanlı ayrımlar yapılarak kullanılır.

Tıp alanında makine öğrenimi ilişkili çalışmalarda gözetimli modeller ön plandadır (14). Birçok farklı gözetimli model Tablo 2’de özetlenmiştir. Referans metotlar, randomize kontrollü çalışmalar, meta-analizler gibi doğruluğu kanıtlanmış literatür bilgisi makine öğrenim algoritmaları için gözetimli veriyi oluşturur. Fakat bu veri tek başına her zaman en doğru tıbbi karar için yeterli olmayabilir. Birçok predispozan faktör birçok hastalık için belirliyen birçok hastalık da iç içe prezentasyon gösterebilir. Böyle zor hastalarda makine öğrenimi modelleri mevcut bilgiler ile geçmiş uygulamalardan bir öğrenme işlemi gerçekleştirerek tıbbi kararın daha doğru verilmesini sağlayabilir.

Makine öğrenimi destekli tıbbi karar prosesinde laboratuvar testleri önemli bir veri kaynağıdır. Hasta değerlendirmesinde anamnez ve fizik muayene ile beraber çoğu zaman son karar laboratuvar testleri ile verilir. 2016 yılında yapılan bir çalışmada hastaneye başvuran hastaların %96’sında in vitro diagnostik testlerin gerçekleştirildiği ve bu testlerin %80’ini laboratuvar testlerinin oluşturduğu belirtilmiştir (15). Laboratuvar testleri yaygın olarak kullanılsa da çoğu senaryoda tek bir patolojik duruma spesifik değildir. Hastaya ait birçok değişken ile beraber tıbbi kararın bir yönlendiricisidir. Makine öğreniminin de hedeflediği ana nokta değişkenlerin olması gerektiği şekilde bir araya getirilmesidir (13). Buna teknik olarak laboratuvar testlerinin sayısal veya kategorik veri setine dönüştürülebilmesi ve bu veri setlerinin kolayca

gruplanabilmesi önemli bir avantaj sağlar. Tıbbi laboratuvarların rutininde büyük yer kaplayan uygulama yazılımları, otoanalizörler, laboratuvar bilgi sistemi gibi yazılım odaklı yapılar hali hazırda mevcuttur. Geniş çerçevede bakıldığında makine öğrenim algoritmalarının sonuç raporlarına entegrasyonu ve ilerleyen zamanlarda klinik konsültasyon ile postanalitik faza da dahil olması oldukça mümkün görünmektedir.

Makine öğreniminin tıbbi laboratuvarlarda kullanımına ait birçok örnek makale mevcuttur (16-22). Lin ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada makine öğrenim modelleri ile romatoid artiritin klinik aktivite düzeyinin predikasyonu araştırılmıştır. Romatoid artrit hastalarında ilaç tedavisi ve öncesi hastalık şiddet sınıflandırmasında kullanılan Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) skorlaması referans metot alınmıştır. Skorlama 28 eklemde şişlik ve hassasiyet, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değerleri üzerinden yapılır; hastalar yüksek, orta, zayıf klinik aktivite ve remisyon olarak 4 kategoriye ayrılır. Hastaların anamnezinde bulunan bilgiler ile beraber CRP ve ESR değerleri makine öğrenim modeline eğitim verisi olarak sunulmuştur. Çalışma sonunda 0,831 Area Under Curve (AUC) değeri ile doktor kararına en yakın performansı gösteren modelin destek vektör makinesi olduğu görülmüştür (16).

Nelson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise laboratuvar testleri, travmatik beyin hasarının prognoz belirteci olarak makine öğrenim modelleri ile

araştırılmıştır. 757 hastanın yaş, pupil cevabı, Glaskow Koma Skoru (GKS) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) skoru üzerinden 18 laboratuvar testi tek ve çoklu değişken olarak lojistik regresyon ve destek vektör makinesi modelleri ile kullanılmıştır. Nagelkerke'nin psödo R<sup>2</sup> hesaplaması ile prediksyona yapılan katkı hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda glukoz, albumin ve osmolaritenin travmatik beyin hasarı prognozunu belirlemede kullanılan yöntemlere göre pseudo R<sup>2</sup> değerine 1,3-4,4% arasında anlamlı katkı yaptığı bulunmuştur (17).

Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada warfarin tedavisinin etkinliğini arttırmak adına makine öğrenim modelleri kullanılmıştır. Dar terapötik aralık, ilaç-ilaç etkileşimi ve ek hastalıklar warfarin tedavisinin etkisini kısıtlayıcı faktörlerdir. Çalışmada alanin aminotransferaz (ALT) ve kreatinin sonuçları ile beraber yaş, cinsiyet ve ağırlık değerleri makine öğrenim modelleri ile değerlendirilmiş, karar ağacı ve rastgele orman modellerinin INR düzeyine göre uzman doktordan daha doğru doz ayarlaması yaptığı bulunmuştur (18).

Razavian ve arkadaşları tip 2 diabetes mellitus tanısında (19), Yuan ve arkadaşları bakteri pozitif veya negatif idrar örneklerinin ayırımında (20), Goldstein ve arkadaşları akut myokardial infarktüsün prognoz prediksyonunda (21), Diri ve arkadaşları tiroid hastalıkları tanısında (22) makine öğrenim modelleri kullanmış ve başarılı bir klinik performans elde etmiştir. Bu çalışmalarla görülen uygulanabilirlik ve yüksek prediksyon, COVID-19'un biyokimyasal testlerde yaptığı değişikliklerle (ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), CRP, D-Dimer değerlerinin yüksekliği; lenfosit, trombosit sayısı düşüklüğü vb. (23) makine öğrenim algoritmalarının kullanımını uygun bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir.

## COVID-19 İLİŞKİLİ MAKİNE ÖĞRENİMİ ÇALIŞMALARI

COVID-19 pandemisi hayatımıza girene kadar klinik çalışmalarda başarılı performans ortaya koyan makine öğrenimi modelleri, COVID-19'un klinik prediksyonunda birçok farklı yöntem ve veri setleri ile denenmiştir. Bilgisayar algoritmalarının yeterli bir performans ile COVID-19 hastalarını tespit edebilmesinde hedeflenen temel iki avantaj hız ve maliyettir. Bir yılı aşkın süredir pandeminin devam etmesi ile darboğaz yaşayan sağlık sistemleri ve bulaşın çok hızlı gerçekleştiği pandemi süreci için farklı popülasyonları da içeren validasyon çalışmalarına sahip bilgisayar algoritmaları gelecekte alternatif bir tanı yöntemi olarak görülmektedir (31).

Pubmed/MEDLINE ve Scopus veritabanlarında metot ilişkili (machine learning, prediction, artificial intelligence, algorithm), COVID-19 ilişkili (COVID-19, 2019-nCoV, SARS-CoV-2) ve laboratuvar verisi ilişkili (laboratory medicine, laboratory test, laboratory testing, laboratory data, biochemical tests, biochemical testing)" anahtar kelimelerin kombinasyonları ile literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Her bir gruptan en az bir kelime içeren Başlık/Özet'e sahip çalışmalardan duplike olanlar, prediksyon modeli kullanmayanlar, klinik karar dışı sonuç elde edilenler, editöryel, mektup ve yorum yazıları dışlanmıştır. Dışlama sonucu elde edilen tam metne sahip 27 çalışma tek tek incelenmiş ve derlemenin konusuna uygun olarak 14 çalışma (24-32, 40-44) seçilmiştir. Bu çalışmalarda, kullanılan makine öğrenim modellerinin öğrenim ve test verilerinin detaylı açıklanmış olmasına, rutin biyokimyasal testlerin ön planda kullanılmasına ve sonuç olarak COVID-19 için klinik karar elde edilmesine dikkat edilmiştir. Bu 14 çalışmanın içinden etki faktörü yüksek (>2,7, 2020'ye ait) dört farklı dergiden direkt tanı ilişkili olan dört çalışma detaylandırılmış, biyokimya laboratuvarı verisinin kullanıldığı diğer çalışmalar ise Tablo 3'te özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Makine öğrenim modelleri ile biyokimyasal testlerin COVID-19 prediksyonunda kullanıldığı bazı çalışmalar

İlk Yazar	Yayınlanma Tarihi	En Başarılı Makine Öğrenim Metodu	Amaç	Sonuç
Meng Z. (27)	Mart 2020	Lojistik regresyon	Tanı, hızlı dışlama	0.872 AUC, %86 NPD değerleri
Gong J. (28)	Nisan 2020	Lojistik regresyon	İlk başvuruda prognoz prediksyonu	0.912 AUC değeri ile ağır/hafif vakaları ayırabilen nomogram
Sun L. (29)	Mayıs 2020	Destek vektör makinesi	Ağır/kritik hastaların prediksyonu	0.975 AUC değeri ile şiddetli hastaların belirlenmesi
Yan L. (40)	Mayıs 2020	Gradyen güçlendirilmiş karar ağacı	Mortalite prediksyonu	0.95 AUC değeri ile 10 günlük sağkalım tespiti, LDH yüksekliği en önemli prediktör
Brinati D. (44)	Haziran 2020	Rastgele orman	Tanı	0.84 AUC, %83 pozitif prediktif değer
Yu H. (30)	Haziran 2020	Karar ağacı	Pediyatrik hastalarda prognoz prediksyonu	Direkt bilirubin ve ALT değerleri ile hafif vakaların ayırımı
Yadaw AS. (31)	Ekim 2020	Gradyen güçlendirilmiş karar ağacı	Mortalite prediksyonu	0.91 AUC değeri ile tespit, klorokin kullanımı en mortal prediktör
Berenguer J. (43)	Şubat 2021	Lojistik regresyon	Yatan hastalarda mortalite prediksyonu	0.845 AUC değeri ile 30 günlük sağkalım tespiti yapan skorlama
Ikemura K. (41)	Şubat 2021	Yığılaşmış topluluk öğrenme *+ SHAP	Mortalite prediksyonu	0.903 AUC değeri ile 30 günlük sağkalım tespiti
Statsenko Y. (42)	Şubat 2021	Gradyen güçlendirilmiş karar ağacı	Yoğun bakım ihtiyacı prediksyonu	0.86 AUC değeri ile aPTT, CRP ve Fibrinojen sonuçlarıyla yoğun bakım ihtiyacının tespiti

\*Yığılaşmış topluluk öğrenimi (Stacked ensemble learning) yeni bir model oluşturmak için birden fazla modelin (karar ağacı, rastgele orman gibi) tahminlerini kullanan bir öğrenim tekniğidir (12)

Joshi ve arkadaşlarının Haziran 2020'de yayınlanan çalışmasında hemogram parametreleri (hematokrit, nötrofil ve lenfosit sayımı) ve cinsiyet üzerinden COVID-19 negatif hastaların prediksyonunu gerçekleştiren bir model oluşturulmuştur. Oluşturulan lojistik regresyon modeli, 18 yaş üstü 33 SARS-CoV-2 PCR pozitif ve 357 negatif hasta ile eğitilmiş ve aynı hastanede farklı bir zamanda oluşturulan validasyon verisi ile (41 pozitif, 454 negatif hasta) test edilmiştir. Test verisinde %99 NPD (negatif prediktif değer) ve 0,78 AUC değeri elde edilmiştir. Ayrıca 3 farklı hastaneden (2'si Amerika Birleşik Devletleri diğeri Güney Kore'den olmak üzere) oluşturulan test verileri ile 0,75 – 0,81 AUC, %93 - %96 arasında değişen negatif prediktif değerler elde edilmiştir. Ayrıca çalışmada oluşturulan bir hipotez ile teorik olarak %8 COVID-19 prevalansına sahip bir bölgede solunum şikâyeti olduğu varsayılan 1000 hasta

üzerinden bir hastanenin ortalama rRT-PCR testi kapasitesi ve algoritmanın buna olan pozitif etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın yapıldığı hastanede rRT-PCR testinin turnaround time boyunca 600 hastaya rRT-PCR testi yapılabildiği ve test yapılamayan 400 hasta içerisinde 32 COVID-19 pozitif hastanın atlandığı belirtilmiştir. Validasyon verisinden elde edilen performans 1000 hastaya uygulandığında ise sadece 6 COVID-19 pozitif hasta kaçırılmıştır. Bu çalışma makine öğrenim modellerinin hastaları hızlı dışlama performansına odaklanmış ve yetersiz kaynaklara sahip sağlık sistemleri için makine öğrenim modellerini kullanmayı önermiştir (24).

Yang ve arkadaşlarının Ağustos 2020'de yaptığı çalışmada 27 rutin laboratuvar testi ve demografik veriler (yaş, cinsiyet ve ırk) kullanılarak COVID-19 tanısı

üzerinden farklı makine öğrenim modellerinin performansları karşılaştırılmıştır. Çalışmada gradyan güçlendirilmiş karar ağacı, rastgele orman, lojistik regresyon ve karar ağacı modelleri kullanılmıştır. AUC değerleri sırasıyla 0,854, 0,43, 0,809 ve 0,704 olarak elde edilmiştir. En başarılı model olan gradyan güçlendirilmiş karar ağacına Shapley Additive Explanations (SHAP) tekniği (laboratuvar sonucunun düşüklük veya yükseklik düzeyine göre prediksyonu güçlendiren ek yazılım) eklenmiş, ilk testi negatif olup 2 gün sonra pozitif olduğu görülen 33 hastanın 21'i algoritma ile tespit edilebilmiştir. SHAP tekniği ile COVID-19 tanısında yüksek ferritin, yüksek LDH ve düşük kalsiyum değerlerinin prediksyonu en çok güçlendiren markerler olduğu gösterilmiştir. Çalışmada eğitim seti için 4207, validasyon için 1822 rRT-PCR test sonucu kullanılmıştır. Bu çalışma, benzer çalışmalar arasında literatür taramasından görebildiğimiz üzere en büyük eğitim ve test verisine sahiptir. Makine öğrenim modellerinin sadece tanı koydurucu özelliği ile değil hastalıkla ilişkili laboratuvar testleri arasında da karşılaştırma yapma özelliği ile de kullanılabilirliği gösterilmiştir (25).

Mei ve arkadaşlarının Ağustos 2020'de yayınlanan çalışmasında makine öğrenim modelleri COVID-19 tanısında, sadece radyolojik görüntü (toraks BT); sadece klinik bilgi (anamnez, demografik bilgiler ve laboratuvar sonuçları (lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısı)) ve her ikisinin kombinasyonu olarak 3 farklı şekilde kullanılmıştır. COVID-19 hastalarının BT görüntülerinin eğitiminde derin evrişimli nöral ağ (CNN), klinik bilgilerin eğitiminde ise çok katmanlı algılayıcı (MLP) model uygulanmıştır. Çalışmada CNN, MLP, Joint (CNN + MLP: Radyolojik ve klinik bilginin kombinasyonu) modelleri, bir uzman radyoloji doktoru ve bir uzmanlık öğrencisi radyoloji doktorun performansları kıyaslanmıştır. Joint modele öğretilen radyolojik ve klinik bilginin tamamı uzman ve uzmanlık öğrencisi doktor ile de paylaşılmıştır. En başarılı tanı koydurucu performans 0,92 AUC değeri ile Joint modele aittir (diğer AUC değerleri; CNN:0,86, MLP:0,80, Uzman doktor:0,84, Uzmanlık öğrencisi doktor:0,73). Joint model ayrıca uzman radyolog tarafından normal olarak değerlendirilen BT görüntüsüne sahip fakat COVID-19 pozitif rRT-PCR testi olan 25 hastanın 17'sini de

yakalayabilmiştir (26). Bu çalışma ile makine öğrenim modellerinin performansına laboratuvar verilerine ek diğer klinik bilgilerin de anlamlı katkı yaptığı gösterilmiştir.

Cabitz ve arkadaşlarının Ekim 2020'de yayınlanan çalışmasında 1624 hastadan (%52'si COVID-19 pozitif) elde edilen 72 biyokimyasal test sonucu (hematolojik, koagülasyon, rutin biyokimya, venöz kan gazı, CO-oksimetri, oksijenizasyon ve hasta başı cihaz elektrolit parametreleri) ile yaş, cinsiyet ve spesifik semptomlar kullanılarak oluşturulan veri seti beş farklı makine öğrenim modeli (lojistik regresyon, naive bayes, k en yakın komşu, rastgele ağaç ve destek vektör makinesi) ile kullanılmıştır. Bu çalışma literatürden bu yazıya dâhil ettiğimiz çalışmalar arasında en çok biyokimyasal testin ve sonucunun öğrenimde kullanıldığı çalışmadır. Tüm verilerden elde edilen en başarılı performans lojistik regresyon modeline ait 0,86 AUC değeridir. Bu modelin three-way versiyonu ile (İkili sınıflandırma yerine üç boyutlu sınıflandırıcı kullanarak güveni düşük verilerin çıkartılması ve öğrenmenin tekrar yapılması (14) 0,95 AUC değeri elde edilmiştir. Ayrıca iki alt veri seti olarak COVID-19 spesifik parametreler (32 test) ve hematolojik testler (21 test) ile öğrenim yapılmış ve valide edilmiştir. COVID-19 spesifik parametreler ile yapılan eksternal validasyonda farklı bir hastaneye ait 58 hasta (%50'si COVID-19 pozitif) kullanılmış, 0,83-0,87 arası değişen AUC değerleri (en başarılı model: k en yakın komşu) elde edilmiştir. LDH, aspartat aminotransferaz (AST) ve fibrinojen en önemli üç dışlama testi olarak belirtilmiştir. Hematolojik testler ile yapılan internal validasyonda ise öğrenme verilerin alındığı hastaneden 2018 yılına ait 54 hasta sonucu kullanılmıştır. Bu veriler ile rastgele orman modeli %96 spesifite göstermiştir. Kısıtlı yeni veriler ile modellerin genellenebilirliği ve kullanılabilirliğinin test edilmesi, hemogram gibi kısa turn-around time sahip testler ile makine öğrenim modellerinin geliştirilmesi gerektiği bu çalışmada vurgulanan temel iki nokta olmuştur (32).

## SONUÇ

Sonuçları tahmin etmek için algoritmalar ve modellerden yararlanmanın mümkün olması makine öğrenimini avantajlı kılar. Dikkat edilmesi gereken konu, popülasyonu yansıtan hasta verileri ile doğru



yapılandırılmış modellerin kullanılmasını sağlamaktır. Makine öğrenim modellerinin hızlı bir şekilde literatüre girmesi modellerin güvenilirliğinde şüphe yaratmaktadır. Wynants ve arkadaşları (45) bu konuya değinerek birçok COVID-19 prediksyon modeli çalışmasında bias riskinin yüksek olduğunu belirtmiş, hasta seçimleri ve dışlama kriterlerinin detaylandırılmaması en önemli bias kaynağı olarak gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca daha sistematik model oluşturmak adına Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD) rehberi önerilmiştir (46). Bu rehber tıbbi tanı ve takip amaçlı oluşturulan prediksyon modellerinin geliştirilmesi, validasyonu ve güncellemesi basamaklarını standardize etmek adına oluşturulmuş 22 maddelik bir kontrol listesine sahiptir. Her madde gerekçeleri ile açıklanmış, örnekler ile detaylandırılmıştır. Yazarlara, hakemlere ve editörlere yardım edecek referans bir rehber olması hedeflenmiştir. Önümüzdeki dönemde geliştirilecek makine öğrenim modelleri için TRIPOD ve benzeri rehberler eşliğinde çalışma planı oluşturulması sonuçların daha güvenli yorumlanmasına ve bilgi akışının daha sağlıklı olmasına katkıda bulunacaktır.

Makine öğrenim modellerinin uygulanabilirliği konusunda en önemli konu hedef popülasyona uygun validasyon gerçekleştirmektir (47). COVID-19'un demografik özelliklere göre farklı klinik gösterdiği bilinmektedir (48). Brinati ve arkadaşları, oluşturdukları modeli bu hedefle bir web sitesine (<https://covid19-blood-ml.herokuapp.com>) aktarmışlardır. Sağlık kuruluşlarının ve klinisyenlerin düşük bir eforla web sitesi üzerinden eksternal validasyonu gerçekleştirebileceği belirtilmiştir (44). Modellerin kolay erişilebilir ve test edilebilir olması günlük pratiğe geçişi hızlandıracak önemli faktörlerden biridir. Web tabanlı kullanımın yanı sıra laboratuvar bilgi sistemine entegre validasyon süreçlerini deneyimleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

COVID-19'a farklı açılardan yaklaşan birçok çalışmada algoritmalar referans metoda çok yakın performans göstermiştir. Rutin biyokimya testleri ise bu konuda gerek kolay kullanılabilir alt yapısı gerekse testlerin klinik yararlanımı olarak makine öğrenimi için ideal bir alan olmuştur. Testlerin biyolojik varyasyonu ve özellikle rutin testlerin düşük spesifitesi kısıtlayıcı

özellikler olsa da büyük validasyon veri setleri ve anlamlı fark yaratan testlerin ek sınıflandırıcı modeller ile beraber kullanılmasıyla bu sorunlar aşılabılır. Her ne kadar başarılı bir validasyon ve entegre bir kullanım gerçekleştirilse de makine öğrenim modellerinin dinamik bir yapıya sahip olması gerektiği unutulmamalıdır. Modeller nihayetinde virüsün sebep olduğu klinik durumlar ve laboratuvar sonuçları üzerinden tahmin yapmaktadır. Bu sebeple modellerin yeni veri setleri sürekli güncellenmesi ve güncellenmiş modellerin tek başına kullanımından çok doktor kararına yardımcı bir araç olarak düşünülmesi gerekmektedir.

Artan yapay zeka kullanımı nedeniyle oluşan iş kaybı, etik ve hukuki konular robotik uygulamaların kullanımına yönelik bazı endişeleri beraberinde getirir de pandemi döneminde oluşturulmuş algoritmalar ve zenginleşen literatür ile makine öğrenimi-klinik prediksyon ilişkisi gelecekte de üzerinde çalışılan bir konu olmaya devam edecektir.

#### KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020) COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. [Erişim tarihi: 24 Ocak 2021] Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html>.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Erişim tarihi: 23 Mart 2021] Erişim adresi: <https://covid19.who.int>.
3. Dikmen A, Kına M, Özkan S, İlhan M. COVID-19 Epidemiyolojisi: Pandemiden Ne Öğrendik? J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;1(COVID-19 Özel Sayı):S29-36.
4. World Health Organization. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization. [Erişim tarihi: 24 Ocak 2021] Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>.



5. Coronavirus Testing Basics. [Erişim tarihi: 24 Ocak 2021] Erişim adresi: <https://www.fda.gov/media/140161/download>.
6. Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:171-83..
7. Wikramaratna PS, Paton RS, Ghafari M, Lourenço J. Estimating the false-negative test probability of SARS-CoV-2 by RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(50):2000568. doi:10.1101/2020.04.05.20053355.
8. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goona A, Limsukon A et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5):e00297-20. doi: 10.1128/JCM.00297-20.
9. Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 2020;S0735-6757(20)30178-9.
10. Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv.* 2021;7(1):eabd5393. doi: 10.1126/sciadv.abd5393.
11. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1518-24.
12. Russell SJ, Norvig P. (2010). *Artificial Intelligence: A Modern Approach* (Third ed.). Prentice Hall. [Internet]. [Erişim tarihi: 13 Şubat 2021] Erişim adresi: <https://www.cin.ufpe.br/~tfl2/artificial-intelligence-modern-approach.9780131038059.25368.pdf>.
13. Alpaydin E. (2010). *Introduction to Machine Learning*. MIT Press. p. 9. [Internet]. [Erişim tarihi: 13.02.2021] Erişim adresi: <https://www.cmpe.boun.edu.tr/~ethem/i2ml2e/>.
14. Cabitza F, Banfi G. Machine learning in laboratory medicine: waiting for the flood?. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(4):516-24.
15. Rohr UP, Binder C, Dieterle T, Giusti F, Messina C, Toerien E et al. The Value of In Vitro Diagnostic Testing in Medical Practice: A Status Report. *PLoS One.* 2016;11(3):e0149856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149856> Erişim adresi: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0149856>
16. Lin C, Karlson EW, Canhao H, Miller TA, Dligach D, Chen PJ et al. Automatic prediction of rheumatoid arthritis disease activity from the electronic medical records. *PLoS One.* 2013;8(8):e69932. doi.org/10.1371/journal.pone.0069932 Erişim adresi: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0069932>
17. Nelson DW, Rudehill A, MacCallum RM, Holst A, Wanecek M, Weitzberg E et al. Multivariate outcome prediction in traumatic brain injury with focus on laboratory values. *J Neurotrauma.* 2012;29(17):2613-24.
18. Liu KE, Lo CL, Hu YH. Improvement of adequate use of warfarin for the elderly using decision tree-based approaches. *Methods Inf Med.* 2014;53(1):47-53.
19. Razavian N, Blecker S, Schmidt AM, Smith-McLallen A, Nigam S, Sontag D. Population-Level Prediction of Type 2 Diabetes From Claims Data and Analysis of Risk Factors. *Big Data.* 2015;3(4):277-87.
20. Cao Y, Cheng M, Hu C. UrineCART, a machine learning method for establishment of review rules based on UF-1000i flow cytometry and dipstick or reflectance photometer. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(12):2155-61.
21. Goldstein BA, Navar AM, Carter RE. Moving beyond regression techniques in cardiovascular risk prediction: applying machine learning to address analytic challenges. *Eur Heart J.* 2017;38(23):1805-14.
22. Diri B, Varlı AS. Visualization and analysis of classifiers performance in multi-class medical data. *Expert Systems with Applications.* 2008;1(34):628-34.

23. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–20.
24. Joshi RP, Pejaver V, Hammarlund NE, Sung H, Lee SK, Furmanchuk A et al. A predictive tool for identification of SARS-CoV-2 PCR-negative emergency department patients using routine test results. *J Clin Virol.* 2020;129:104502.
25. Yang HS, Hou Y, Vasovic LV, Steel P, Chadburn A, Racine-Brzostek SE et al. Routine Laboratory Blood Tests Predict SARS-CoV-2 Infection Using Machine Learning. *Clin Chem.* 2020;66(11):1396-404.
26. Mei X, Lee HC, Diao K, Huang M, Lin B, Liu C et al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of COVID-19 patients. Preprint. medRxiv. 2020;2020.04.12.20062661. doi: 10.1101/2020.04.12.20062661. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0931-3>
27. Meng Z, Wang M, Song H, Guo S, Zhou Y, Li W et al. Development and utilization of an intelligent application for aiding COVID-19 diagnosis. medRxiv. 2020;2020.03.18.20035816. doi:10.1101/2020.03.18.20035816 Erişim adresi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20035816v1>
28. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L et al. A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study Using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):833-40.
29. Sun L, Song F, Shi N, Liu F, Li S, Li P et al. Combination of four clinical indicators predicts the severe/critical symptom of patients infected COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;128:104431.
30. Yu H, Shao J, Guo Y, Xiang Y, Sun C, Yuan Y. Data-driven discovery of clinical routes for severity detection in COVID-19 pediatric cases. medRxiv. 2020;2020.03.09.20032219. DOI: 10.1101/2020.03.09.20032219. Erişim adresi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20035816v1.full>
31. Yadaw AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health.* 2020;2(10):e516-e525.
32. Cabitza F, Campagner A, Ferrari D, Di Resta C, Ceriotti D, Sabetta E et al. Development, evaluation, and validation of machine learning models for COVID-19 detection based on routine blood tests. *Clin Chem Lab Med.* 2020;59(2):421-31.
33. Samuel AL. Some Studies in Machine Learning Using the Game of Checkers. *IBM Journal of Research and Development.* 1959;44:206–226.
34. Schwartz WB. Medicine and the computer. The promise and problems of change. *N Engl J Med.* 1970;283(23):1257-64.
35. Alvin R, Jeffrey D, Isaac K. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1347-58.
36. Sun K, Chen J, Viboud C. Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowdsourced data: a population-level observational study. *Lancet Digital Health.* 2020;2(4):e201-e208.
37. Husnayain A, Fuad A, Su EC-Y. Applications of Google Search Trends for risk communication in infectious disease management: a case study of the COVID-19 outbreak in Taiwan. *Int J Infect Dis.* 2020;95:221-3.
38. Bung N, Krishnan SR, Bulusu G, Roy A. De novo design of new chemical entities (NCEs) for SARS-CoV-2 using artificial intelligence. *ChemRxiv.* 2020. doi:10.26434/chemrxiv.11998347.v2. Erişim adresi: [https://chemrxiv.org/articles/preprint/De\\_Novo\\_Design\\_of\\_New\\_Chemical\\_Entities\\_NCEs\\_for\\_SARS-CoV-2\\_Using\\_Artificial\\_Intelligence/11998347](https://chemrxiv.org/articles/preprint/De_Novo_Design_of_New_Chemical_Entities_NCEs_for_SARS-CoV-2_Using_Artificial_Intelligence/11998347).
39. Enayatkhani M, Hasaniazad M, Faezi S, et al. Reverse vaccinology approach to design a novel multi-epitope vaccine candidate against COVID-19: an in silico study. *J Biomol Struct Dyn.* 2020:1-16.

40. Yan L, Zhang HT, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *J Mach Intell.*2020;2:283-8.
41. Ikemura K, Bellin E, Yagi Y, Billet H, Saada M, Simone K et al. Using Automated Machine Learning to Predict the Mortality of Patients With COVID-19: Prediction Model Development Study. *J Med Internet Res.* 2021;23(2):e23458. doi:10.2196/23458. Erişim adresi: <https://www.jmir.org/2021/2/e23458/>
42. Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T, Gorkom KN, Zaki N. Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: informative values, thresholds, ML model performance. *BMJ Open.* 2021;11(2):e044500. doi:10.1136/bmjopen-2020-044500. Erişim adresi: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/2/e044500>
43. Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Bellón JM, Jarrín I et al. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax.* 2021;thoraxjnl-2020-216001. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216001. Erişim adresi: <https://thorax.bmj.com/content/early/2021/02/25/thoraxjnl-2020-216001?rss=1>
44. Brinati D, Campagner A, Ferrari D, Locatelli M, Banfi G, Cabitza F. Detection of COVID-19 Infection from Routine Blood Exams with Machine Learning: A Feasibility Study. *J Med Syst.* 2020;44(8):135.
45. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;369:m1328. Doi:10.1136/bmj.m1328. Erişim adresi: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1328>
46. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):W1-W73.
47. Cabitza F, Zeitoun JD. The proof of the pudding: in praise of a culture of real-world validation for medical artificial intelligence. *Ann Transl Med.* 2019;7(8):161.
48. Lippi G, Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Clinical and demographic characteristics of patients dying from COVID-19 in Italy vs China. *J Med Virol.* 2020;92(10):1759-60.

# COVID-19 postmortem ve otopsi bulguları

POSTMORTEM AND AUTOPSY FINDINGS OF COVID-19

 Göksevil BÜLBÜL,  Deniz GÖKÇAY,  Elif YUMUK,  Sumru ÇAĞAPTAY,  Serra Begüm EMECEN,  Fatma Sema ANAR,  Sülen SARIOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

COVID-19 pandemisinde ilk olgunun izlendiği Aralık 2019'dan sonra geçen 15 ay içinde hastalığın tedavisinin bulunması için fizyopatolojisinin anlaşılması büyük önem taşımıştır. Postmortem inceleme ve otopsi bulguları ile hastalığın sadece bir pulmoner epitel hastalığı olmadığı anlaşılmıştır. Otopsi incelemeleri ile özellikle kötü klinik gidişli hastalarda endotelialit ile seyreden trombüslerin yaygın olarak izlendiği çoklu organ tutulumu olan bir hastalık haline dönüştüğü belirlenmiştir. Diffüz alveolar hasar, ağır endotelial hasar, mikroanjyopati, vasküler tromboz baskın akciğer bulguları arasındadır. Kardiyovasküler sistemde sıklıkla kardiyomegali ve trombüs ile sinir sisteminde mikrotrombüs varlığı, akut enfarkt, astrogliozis, mikroglial nodüller saptanmıştır. Böbreklerde farklı glomerulonefritler, tübüler hasarlanma, trombotik lezyonlar izlenmiştir. Karaciğerde fibrinöz mikrotrombüs, hepatik steatoz, hafif hepatit bulguları ve portal yangı sık izlenen bulgulardır. İnce barsaklarda ise en sık bulgular mikrotrombüs, nekroz ve lenfositik endotelialittir. Farklı organlarda endotel ve parankim hücrelerinde elektron mikroskopi veya immünohistokimya ile virüs saptanmıştır. Çok sayıda ölüme neden olan pandemide, trombotik süreçlerin fark edilmesi tedavi yaklaşımını etkilemiştir. Gelecekte de hastalığın ve geç dönem etkilerinin anlaşılmasında otopsi bulgularının katkısının süreceği ön görülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, bilimsel otopsi, endotelialit, trombüs

## ABSTRACT

In the COVID-19 pandemic, within the 15 months after December 2019, when the first case was observed, it has been of great importance to understand the pathophysiology of the disease in order to find treatment. Postmortem examination and autopsy findings revealed that the disease is not only a pulmonary epithelial disease. With autopsy examinations, it has been determined that COVID-19 has turned into a disease with multi-organ involvement in which thrombi with endothelialitis is commonly observed in patients especially with poor clinical course. Diffuse alveolar damage, severe endothelial damage, microangiopathy, vascular thrombosis are among the predominant lung findings. In the cardiovascular system cardiomegaly and thrombus, in the nervous system, presence of microthrombus, acute infarction, astrogliosis, microglial nodules have been detected. Different glomerulonephritis, tubular damage, thrombotic lesions were observed in the kidneys. In the liver, fibrinous microthrombus, hepatic steatosis, mild hepatitis findings and portal inflammation are common findings. In the small intestine,


## Sülen SARIOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Patoloji AD

İnciraltı-İzmir, Türkiye

E-posta: sulensari@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-4877-3064>

most common findings are microthrombus, necrosis and lymphocytic endothelialitis. Virus was detected by electron microscopy or immunohistochemistry in endothelial and parenchymal cells in different organs. The realization of thrombotic processes has affected the treatment approach in the pandemic that causes many deaths. It can be predicted that the contribution of autopsy findings will continue in order to understand the disease and its late effects in the future.

**Keywords:** COVID-19, scientific autopsy, endothelialitis, thrombus

İlk olarak Aralık 2019'da Vuhan'da ortaya çıkıp kısa sürede tüm dünyaya yayılan, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2)'nin insanlarda sebep olduğu yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), asemptomatik seyredilebilirle beraber, spektrumu basit soğuk algınlığından ölüme dek değişkenlik göstermektedir. Enfeksiyonun belirtileri sıklıkla respiratuar sistemde görülmekte olup kardiyovasküler, gastrointestinal, genitouriner ve santral sinir sisteminde de yaygın semptomlar bildirilmiştir.

SARS-CoV-2'nin, insan vücudundaki hücrelere, ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2) reseptörleri üzerinden girdiği bilinmektedir. ACE2 reseptörlerinin yalnızca solunum sisteminde değil, kan damarları, beyin, böbrek gibi diğer organlarda da yer alması, virüsün bu süreçteki çok sayıda organ üzerinde yaptığı hasarı açıklamaktadır (1, 2).

Pandemi sürecinde yapılan aktif otopsiler; hem COVID-19 hastalığı ile ilgili araştırmaların ilerlemesine katkı sağlamak, hem de hastalığın tanısı, etiolojisi ve patogenezi bir noktaya kadar netleştirmek, doku değişikliklerini keşfetmek ve nihayetinde bir tedavinin uygun ve makul olup olmadığını belirlemek için kaçınılmaz bir yöntemdir. Bilimsel otopsinin ve patoloğların salgın hastalıklardaki rolü oldukça büyüktür (3, 4).

Biz bu derleme ile literatürde yayınlanmış olan, COVID-19 hastalığının postmortem ve otopsi bulguları ile organ tutulumlarının histopatolojik özelliklerini özetleyerek; SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hasar oluşturma mekanizmaları ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamayı, bu şekilde hasta tedavilerinin geliştirilmesine de katkıda bulunmayı amaçlamaktayız.

## PULMONER TUTULUM

Pulmoner tutulum COVID-19 ölümlerinin büyük bir çoğunluğunda izlenmektedir. Otopsi serilerinde makroskopik olarak en sık görülen bulgu akciğer ağırlığında artış ve pulmoner ödem, daha az oranda ise konsolidasyon odaklarıdır. Hastaların sadece bir kısmında makroskopik olarak pulmoner trombüs görülmüştür. Bütün otopsi serilerinde COVID-19'un mikroskopik majör bulgusu diffüz alveolar hasar olarak belirtilmiştir. Diffüz alveolar hasar, akut respiratuar distres sendromunun mikroskopik karşılığı olup, interstisyel ve intraalveolar ödem, fibrin birikimi, hiyalin membranlar, tip II pnömosit hiperplazisi ve ilerleyen dönemlerde fibrozis ile karakterizedir. COVID-19 postmortem histolojik incelemelerde özellikle akut, organize veya akut-organize diffüz alveolar hasar izlenmektedir.

2020'nin ilk yarısında Çin'de yapılan 37 vakalık otopsi serisinde mikroskopik olarak çoğunlukla monosit ve makrofajlardan oluşan yangı ve hiyalin membran oluşumunun eşlik ettiği diffüz alveolar hasar görülmüştür. Aynı seride tip II pnömosit hiperplazisi, pulmoner damarlarda vaskülit ve tromboz dikkati çeken diğer bulgulardandır. ACE2 eksprese eden özellikle tip 2 alveolar pnömositler, bronşiyal mukoza hücreleri ve makrofajlar SARS-CoV-2 proteini ile immünhistokimyasal olarak pozitif boyanmıştır (5).

Kommos ve ark. (6) akciğer parankiminde erken dönem lezyonların, alveolar damarlarda mikrotrombüs ve fokal intraalveolar fibrin oluşumuyla karakterize yamalı bir tutulum sergilediğini, sonrasında tip II pnömosit hiperplazisi ve metaplazisi ile birlikte hiyalin membran oluşumu, ileri dönemde ise daha diffüz ve fibrotik bir akciğer tablosu oluşturduğunu belirtmiştir. Her dönemde

alveolar kapiller damarlarda mikrotrombüs görülmüş, dolayısıyla alveolar kapiller hasarın hastalık progresyonunda önemli bir rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Ackermann ve ark. (7) yaptıkları çalışmada SARS-CoV-2'nin anjiyosentrik özelliklerini tanımlamışlardır. İnceledikleri 7 otopsi akciğerinde ağır endotelial hasar, mikroanjyopati, vasküler tromboz ve yeni damar oluşumu görmüşler, yeni damar oluşumunun intussusepsif anjiogenez yoluyla gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada; enfekte insanların akciğerlerinde, enfekte olmayan kontrollere göre daha fazla ACE2 pozitif hücelere rastlanmıştır ve enfekte akciğerlerin endotelial hücrelerinde intersellüler bağlantılarda bozulma, hücresel şişme, bazal membranla bağlantının kopması gibi bulgular izlenmiştir.

Nicolai ve ark. (8) yaptıkları çalışmada otopsielerde görülen mikrotrombüslerin immünotrombozis yolağıyla meydana geldiğini ileri sürmüşler, bu yolağın patogenezinde prokoagulan özelliği bulunan nötrofil hücre dışı tuzakların (NET) görev aldığını ve NET oluşumunun disreğüle platelet ve nötrofillerin tetiklemesiyle gerçekleştiğini savunmuşlardır.

İsviçre'de yapılan 21 olguluk bir diğer seride ise vakaların tümünde pulmoner kapiller damarlarda konjesyona rastlanmıştır. Çoğu olguda az sayıda interstisyel lökosit izlenmiş olup bunun yanı sıra tip II pnömositlerden köken alan reaktif sinsisyal dev hücreler görülmüştür (9).

De Michele ve ark. (10) 40 olgunluk postmortem incelemenin 36'sında intravasküler fibrin ve plateletten zengin agregat (IFPA), 29'unda diffüz alveolar hasarın akut ve organize evrelerini kapsayan akut akciğer hasarı, 20'sinde kompleks yapılar oluşturan dilate kapillerlerin proliferasyonu ile karakterize vasküler konjesyon ve hemanjiyomatöz tip değişiklik (VCHL) gözlemlenmiştir. Olguları akut akciğer hasarı izlenen ve izlenmeyen olarak iki gruba ayırıp, akut akciğer hasarı izlenmeyen gruptakilerin tamamında VCHL ve IFPA görüldüğünü ve dolayısıyla bu grup hastalarda kardiyak ve vasküler sebeplerle ölüm gerçekleşebileceğini belirtmişlerdir.

İtalya'da yapılan 22 olguluk otopsi serisinde (11) mikroskopik olarak alveolar septa ve damar çevresinde CD15+ granülosit, CD68+ makrofaj ve CD3+ T lenfositlerinden oluşan yoğun yangı dikkati çekmektedir. Bu alanların CD4+ ve CD8+ T lenfositler içerip, CD20+ B lenfosit içermediği immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Özellikle tip II pnömositler, T hücre aktivasyon modülatörü olarak görev alan CD26/DPP4 ile perivasküler inflamatuvar alanlardaki lenfositler ise T hücre ekstrasvasiyonunda görev alan kemokin reseptörü CXCR3 ile immünohistokimyasal olarak pozitif boyanmıştır.

Nienhold ve ark. (12) postmortem COVID-19 ve normal akciğer dokularında interferon stimüle genleri (ISG) incelemiş, bu çalışmada yüksek ISG ekspresyonunun yoğun sitokin salınımı ve yüksek viral yük ile karakterize olduğu ve bu hastaların akciğerinde daha az hasar görülmesine rağmen daha erken ölümün meydana geldiği saptanmıştır. Düşük ISG ekspresyonunda ise tam tersine daha düşük viral yük görüldüğü ancak diffüz alveolar hasar ve koagülopatinin eşlik ettiği ağır akciğer hasarı, yaygın yangısal hücreler ve geç ölümün meydana geldiği belirtilmiştir.

Washington'da yapılan 14 vakalık seride semptom başlangıcından sonraki ilk 7 günde ölen hastalarda organize diffüz alveolar hasara rastlanmıştır ve akciğer hasarının subklinik evrede başladığı ileri sürülmüştür (13).

Otopsi serilerinde akciğerlerde görülen bir diğer bulgu ise akut bronkopnömidir. Roden ve arkadaşlarının 8 otopsi serisinde (14) bütün hastalarda akut bronkopnömi izlenmiştir. Akut bronkopnömi sebebi olarak COVID-19 enfeksiyonunun bakteriyel süperenfeksiyona yatkınlığı artırması, semptom başlangıcı ve ölüm arasında geçen sürenin uzaması, hastaların çoğunun ek komorbiditelere sahip olması, özellikle kültür negatif çıkan olgularda SARS-CoV-2'nin diffüz alveolar hasar ile birlikte akut bronkopnömiye yol açması gibi hipotezler ortaya atılmıştır. Diğer otopsi serilerinin bulguları da göz önüne alınırsa bu hipotezlerden bakteriyel süperenfeksiyon ön plana çıkmaktadır.

Vuhan'da Li ve ark.'ın (15) yaptığı 30 vakalık otopsi serisinde, 28 akciğerde diffüz alveolar hasar görülmüş, bunların 12'sinin histomorfolojik olarak alveolar duvar



kalınlaşması ve alveolar duktus fibrozisiyle karakterize, diffüz alveolar hasarın ileri evresi olan fibrotik evrede olduğu belirtilmiştir. Bu hastaların diğerlerine göre daha genç olması, daha uzun hastalık, hastanede kalış ve ventilasyon süreci geçirmeleri dikkat çekmektedir.

Aesif ve ark.'ın (16) COVID-19 geçiren ve bu süreçte ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) kullanılmış 3 hastanın akciğerlerini inceledikleri çalışmada, hastaların birinde masif unilateral akciğer nekrozu ve yoğun Candida kolonizasyonunun eşlik ettiği 8 haftanın üzerinde persiste eden diffüz alveolar hasar izlenmiş olup, diğer iki hastada fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni ile uyumlu, diffüz ve homojen interstisyel değişiklikler izlenmiştir. Çalışmada fibrotik bulguların ventilatör ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmuş olup, COVID-19 geçirmiş hastalarda, akciğerlerde sekel olarak interstisyel fibrozis gelişebileceği bildirilmiştir.

#### KARDİYOVASKÜLER TUTULUM

COVID-19 hastalığında kardiyovasküler sistem büyük ölçüde etkilenen sistemlerdendir (17). Yapılan çalışmalar incelendiğinde makroskopik olarak en sık görülen bulgunun kardiyomegali/kalp ağırlığında artış olduğu anlaşılmıştır. Mikroskopik değişiklikler ise kardiyovasküler komorbiditelerin yaygınlığı sebebi ile oldukça heterojen olup en dikkat çekici bulgu SARS-CoV-2'ye bağlı edinilmiş koagülopati ve bu durumun intramiyokardiyal trombüs gibi olası sonuçlarını içermektedir.

Ciddi pnömoni, ARDS ve genellikle çoklu organ yetmezliği ölümcül vakalarda esas gözlenen klinik durumlardır ve kardiyovasküler komorbiditesi olanlar yüksek risk teşkil eden grubu oluşturmaktadır (18, 19). 32 vaka içeren bir otopsi serisi incelendiğinde en yaygın rastlanan kardiyak komorbidite hipertansiyon (%72) olup bunu koroner arter hastalığı ve kronik kalp yetmezliği izlemektedir (%33 ve %22). Olguların %38'inde iki veya daha fazla kardiyak komorbidite gözlenmiştir. Makroskopik olarak 28 (%87,5) olguda orta derecede kardiyomegali saptanmış olup miyosit hipertrofisi 24 (%75) olguda saptanmıştır. İncelenen vakaların yarısından fazlasında koroner arterlerde orta derecede ateroskleroz görülmüştür. Bu süreçte 1 vaka troponin yükselmesi ve

miyokardiyal disfonksiyon saptanması sonucu aterosklerotik plakta kanama ya da trombüse bağlı akut miyokard infarktüs (Mİ) tanısı almıştır. Konjenital kalp hastalığı tanısı ve buna bağlı ameliyat öyküsü olan bir olguda lenfositik miyokardit saptanmış olup viral belirtilerin tanıdan geç ortaya çıkması, saptanan durumun enfeksiyon ile ilişkisiz olduğunu düşündürmüştür. En değerli histolojik bulgu olan intramiyokardiyal trombüs, olguların %19'unda saptanmıştır. Endotel hasarı ve tromboz SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, mikroanjyopatinin yansımaları olarak değerlendirilmiştir (20). Bu bulguların yanı sıra Bois ve ark.'ın (21) yapmış olduğu bir çalışmada ise 15 SARS-CoV-2 tanısı almış hastanın 12'sinde nonoklüziv fibrin mikrotrombüsü saptanmış olup bu durumun, dissemine intravasküler koagülopati ve trombotik mikroanjyopatiden farklı olarak SARS-CoV-2'ye bağlı edinilmiş sistemik koagülopati ile ilişkili olduğu düşünülmekle beraber mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. 5 olguda aktif lenfositik miyokardit saptanmış olup virüsün, miyositlerde veya endotel hücrelerde varlığı gösterilememiştir.

Menter ve ark.'ın (22) yaptığı 21 olguluk bir otopsi serisinde %71 oran ile miyokardiyal hipertrofi en yaygın görülen bulgu olarak ortaya konmuştur. Yaşları 76-96 arasında değişen 6 olguda immunohistokimyasal olarak amiloid transtiretin olduğu kanıtlanmış olan senil amiloidoz saptanmıştır. Ayrıca 3 olguda kardiyak miyositlerde perakut fokal nekroz saptanmış olup şok sekeli olarak yorumlanmıştır. 1 olguda akut MI gözlenmiştir. Aortada ülser plaklar şeklinde ciddi jeneralize ateroskleroz vakaların %70'inde mevcuttur.

Komorbiditesi olan ve olmayan iki grubun otopsi bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada kalbin ağırlığında artış, makroskopik ve miyositik hipertrofi ve kalbin odacıklarında çap artışı ortak bulgular arasındadır. Komorbiditesi olan vakalarda miyokardiyal iskemi, inflamatuvar değişiklikler, sol ventrikülde hipertansif değişiklikler ve mitral anulusta ve aortik kapakta kalsifikasyonlar saptanmıştır. Komorbiditesi olmayan grupta ise adventisyada mononükleer hücre infiltrasyonu ve perikardit görülmesi, kalbin altta yatan hastalıktan bağımsız olarak tehlikeye girebileceğini göstermektedir (11).

Remmelink ve ark.'ın (23) yaptığı bir çalışmada miyokardit gibi virüse bağlı spesifik organ hasarı gözlenmemiş olup post-mortem incelemelerde altta yatan kronik hastalığa bağlı heterojen bulgular dikkat çekmektedir. Mikroskopik olarak incelendiğinde ise septik şoka veya yangıya bağlı değişiklikler gözlenmiştir. Bu özgün olmayan bulgular ışığında "akut kalp hasarı" olarak bildirilen vakaların her zaman miyokardit olarak yorumlanmaması gerektiği veya "akut miyokardiyal iskemik" ve buna bağlı troponin yüksekliğinin septik şok ile de ilişkili olabileceğinin göz ardı edilmemesi gerektiği vurgusu yapılmaktadır.

Yine farklı çalışmalarda üst ve alt solunum yollarından alınan sürüntü örneklerinin ve akciğer bloğundan yapılan RT-PCR testinin negatif olduğu fakat miyositlerden virüsün izole edildiği bir fulminan miyokardit vakası (24), anjiyografik ve makroskopik olarak mid-apikal balonlaşmanın gözlemlendiği SARS-CoV-2 ilişkili Takotsubo Sendromu gibi nadir görülen durumlar da bildirilmiştir (25).

## NÖROLOJİK TUTULUM

SARS-CoV-2 nöropatogenezinin potansiyel mekanizmaları Morgello ve arkadaşlarının çalışmasında şu şekilde tanımlanmaktadır:

- Direkt enfeksiyon: Olfaktör nöroepitelin enfeksiyonu ve virüsün transaksional olarak derin beyin bölgelerine ilerlemesi
- Beyin damarlarının enfeksiyon ve yangısı:
  - Virüsün endotel ve damar yapılarından nöronlara ve gliaya yayılımı
  - Damar tıkanması veya iskemik yanı sıra kanama ile birlikte yangı ve vaskülit
- Lenfosit, monosit ve makrofajların enfeksiyonu
- İmmün-aracılı hasar yoluyla kan-beyin ve kan-BOS bariyerlerinden geçiş
- Viral enfeksiyonun yayılımı ile kan-beyin ve kan-BOS bariyerlerinden geçiş
- Enfeksiyonun yan etkilerine bağlı hasar:
  - Trombofili ve serebral infarkt
  - Düzensiz immünite ve beyinde demyelinizasyon veya nekroz (26).

Bryce ve ark.'ın (27) çalışmasında COVID-19 nedeniyle ölen 20 hastanın incelenmesinde farklı bulgular ortaya konmuştur. En çarpıcı bulgu olan yaygın mikrotrombüs varlığı ve akut enfarkt 6 (%30) olguda gözlenmiştir. Enfarktlarda farklı vasküler dağılım saptanmıştır. Bir olguda büyük serebral arter alanında enfarkt izlenirken, küçük-yamasal periferik ve derin parankimal iskemik enfarktlar üç olguda saptanmıştır. Bir olguda ise derin gri cevher yapılarında kanama görülmüştür. Kafa içi kanamalı lezyonlar yoğun bakım ünitelerinde uygulanan ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gibi tedavilerin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir (28).

Kırk üç vakalık postmortem beyin değişikliklerinin incelendiği bir seride tüm olgularda nedensel bağlantı bulunamayan ve çeşitli hastalıklarda izlenebilen, özgün bir bulgu olmayan astrogliazis izlenmiştir. Beyin sapı ve serebellumda ise mikroglial nodüller saptanmıştır (28).

Bir diğer çalışmada ise beyinde ya da leptomeninkslerde yangı ve COVID-19 ilişkili menenjit ya da ensefalit kanıtı bulunamamıştır. Bazı olgularda dağınık perivasküler ve leptomeningeal CD3+ T lenfositik yangı izlenmiştir. Bu durum diğer sepsis nedenleri ve sistemik yangı olgularında da saptanan bir bulgu olarak yorumlanmıştır (29).

Yüz kırk altı otopsinin incelendiği bir çalışmada 1 olguda akut dissemine ensefalomyelit benzeri lezyonlar raporlanmıştır. Olfaktör sistem incelemesinde ise 14 olguda olfaktör epitelde belirgin akut ve kronik yangı, 18 olguda mikroglial aktivasyon, 1 olguda olfaktör bulbusta kırmızı nöronlar görülmüştür (30). COVID-19 ile bağlantılı anosminin olfaktör bulbustaki astrogliazis ve mikrogliazis ile ilişkili olabileceğinin düşünüldüğü belirtilmiştir (28).

COVID-19 hastalarının beyinlerinde SARS-CoV-2 RNA ve proteinlerinin saptanması, virüsün santral sinir sistemini infiltre edebileceği hipotezini desteklemektedir. Ancak SARS-CoV-2'nin varlığı nöropatolojik değişikliklerin şiddeti ile ilişkili değildir. Santral sinir sistemi hasarının ve nörolojik semptomların virüsün neden olduğu direkt hasarla ilişkili olabileceği gibi bundan daha fazla olarak sitokin fırtınası, nöroimmün uyarım ve

sistemik SARS-CoV-2 enfeksiyonu gibi ek faktörler nedeniyle ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (28).

### ÜRİNER SİSTEM TUTULUMU

Solunum sistemi ve immün sistem, COVID-19'un ana hedefi olsa da üriner sistem de etkilenen sistemler arasındadır. Post-mortem bulgular ile ilgili sistem bazı literatür taraması yapıldığında, çalışmaların böbrek etkileri ve bulguları üzerinde yoğunlaştığı görülmüştür. Bozulmuş böbrek işlevi, farklı merkezli çalışmaların sonuçlarına göre değişik oranlarda bildirilmiş olmakla birlikte, COVID-19 ile hastanede yatan hastaların %5-30'unu etkileyen yaygın bir komplikasyondur. Bu tür hastalarda gelişen proteinüri, hematüri ve akut böbrek hasarı gibi semptomlar sıklıkla geri dönüşlü olsa da COVID-19'daki böbrek komplikasyonlarının yüksek mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (31, 32). SARS-CoV-2'nin kritik hastalarda böbrek hasarını oluşturma mekanizması ile ilgili veriler olgu sunumları veya otopsi serileri ile sınırlıdır. COVID-19'un, böbreği proksimal tübüllerde ve podositlerde yaygın olarak bulunan ACE2 reseptörleri yoluyla doğrudan enfekte ederek etkilediği düşünülmektedir. Öne sürülen diğer mekanizmalar, viral immün yanıt, sitokin fırtınası yanı sıra böbreğin her durumda kolayca etkilendiği hipoksemi, azalmış ağızdan beslenme, dolaşım bozukluğu, protrombotik etkiler ve bu etkiler sonucu oluşan organ işlev kaybı şeklindedir (33-35).

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar çeşitli glomerüller ve tübüler hastalıklar geliştirmektedir. En sık görülen glomerüller bozukluk çökme (kollapsing) glomerülopatidir (11, 13, 33, 34). Bunun dışında minimal değişiklik hastalığı, membranöz nefropati, anti-glomerül bazal membran nefriti ve fokal segmental glomerüloskleroz da bildirilmiştir (31-34). Ayrıca akut tübüler hasar bulguları sıklıkla gözlemlenmiştir (33). Peritübüler ve glomerüler kapillerlerde skleroz, yaygın eritrosit ve trombosit agregasyonuna bağlı obstrüksiyon gözlenen diğer bulgulardandır. Bazı hastalarda tübüler epitelde hemosiderin birikimi, rabdomiyolize bağlı gelişmiş olabileceği düşünülen pigmente tübüler cast yapılarının görüldüğü rapor edilmiştir. İnterstisyel fibrozisin, spesifik olmayan lenfositik yangı ve iskemik değişikliklere bağlı gelişen kapiller kontraksiyon sonucu Bowman boşluğunda

plazma birikimi ile seyreden yalancı kresent yapılarının görülebileceği bildirilmiştir (11, 13, 33, 34). İmmünohistokimyasal olarak, akut tübüler hasarlanması olan hastalarda proksimal tübüllerde belirgin ACE2 ekspresyonu ve renal tübüler epitel hücrelerinde SARS-CoV-2 pozitifliği gösterilmiştir (13, 33). Literatürde sunulan verilerin kısıtlı olması ve değerlendirilen post-mortem vakaların eşlik eden komorbid hastalıklarının da özetlemiş olduğumuz bu histopatolojik bulguları meydana getirebileceği düşünüldüğünde, bulguların COVID-19'a spesifik olmayabileceği unutulmamalıdır. Zaman içerisinde konu ile ilgili literatüre yapılan katkılar arttıkça SARS-CoV-2'nin ürogenital sistem üzerindeki etkilerinin daha anlaşılır hale geleceği düşünülmektedir.

### GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE KARACİĞER TUTULUMU

SARS-CoV-2, solunum yoluyla bulaşan bir virüs olmasına rağmen, COVID-19 hastalığının gastrointestinal ve hepatik belirtileri de bulunmaktadır. Karaciğerde perimortem değişiklikler (konjesyon ve iskemi) dışında başlıca bulgular damarlarda fibrinöz mikrotrombüs, hepatik steatoz, hafif hepatit bulguları ve portal yangıdır. Diğer görülen bulgular ise siroz, sinüzoidal konjesyon ve dilatasyon, lobüler lenfositik infiltratlar, nekroz, venöz obstrüksiyon ve hemofagositozdan oluşmaktadır. Ancak bu bulguların bir kısmının nonspesifik veya önceden varolan hastalıklar ile ilişkili olması muhtemeldir. İnce barsaklarda ise en sık bulgular mikrotrombüs, nekroz ve lenfositik endotelittir (36). Bunun yanı sıra COVID-19 ilişkili gastrointestinal değişiklikler yayınlarm çoğunda açıklanamamaktadır, çünkü otoliz değerlendirmeyi engellemektedir.

Schaller ve ark. (37) tarafından yapılan bir çalışmada karaciğerde minimal periportal lenfoplazmositer yangı ve fibrozis belirtileri izlenmiş ancak özgün olmadığı yönünde yorumlanmıştır.

Zhao ve ark.'ın (38) yaptığı 17 vakalık bir otopsi serisinde, hepatik sinüzoidlerde, santral vende veya portal vende çok sayıda trombosit-fibrin mikrotrombüs yanı sıra makro-mikroveziküler steatoz, portal alanlarda histiyositik hiperplazi, interfaz hepatiti olmaksızın hafif portal ve lobüler yangı, iskemik tip hepatik nekroz ile zon 3'te

kanama bulguları tanımlanmıştır. Steatoz, COVID-19 otopsilerinde yaygın saptanan bir bulgu olup bu durumun iki nedeni olabileceği düşünülmektedir. İlki, hastaların yüksek bir vücut kitle indeksine sahip olması, diğeri ise ARDS (akut respiratuar distres sendromu), SIRS (sistemik enflamatuvar yanıt sendromu) ve çoklu organ yetmezliği dâhil COVID-19 ile ilişkili komplikasyonların neden olduğu hipoksi ve şoka bağlı olabilir. Bu durumların tümü hepatik iskemi ve hipoksi-reperfüzyon hasarını açıklayan nedenler olabilir. Şok bulgularının, ağırlıklı olarak karaciğeri ve böbreküstü bezini etkilediği farklı makalelerde de vurgulanmaktadır (39).

İtalya'da yapılan 22 vakalık otopsi serisinde tüm hastaların karaciğerlerinde makroskopik olarak parankimde konjesyon ve mikroskobik olarak sinüzoidlerde konjesyon ve eritrositlerin Disse aralığına geçişi ortaya konmuştur. Birkaç olguda konjesyon yanı sıra hepatosit nekrozu da izlenmiştir (11).

Ma ve ark.'ın 32 olguluk çalışmasında 17 (%61) hastanın karaciğerinde histopatolojik anormallikler görülmüş olup bu anormallikler içerisinde 9 (%32) olgudaki steatoz en yaygın bulgu olarak bildirilmiştir. Bu otopsi serisinde steatoz bulguları obezite, diabetes mellitus veya hiperlipidemi ile açıklanmaktadır. 6 (%21) olguda portal alanda hafif lenfositik yangı; 3 olguda ise, köprüleşme fibrozisi ve/veya kriptojenik siroz ile birlikte kronik karaciğer hastalığı izlenmiştir. 10 (%36) olgunun sinüzoidlerinde, az miktarda sitoplazmaya sahip, atipik, iri, bazofilik yapılar dikkati çekmiş ancak ne oldukları açıklanamamıştır (40).

Bu serileri de kapsayan iki derleme çalışması ile bulgular özetlenmeye çalışılmıştır. Hammoud ve ark. (3) tarafından yapılan bir derlemede karaciğerde en sık görülen bulgular şu şekilde sıralanmıştır: 118 olguda (%59,3) steatoz, 62 olguda (%31,1) fibrozis, 59 olguda (%29,6) hepatik konjesyon, 54 olguda (%27,1) yangı, 44 olguda (% 22,1) hepatik nekroz, 8 olguda (%4) kolestaz ve 4 olguda siroz.

Bir diğer derleme makalede ise karaciğerde en sık izlenen otopsi bulgusu olarak hepatik konjesyon saptanmış olup bunu sırayla santral ven trombozu ile birlikte hepatik steatoz, portal fibrozis, lenfositik infiltratlar, duktüler

proliferasyon, kanaliküler kolestaz ve hepatosit nekrozu izlenmektedir (41).

Sonuç olarak salgının başlangıcında bir akciğer epitel hastalığı olarak düşünülen tablonun daha karmaşık olduğunun anlaşılmasında otopsi incelemeleri çok önemli katkı sağlamıştır. Derlediğimiz 42 makaledeki toplam 1.513 otopsinin inceleme bulgularına göre; hastalığın şiddetli seyrettiği durumda özellikle çoklu organ tutulumuna neden olduğu anlaşılmıştır. Küçük damar hasarlanmasının (trombüs oluşumu, endotelialitis, kompleman aktivasyonu) akciğerlerin yanı sıra kalp, böbrekler, gastrointestinal kanalı da kapsayacak şekilde çoklu organda ve yaygın olduğu ortaya çıkmıştır. Kaybedilen kişilerin %61'inin akciğerlerinde damar hasarına yol açan tutulumun da olduğu saptanmış ve elektron mikroskopi ile incelenen böbreklerin neredeyse yarısında böbrekte virüs belirlenmiştir (42). İnfluenza ve COVID-19 enfeksiyonlarından kaybedilen aynı yaşta yedışer hastanın akciğer bulguları karşılaştırıldığında, her iki durumda da akciğerde yaygın alveolar hasarlanma ve damar çevresi T lenfositler bulunduğu saptanmıştır. COVID-19 olan kişilerde ek olarak şiddetli endotel hasarı, endotelde virüs bulunması, hücre membranlarının parçalanması, yaygın tromboz ve mikroanjiyopati izlendiği, alveolar kapiller mikrotrombüs oluşumunun 9 kez fazla ve intussuseptif (birbiriyle birleşen, iç içe geçen) biçimde yeni damar oluşumunun 2,7 kat fazla bulunduğu bildirilmiştir (7). Bu bulgularla hastalığın gripten ne kadar farklı olduğu da açıkça anlaşılmaktadır.

Henüz hastalığın geç dönem etki ve sekelleri konusunda kuşku sürmektedir. Bu konuda da ileride gerçekleştirilecek COVID-19 geçirmiş hastalardaki otopsi serileri soruya ışık tutabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Baral R, Ali O, Brett I, Reinhold J, Vassiliou VS. COVID-19: A pan-organ pandemic. Oxford Medical Case Reports. 2020;2020(12):423-9. doi:10.1093/omcr/omaa107.
2. Tabary M, Khanmohammadi S, Araghi F, Dadkhafer S, Tavangar SM. Pathologic features of COVID-19: A concise review. Pathol Res Pract. 2020;216(9):153097. doi:10.1016/j.prp.2020.153097.

3. Hammoud H, Bendari A, Bendari T, Bougmiza I. Histopathological findings in COVID-19 cases: A systematic review. medRxiv. Published online 2020. doi:10.1101/2020.10.11.20210849.
4. Zhou B, Zhao W, Feng R, Zhang X, Li X, Zhou Y, et al. The pathological autopsy of coronavirus disease 2019 (COVID-2019) in China: a review. *Pathog Dis*. 2020;78(3):ftaa026. doi:10.1093/femspd/ftaa026.
5. Bian XW;The Covid 19 Pathology Team. Autopsy of COVID-19 victims in China. *Natl Sci Rev*. 2020;7(9):1414-8. doi:10.1093/nsr/nwaa123.
6. Kommoss FKF, Schwab C, Tavernar L, Schreck J, Wagner WL, Merle U, et al. Pathologie der schweren COVID-19-bedingten Lungenschädigung. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(29-30):500-6. doi:10.3238/arztebl.2020.0500.
7. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. doi:10.1056/nejmoa2015432.
8. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020;142(12):1176-89. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
9. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198-209. doi:10.1111/his.14134.
10. de Michele S, Sun Y, Yilmaz MM, Katsyv I, Salvatore M, Dzierba AL, et al. Forty Postmortem Examinations in COVID-19 Patients Two Distinct Pathologic Phenotypes and Correlation with Clinical and Radiologic Findings. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(6):748-60. doi:10.1093/ajcp/aqaa156.
11. Falasca L, Nardacci R, Colombo D, Lalle E, Di Caro A, Nicastri E, 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;222(11):1807-15. doi:10.1093/infdis/jiaa578.
12. Nienhold R, Ciani Y, Koelzer VH, Tzankov A, Haslbauer JD, Menter T, et al. Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of COVID-19. *Nat Commun*. 2020;11(1):1-13. doi:10.1038/s41467-020-18854-2.
13. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020;396(10247):320-332. doi:10.1016/S0140-6736(20)31305-2.
14. Roden AC, Bois MC, Johnson TF, Aubry MC, Alexander MP, Hagen CE, et al. The spectrum of histopathologic findings in lungs of patients with fatal coronavirus disease 2019 (Covid-19) infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(1):11-21. doi:10.5858/arpa.2020-0491-SA.
15. Li Y, Wu J, Wang S, Li X, Zhou J, Huang B, et al. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology*. 2021;78(4):542-55. doi:10.1111/his.14249.
16. Aesif SW, Bribriescu AC, Yadav R, Nugent SL, Zubkus D, Tan CD, et al. Pulmonary Pathology of COVID-19 Following 8 Weeks to 4 Months of Severe Disease: A Report of Three Cases, Including One With Bilateral Lung Transplantation. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(4):506-14. doi:10.1093/ajcp/aqaa264.
17. Buja LM, Wolf D, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol*. 2020;48:107233. doi:10.1016/j.carpath.2020.107233.
18. Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M, Häberle H, Raiser W, Nann D, et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. *Virchows Archiv*. 2020;477(3):349-57. doi:10.1007/s00428-020-02881-x.
19. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):390-1. doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001.
20. Elsoukkary SS, Mostyka M, Dillard A, Berman DR, Ma LX, Chadburn A, et al. Autopsy Findings in 32 Patients



- with COVID-19: A Single-Institution Experience. *Pathobiology*. 2021;88(1):56-68. doi:10.1159/000511325.
21. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry MC, Alexander MP, Roden AC, et al. COVID-19–Associated Nonocclusive Fibrin Microthrombi in the Heart. *Circulation*. 2021;143(3):230-43. doi:10.1161/circulationaha.120.050754.
  22. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198-209. doi:10.1111/his.14134.
  23. Rimmelink M, de Mendonça R, D’Haene N, De Clercq S, Verocq C, Lebrun L, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan 1 viral spread in COVID-19 patients. medRxiv. Published online 2020:1-10. doi:10.1101/2020.05.27.20114363.
  24. Gauchotte G, Venard V, Segondy M, Cadoz C, Esposito-Fava A, Barraud D, et al. SARS-Cov-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study. *Int J Legal Med*. 2021; 135(2):577-81. doi:10.1007/s00414-020-02500-z.
  25. Titi L, Magnanimiti E, Mancone M, Infusino F, Coppola G, Del Nonno F, et al. Fatal Takotsubo syndrome in critical COVID-19 related pneumonia. *Cardiovasc Pathol*. 2021;51:107314. doi:10.1016/j.carpath.2020.107314.
  26. Morgello S. Coronaviruses and the central nervous system. *J Neurovirol*. 2020;26(4):459-73. doi:10.1007/s13365-020-00868-7.
  27. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahujo S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: Targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv. Published online 2020. doi:10.1101/2020.05.18.20099960.
  28. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):919-29. doi:10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
  29. Deigendesch N, Sironi L, Kutza M, Wischniewski S, Fuchs V, Hench J, et al. Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. *Acta Neuropathol*. 2020;140(4):583-6. doi:10.1007/s00401-020-02213-y.
  30. Mukerji SS, Solomon IH. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? *Neurosci Lett*. 2021;742:135528. doi:10.1016/j.neulet.2020.135528.
  31. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(6):1157-65. doi:10.1681/ASN.2020030276.
  32. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
  33. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-27. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003.
  34. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1959-68. doi:10.1681/ASN.2020060802.
  35. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with Sars-Cov-2. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(8):1683-7. doi:10.1681/ASN.2020040432
  36. Jonigk D, Märkl B, Helms J. COVID-19: What the clinician should know about post-mortem findings. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):86-9. doi:10.1007/s00134-020-06302-0.
  37. Schaller T, Hirschtühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Postmortem Examination of Patients with COVID-19. *JAMA*. 2020;323(24):2518-20. doi:10.1001/jama.2020.8907.
  38. Zhao CL, Rapkiewicz A, Maghsoodi-Deerwester M, Gupta M, Cao W, Palaia T, et al. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Hum Pathol*. 2021;109:59-68. doi:10.1016/j.humpath.2020.11.015.
  39. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198-209. doi:10.1111/his.14134.



40. Elsoukkary SS, Mostyka M, Dillard A, Berman DR, Ma LX, Chadburn A, et al. Autopsy Findings in 32 Patients with COVID-19: A Single-Institution Experience. *Pathobiology*. 2021;88(1):56-68. doi:10.1159/000511325.
41. Eketunde AO, Mellacheruvu SP, Oreoluwa P. A Review of Postmortem Findings in Patients With COVID-19. *Cureus*. 2020;12(7):e9438. doi:10.7759/cureus.9438.
42. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2128-38. doi:10.1038/s41379-020-0603-3.

# COVID-19 salgını sürecinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi mezuniyet öncesi tıp eğitimi programı uygulama deneyimi

IMPLEMENTATION EXPERIENCE ON UNDERGRADUATE MEDICAL EDUCATION PROGRAM OF DOKUZ EYLUL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE DURING THE COVID-19 OUTBREAK

 Aydan ÖZKÜTÜK<sup>1</sup>,  Caner ÇAVDAR<sup>2</sup>,  Berna MUSAL<sup>3</sup>,  Asım Oktay ERGENE<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, TÜRKİYE

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, TÜRKİYE

## ÖZ

Bu makalede COVID-19 salgını sürecinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi mezuniyet öncesi eğitim programı planlama ve uygulama deneyiminin sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** tıp eğitimi, müfredat, COVID-19 salgını

## ABSTRACT

The aim of this paper is to present the experience on planning and implementation of undergraduate medical education programme of Dokuz Eylul University Faculty of Medicine during the COVID-19 outbreak.

**Keywords:** medical education, curriculum, COVID-19 outbreak


## Aydan ÖZKÜTÜK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji AD

İnciraltı-İzmir, Türkiye

E-posta: [aydan.ozkutuk@deu.edu.tr](mailto:aydan.ozkutuk@deu.edu.tr)

 <https://orcid.org/0000-0002-1710-2287>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) mezuniyet öncesi tıp eğitimi programı ile temel mesleki bilgi ve becerilerle donatılmış, ülkenin sağlık sorunları ve gereksinimlerine duyarlı, sorunlara çözüm üretebilen, bilimsel ve analitik düşünebilen, öğrenmeyi öğrenen, sürekli gelişmeye açık, etik yaklaşım gösteren, liderlik özelliğine sahip, iletişim becerileri gelişmiş hekimler yetiştirilmesi hedeflenmektedir. Eğitim programı çıktuları bu hedeflere uygun şekilde tanımlanmış ve eğitim programı hedef/içerik ve yöntemleri ile değerlendirme esas ve uygulamaları bu doğrultuda şekillenmiştir.

Çin'de 2019 yılının Aralık ayında başlayan ve pandemiye dönüşen COVID-19 salgını, tüm dünyada eğitimin yüz yüze yürütülmesi açısından engel oluşturarak

mezuniyet öncesi tıp eğitimi programı uygulamalarında değişime yol açmış, öğrencilerin özellikle klinik ortamlardan uzaklaşması mesleki uygulamalar ve gelişimleri açısından sakıncalar yaratmıştır. Bu dönemde tıp eğitimi programlarının yürütülmesi amacıyla alternatif çözüm arayışlarına gidilmiş ve süreç tartışmaya açılmıştır (1-6). Ülkemizde salgın koşulları ve kısıtlamaları ortaya çıktıktan sonra Fakültemizde mezuniyet öncesi tıp eğitimi programının bahar yarıyılına yüz yüze koşullarda sürdürülemeyen kısmı tüm dönemler için seslendirilmiş sunum slaytlarının Öğrenme Kaynakları Merkezinde öğrencilerle paylaşılması ve Dönem 6 da çevrim içi etkinlikler şeklinde yürütülmüş, final ve bütünleme

sınavları ve yeterlikler ödevler üzerinden değerlendirilmiştir.

2020-2021 Akademik yılı çalışmaları Temmuz 2020'den itibaren planlamaya başlanmış, bu süreci yönetebilmek için karma (hibrit) bir eğitim programı yönergesi hazırlanmıştır. Bu makalede, COVID-19 salgını koşullarında başlayan 2020-2021 akademik yılında mezuniyet öncesi tıp eğitimi programının planlanması, uygulanması ve değerlendirmesine ilişkin deneyimlerin paylaşılması amaçlanmıştır.

### UZAKTAN EĞİTİME İLİŞKİN ÇALIŞMALAR

Mezuniyet öncesi tıp eğitimi programlarında yer alan uzaktan eğitim uygulamalarının, programın çıktılarıyla uyumlu olacak şekilde tasarlanmış ve işleyişinin yönerge çerçevesinde tanımlanarak uygun donanım, alt yapı ve insan gücü desteğiyle gerçekleştiriliyor olması önerilmektedir (7). Fakültemizde salgın koşullarında ve sonrasında uzaktan eğitimin, eğitim programının bir bileşeni olacağı gerçeğinden yola çıkılarak yüz yüze ve uzaktan eğitim ile değerlendirme yöntemlerinin birlikte kullanımına ilişkin karma (hibrit) eğitim yönergesi hazırlanmıştır. DEÜTF Öğretim ve Sınav Uygulama Esasları güncellenerek öğretim elemanları ve öğrencilerle paylaşılmış, öneriler alınmış, Fakülte Kurulu ve Senato tarafından onaylanarak yürürlüğe girmiştir (8).

Bu süreçte temel hedefler;

- Salgın koşullarında eğitim ve öğretimin en güvenli koşullarda gerçekleştirilmesini sağlamak,
- Eğitim alt yapısının etkin ve verimli kullanılmasını sağlamak,
- Yeni eğitim teknolojileri desteğiyle öğrencilerin hedeflenmiş bilgi ve becerileri kazanmalarını sağlamak,
- Öğretim elemanlarının güncel eğitim teknolojilerini kullanabilmelerine yönelik eğitim ve teknik destek sağlamak,
- Kuramsal ve uygulamalı eğitimi karma (hibrit) yöntemlerle etkin şekilde uygulamak,
- Öğrencilerle, öğretim üyeleri ve Dekanlık arasında etkileşim ve iletişimin sürekliliğini sağlamak olarak tanımlanmıştır.

Alt yapının geliştirilmesi amacıyla Üniversite Bilgi İşlem Merkezi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Uzaktan Eğitim Merkezi (DEUZEM) ile ortaklaşa çalışmalar yapılmıştır. DEÜ tarafından kullanılan çevrimiçi SAKAI platformu geliştirilerek Tıp Fakültesi için ayrı bir sunucu ve adres (onlinetip.deu.edu.tr) tahsis edilmiştir. Öğretim üyeleri ve öğrencilere DEÜ DEUZEM tarafından çevrim içi platformu tanıtmaya yönelik çevrim içi etkinlikler yapılmış, kılavuzlar paylaşılmıştır. Ayrıca Tıp Fakültesi öğretim üyelerine büyük ve küçük grup uygulamalarıyla çevrim içi platformun ders ve toplantı oluşturma, kaynakların yüklenmesi, ödev ve projelerin oluşturulması gibi kullanım özellikleri tanıtılmıştır. Tıp Fakültesinde teknik destek birimi oluşturularak öğretim üyelerine duyurulmuş, gereksinimi olan öğrenciler ve öğretim elemanlarına destek sağlanmıştır. Dekanlık binasında öğretim elemanlarının çevrim içi sunum yapabilecekleri alt yapıya sahip olan 10 oda ve tüm Anabilim, Bilim Dallarında çevrim içi sunum-toplantı alt yapısı olan mekanlar hazırlanmış, kütüphane çalışma saatleri 23.00'e kadar uzatılmış, alt yapısı geliştirilmiş ve çevrimiçi kaynaklar artırılmıştır. Bilgisayar laboratuvarındaki bilgisayarlar İzmir ilinde yaşayan ve gereksinimi olan öğrencilerin kullanımına sunulmuştur.

### EĞİTİM PROGRAMI GELİŞTİRME ÇALIŞMALARI

Dönem 1 eğitim programında 2019-2020 akademik yılında değişiklik yapılarak ders kurulları şeklinde yapılandırılan, temel bilimlerin ağırlıklı olarak işlendiği, sunum ağırlıklı bir programın uygulanması nedeniyle 2020-2021 akademik yılında yeni başlayacak Dönem 2 programı ve bir sonraki yılın Dönem 3 programının, DEÜTF eğitim programının öğrenci merkezli, yeterliğe dayalı, topluma yönelik ve topluma dayalı uygulamalar da içeren yapısı ve UÇEP'le uyumlu hedef/içerikleri korunacak şekilde güncellenmesi çalışmaları başlatılmıştır. Dönem 2 ve 3 programı sistem blokları şeklinde yatay ve dikey entegrasyon gözetilerek, toplumsal davranışsal, etik öğeleri kapsayacak şekilde yapılandırılmıştır. Dönem 2 programına kuramsal bilgilerin sentezine ve öğrenci katılımına olanak sağlayan interaktif oturumlar yerleştirilmiştir. 2021-2022 akademik yılında başlayacak Dönem 3 programında Probleme Dayalı Öğrenim (PDÖ) oturumlarının devam etmesi planlanmıştır.

Halen Dönem 3'de devam eden programın PDÖ merkezli yapısı korunarak PDÖ oturumlarının DEÜTF çevrim içi ortamı (onlinetip.deu.edu.tr) üzerinden gerçekleştirilmesi sağlanmıştır. Bu amaçla uygulama öncesinde öğretim elemanları ve öğrencilere çevrim içi platformun kullanımına ilişkin bilgilendirmeler yapılmış, hazırlanan kılavuzlar paylaşılmıştır.

Dönem 4 ve 5 programında işleyen Taska Dayalı Öğrenim programının hedefleri ve yöntemleri blok kurulları tarafından gözden geçirilmiştir. Blok programlarında yer alan ve çevrim içi platformda uygulanan hasta başı uygulamalar, olgu tartışmaları vb etkinliklerin yanı sıra öğrencilerin aktif katılımının hedeflendiği sentez oturumları planlanmıştır.

### EĞİTİM UYGULAMALARI

2020-2021 güz yarıyılında eğitim, Dönem 6 programında yüz yüze, diğer dönemlerde uzaktan eğitim şeklinde sürdürülmüştür. İntönlere, stajlarına başlamadan önce uyum haftasında İş Sağlığı ve Güvenliği ve COVID 19 eğitimi verilmiş ve eğitimlerini güvenli koşullarda sürdürebilmeleri için gereken önlemler alınmıştır. Uyum haftasında, gereksinim analizi yapılarak önceki yıl salgın nedeniyle uygulama eksiği olan intönlere CPR, travmalı hastaya yaklaşım, sütür atma vb telafi eğitimleri de verilmiştir. Ayrıca, son staj olan seçmeli staj programında önceki yıl eksik kalan stajların telafisinin yapılması planlanmıştır.

Diğer dönemlerde uzaktan eğitim, senkron (eş zamanlı) ve asenkron (eş zamansız) etkinliklerle sürdürülmüştür. Dönem 3 programında yer alan PDÖ oturumları ve tüm dönemlerde yer alan kuramsal sunumlar, uygulama demoları, hasta başı uygulamaları, olgu tartışmaları, sentez oturumları, vb etkinlikler eş zamanlı olarak gerçekleştirilmektedir. Klinik öncesi dönemlerde yer alan PDÖ, sentez oturumları ile klinik dönemlerdeki hasta başı uygulamaları, olgu tartışmaları ve sentez oturumları küçük gruplar şeklinde öğrenci katılımını sağlayacak şekilde yapılandırılmıştır. Eş zamanlı uygulanan etkinliklerin kayıtları öğrenciler tarafından daha sonra izlenebilmektedir. Kuramsal sunumlar ayrıca öğretim elemanları tarafından seslendirilerek Öğrenme Kaynakları Merkezinde öğrencilerin ön hazırlık

yapabilmeleri ve çevrim içi erişim sorunu yaşayabilecek öğrencilerin yararlanması amacıyla eş zamanlı sunumlar öncesinde paylaşılmıştır. Hekimlik Becerileri ve Değerleri için video demoları hazırlanarak paylaşımına açılmıştır.

Klinik öncesi dönemlerdeki temel bilimler uygulamaları, Mesleksi Beceri ve Kliniğe Giriş uygulamaları ile Dönem 4 ve 5 programındaki klinik uygulamaları için ağırlıklı olarak Mayıs ve Haziran aylarında gerçekleştirilmek üzere telafi programları hazırlanmıştır.

### EĞİTİCİ GELİŞİM PROGRAMLARI

COVID-19 sürecinde eğitim ve değerlendirme uygulamalarındaki değişimlere paralel olarak eğitici gelişim programlarının da yeniden yapılandırılması gereği ortaya çıkmıştır (9-10). Fakültemizde, uzaktan eğitimde çevrim içi platformun kullanımına ilişkin küçük ve büyük grup uygulamalarının yanı sıra Eğiticilerin Eğitimi Komisyonu tarafından eğitici gelişim programları uygulanmıştır. 2020-2021 akademik yılında eğitici gelişim programları kapsamında iki ölçme değerlendirme kursu sosyal mesafe sağlanarak ve güvenli koşullarda yüz yüze küçük grup uygulaması şeklinde uygulanmıştır. Gereksinim analizi yapılarak planlanan ölçme değerlendirme, Taska Dayalı Öğrenim ve çevrim içi sunum ilkeleri kursları halen çevrim içi platformda sürdürülmektedir.

### ÖĞRENCİLERLE İLETİŞİM VE DESTEK MEKANİZMALARI

COVID-19 koşullarında eğitim alan öğrencilerle sürekli iletişim kurulması, gelişimleri izlenerek eğitim ve psikolojik destek sağlanmasının önem taşıdığı ifade edilmektedir (11-12). Akademik yıl başında tüm dönemlere Dekanlık tarafından çevrim içi ortamda bilgilendirme toplantıları yapılmıştır. Bilgilendirme toplantıları düzenli olarak sürdürülmekte, öğrencilerin soruları yanıtlanarak sürekli iletişim ve destek sağlanmaktadır.

Tüm dönemlerde öğrencilere blok ortası ve sonlarında, eğiticilere blok sonlarında hazırlanan geribildirim formları uygulanarak değerlendirilmekte, blok kurulları tarafından değerlendirilerek hazırlanan blok sonu raporları ilgili Dönem kuruluna sunulmaktadır.

Fakülte internet sayfasına geribildirim sekmesi yerleştirilerek öğrenci ve öğretim elemanlarının ve internet sayfasını ziyaret edenlerin geri bildirimine açılmıştır. Geribildirimlerin düzenli olarak kontrol ve yanıtlanma mekanizmaları oluşturulmuştur.

Elektronik platformda öğrenci temsilcileri, dönem başkanları, ilgili dekan yardımcısı ve öğrenci işleri sorumlularını kapsayan iletişim grupları oluşturulmuştur.

Aralık 2012 tarihinden bu yana çalışmalarını sürdüren Tıp Eğitimi Öğrenci Kurulu (TEÖK) çevrim içi ortamda toplantılar yapmakta, üyeler kendi dönemleri ile sürekli iletişim kurarak paylaşılan görüş ve önerileri kurula iletmekte, TEÖK, Dekanlık ve öğrenciler arasındaki iletişim ve paylaşımı güçlendirme işlevi görmektedir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesine başlayan Dönem 1 öğrencileri ile üst sınıflardaki danışman öğrencileri, danışman öğretim üyeleri rehberliğinde bir araya getirerek, yeni öğrencilerin fakülte ve eğitim sistemine uyumlarını kolaylaştırmak amacıyla beş yıldır akran danışmanlığı uygulaması sürdürülmektedir. Akran danışmanlığı plan ve uygulama aşamaları TEÖK üyelerinden oluşan bir yönetim ekibi tarafından yürütülmektedir. Yönetim ekibi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı Başkanı koordinatörlüğünde ve Dönem 1 kurul başkanı ile bağlantılı olarak çalışmaktadır (13). Akran danışmanlığı uygulaması 2020-2021 akademik yılında çevrim içi platformda sürdürülmektedir. Fakültenin açılış haftasında akran danışmanları, gruplarındaki Dönem 1 öğrencileri ile bir araya gelerek bilgilendirme ve destek sağlamışlardır. Akran danışmanları her yarıyılıda en az iki kez olmak üzere Dönem 1 öğrencileriyle toplantı yaparak, görüş alışverişinde bulunmakta, belirledikleri sorun ve önerileri rapor halinde Dekanlığa iletmektedirler.

Dönem 4, 5 ve 6 programında staj temsilcisi öğrenciler ile Dönem kurulları periyodik olarak toplanmakta süreç değerlendirmesi yapılarak görüş ve öneriler alınmakta, gerekli iyileştirmeler yapılmaktadır.

Öğrencilerin derslere katılımları çevrim içi platformdan sürekli izlenerek, katılım sorunu olan öğrencilerle iletişim kurularak destek sağlanmaktadır.

## ÖĞRENCİLERİN VE PROGRAMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

COVID-19 Salgını tüm dünyada öğrencilere uygulanan değerlendirme yöntemlerinde de değişiklikler yapma ve daha esnek bir yaklaşım gereği ortaya çıkarmıştır (14). Uzaktan eğitim süreçlerinde öğrencilerle düzenli iletişim mekanizmalarının kurulması, süreç içi değerlendirmelerle öğrencilerin gelişimlerinin desteklenmesi önerilmektedir. Fakültemizde 2020-2021 akademik yılından itibaren süreç değerlendirmesi amacıyla Dönem 1-5 programına ara başarı değerlendirmeleri eklenmiştir. Blok ortasında gerçekleştirilen ara değerlendirmeler, çevrim içi platformda uygulanan çoktan seçmeli sorular veya ödevler şeklinde gerçekleştirilmektedir.

Blok sonu sınavları çoktan seçmeli sorular şeklinde çevrim içi platformda eş zamanlı olarak uygulanmaktadır. Sınav güvenliği amacıyla soruların her öğrenci için farklı sırayla görülmesi, sorularda geri dönüş olmaması, zaman ayarlaması vb önlemler alınmaktadır. Sınav sırasında sorun yaşayan öğrencilere hızla iletişim kurulabilme olanağı sağlanmakta, sorunun nedenleri analiz edilerek destek sağlanmaktadır. Güncellenen DEÜTF Öğretim ve Sınav Uygulama Esaslarında ölçme değerlendirme esasları ve farklı koşulda gerçekleştirilebilecek sınav uygulamaları tanımlanmıştır (8).

Pandemi koşullarındaki uygulamaları da kapsayacak şekilde tüm kurulların çalışma usul ve esasları güncellenmiş, eksik yönergeler tamamlanmıştır. Eğitim programı, blok ve dönem kurulları aracılığıyla tanımlanan yönergeler ve iş akışları doğrultusunda yürütülmektedir. Dönem 1-3 ve Dönem 4-5 koordinasyon kurulları toplantılarıyla eşgüdüm ve standardizasyon çalışmaları gerçekleştirilmektedir.

Eğitim programının öğrenciler ve öğretim üyeleri tarafından değerlendirilmesi amacıyla sürekli ve düzenli bir geribildirim mekanizması oluşturulmuştur. Çevrimiçi ortamda düzenli olarak alınan geribildirimler blok ve dönem kurulları tarafından sistematik olarak değerlendirilmekte ve iyileşme önerileri ile birlikte blok ve dönem sonlarında rapor haline dönüştürülerek Dekanlığa sunulmaktadır.

## SONUÇ

Tüm dünyada COVID 19 salgını nedeniyle mezuniyet öncesi tıp eğitimi programlarının plan ve uygulamalarında değişikliklere gidilmiştir. Özellikle, klinik dönemde yüz yüze eğitimin uygulanmasına ilişkin engellerin aşılması için yoğun çalışmalar yapılmaktadır (3, 6, 11). Fakültemizde salgın döneminde eğitimin, öğrencilerin ve öğretim elemanlarının güvenli koşullar sağlanarak etkin bir şekilde yürütülmesi için yoğun çaba harcanmaktadır.

Dekanlık süreç yönetimini, öğrenciler ve öğretim üyeleri ile sürekli iletişim sağlayarak, periyodik toplantılar ile bilgilendirmeler ve görüş alışverişleri sağlayarak yürütmektedir. Eğitim programı, öğrenciler ve öğretim üyelerine düzenli olarak uygulanan yazılı geribildirim formları, internet sayfasındaki geribildirim sekmesinde paylaşılan mesajlar, öğrenci ve öğretim üyeleri ile yapılan toplantılarda paylaşılan görüş ve öneriler, blok, dönem kurulları raporları, TEÖK raporları vb aracılığıyla değerlendirilerek sürekli iyileştirmeler yapılmaktadır.

COVID 19 sürecinde çevrim içi eğitimler ve yüz yüze eğitimleri bilgi ve beceri kazanımı açısından karşılaştıran çalışmalar ve öğrenci görüşlerini değerlendiren çalışmalar gerçekleştirilmiştir (1). Fakültemizde öğrencilerin akademik başarıları önceki yılların verileriyle karşılaştırılmakta ve geribildirim analizleri yapılmaktadır. Öğrencilerin tüm dönemlerde verdikleri geribildirimler genel olarak orta değerinde olup, en olumlu buldukları etkinlikler PDÖ, sentez oturumları, olgu tartışmaları vb öğrenci katılımının sağlandığı küçük gruplar şeklinde yürütülen çevrim içi uygulamalardır.

Tıp eğitiminde, salgın sonrası dönemde de özellikle kuramsal eğitimde uzaktan eğitimin bir bileşen olacağı, ancak tıp eğitiminin kompleks bir yapısının olduğu, kazandırılması gereken beceri ve davranışlar açısından yalnızca uzaktan eğitimin yeterli olmayacağı belirtilmektedir (1). Fakültemizde, önümüzdeki yıllar için uzaktan eğitimin de yer alacağı hibrit eğitim programı uygulamalarına ilişkin hazırlıklar yapılmakta ve olası olağandışı durumlarda eğitim programının sürdürülmesine yönelik plan ve stratejiler

geliştirilmektedir. Eğitim insan gücünün, özellikle bilişim alt yapısı ve donanımının geliştirilmesi çalışmaları sürdürülmektedir. Ayrıca Fakültenin, eğitim programı hedef ve yöntemlerinin iç ve dış paydaşlarla gözden geçirilerek güncellenmesi, mevcut çevrim içi ölçme değerlendirme platformunun DEÜTF eğitim yönetim sistemine aktarılarak müfredat ve uygulamaların tüm öğretim üyeleri tarafından izlenebilir olması, öğrencilere gelişim sınavlarının uygulanması, klinik sorgulama becerilerinin gelişimine yönelik projenin yaşama geçirilmesi gibi yakın erimli hedefleri bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Palermo C. Time to challenge our approaches to education. *Med Educ.* 2020;55:281-90.
2. Stetson GV, Dhaliwal G. Using a time out: Reimagining professional identity formation after the pandemic. *Med Educ.* 2020;55:131-34.
3. Chandra S, Laotepitaks C, Mingioni N, Papanagnou D. Zooming-out COVID-19: Virtual clinical experiences in an emergency medicine clerkship. *Med Educ.* 2020;54: 1182-83.
4. Kratochvill TJ, Khazanchi R, Sass RG, Caverzagie KJ. Aligning student-led initiatives and incident command system resources in a pandemic. *Med Educ.* 2020;54:1183-84.
5. Keegan DA, Bannister SL. More than moving online: Implications of the COVID-19 pandemic on curriculum development. *Med Educ.* 2020;55:101-103.
6. Cleland J, Judy McKimm J, Fuller R, Taylor D, Janczukowicz J, Trevor Gibbs T. Adapting to the impact of COVID-19: Sharing stories, sharing practice. *Med Teach.* 2020;42:772-5.
7. UTEAK-TEPDAD Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Standartları- 2021. [Erişim Tarihi: 24.05.2021] Erişim Adresi: <http://tepdad.org.tr/belgeler>
8. DEÜ Tıp Fakültesi Öğretim ve Sınav Uygulama Esasları [Erişim Tarihi: 24.05.2021] Erişim



Adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/deu-tip-egitim-ve-ogrenme-esaslari/>

9. Zuo L, Juve AM. Transitioning to a new area: Future directions for staff development during COVID-19. *Med Educ.* 2020;55:104-7.
10. Buckley H. Faculty development in the COVID-19 pandemic: So close-yet so far. *Med Educ.* 2020;54:1189-90.
11. Lee ICJ, Koh H, Lai SH, Hwang NC. Academic coaching of medical students during the COVID-19 pandemic. *Med Educ.* 2020;54:1184-5.
12. Tabari P, Amini M. Educational and psychological support for medical students during the COVID-19 outbreak. *Med Educ.* 2020;55:125-7.
13. Musal B. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde Akran Danışmanlığı Programı: İki Yıllık Deneyim. *Tıp Eğitimi Dünyası.* 2018;53:5-12.
14. Reid MD, Sam AH. Reflections on assessment in the wake of change from the COVID-10 Pandemic. *Med Educ.* 2020;55:128-30.

# COVID-19 salgını döneminde Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi eğitimi

PLASTIC RECONSTRUCTIVE AND AESTHETIC SURGERY TRAINING DURING THE COVID-19 PANDEMIC PERIOD

 Hüseyin Emre ULUKAYA<sup>1</sup>,  Süleyman ÇAKMAK<sup>1</sup>,  Fatih Alp ÖZTÜRK<sup>2</sup>,  Merve ÖZGER<sup>1</sup>,  Hasan Basri ÇAĞLI<sup>1</sup>,  Safa Eren ATALMIŞ<sup>1</sup>,  Merve TERZİ<sup>1</sup>,  Tahir BABAHAN<sup>1</sup>,  Cenk DEMİRDÖVER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

**Amaç:** İnsan koronavirüsü olan, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2), Ocak 2020'deki pnömoni salgını sırasında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde keşfedildi. O zamandan beri virüs tüm dünyaya yayıldı. Hastalığın kontrolü için ülkeler ciddi önlemler aldı. Bunlara pandeminin getirdiği yük de eklenince hastanedeki çalışma düzeni yanı sıra, eğitim alan birçok sağlık çalışanının eğitim süreci de etkilendi.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada yeni önlemler doğrultusunda kliniğimizin ve derneğimizin, eğitimi aksatmadan elektronik ortama adaptasyonunu örnekler üzerinden değerlendireceğiz.

**Bulgular:** COVID-19 önlemleri nedeniyle sosyal izolasyon, yüz yüze eğitimden çevrim içi eğitime geçişi zorunluluk haline getirdi. Kliniğimizde yapılan hasta başı ve ameliyathane eğitimleri yapılamadı. Hastanemizde elektif operasyonların askıya alınmasıyla vaka üzerinden aldığımız eğitimler de askıya alınmış oldu. Derneklerin büyük kurultay ve kongreleri çevrim içi platformlara taşındı. Yeterlilik sınavları için hibrit sınav alternatifleri geliştirildi.

**Sonuç:** Bulgular gösteriyor ki COVID-19 salgınının getirdiği zorunluklarla birlikte görünüme göre bugünlerde, akademi ve yükseköğretimde "çevrim içi ve dijital üniversiteler" olarak adlandırılabilirler. 4. nesil üniversiteleri yaratacak olan evrimin yeni aşamasına giriyoruz. Dünya geneline baktığımızda da benzer örnekler görmekteyiz. Pandeminin getirdiği çevrim içi dönüşüm Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi olarak daha çok katılımlı, daha kolay ulaşılabilir bir toplantı ve bilgi ağı sağlasa da pratik yönün de bir o kadar önemli olduğu uygulamalarda, geri kalınmasına neden olmuştur. Bireysel ve toplumsal gelişim için bilimde ve eğitimde tüm elektronik ve dijital imkânları kullanarak kendimizi geliştirebiliriz.

**Anahtar Sözcükler:** Covid-19, Plastik Cerrahi, eğitim

## Hüseyin Emre ULUKAYA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi  
AD İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE

E-posta: hemreulukaya@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5644-0986>

#### ABSTRACT

**Objective:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the human coronavirus, was discovered in Wuhan, China's Hubei province, during the pneumonia outbreak in January 2020. Countries have taken a lot of serious preventions to control the disease. Adding the burden of the pandemic to these, it affected the training process of many healthcare professionals in the hospital and university.

**Materials and Methods:** In this study, we will evaluate the adaptation of our clinic and our association to the electronic environment without interrupting education as a result of new measures.

**Results:** Due to COVID-19 measures, social isolation education made transition from face-to-face to online education a necessity. The operating trainings in our clinic could not be done. The postponement of elective operations in our hospital has delayed the trainings we received on case. Congresses of associations have been moved to online platforms. Hybrid exam alternatives were developed for proficiency exams.

**Conclusion:** The results show that with the challenges posed by the COVID-19 pandemic, we are apparently entering a new phase of evolution these days, which will create 4<sup>th</sup> generation universities in academia and higher education that can be called "online and digital universities". We look around the world, we see similar examples. Although this online transformation brought about by the pandemic provides a more attended, more accessible meeting and information network as Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, it has led to a lag in applications where the practical aspect is also important. We can improve ourselves by using digital opportunities for individual and social development.

**Keywords:** Covid-19, Plastic Surgery, education

İnsan koronavirüsü olan, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2), Ocak 2020'deki pnömoni salgını sırasında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde keşfedildi (1, 2). O zamandan beri virüs tüm dünyaya yayıldı. 14 Ocak 2021 itibarıyla 93.277.378 kişiyi enfekte etti ve 1.995.605 kişinin ölümüne neden oldu. SARS-CoV-2'nin yanı sıra SARS-CoV ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), sırasıyla %2,1, %9,6 ve ~%36 ölüm oranlarına sahip virüsler şiddetli pnömoniye neden oldu (3, 5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün(DSÖ) enfeksiyon önleme ve kontrol stratejilerine göre, standart önlemler arasında el ve solunum hijyeni, uygun kişisel koruyucu ekipman kullanımı, güvenli enjeksiyon uygulamaları, güvenli atık yönetimi, temiz çamaşır kullanım, çevresel temizlik ve hasta bakım ekipmanının sterilizasyonu yer almaktadır (6). Bu önlemler toplum geneline yayıldığında birçok uygulamalar yapıldı. Sosyal yaşamda toplu kullanım alanına sahip müzeler, kütüphaneler, parklar, sinema ve tiyatro salonları kapatıldı. Bu önlemlere eğitim merkezleri

olan okullar ve üniversiteler de dahil edildi. Buna bağlı olarak COVID-19 (Dünya Sağlık Örgütü'nün ifadesi ile Corona Virus Disease-19) salgını yalnızca dünya çapındaki sosyoekonomik özellikleri olumsuz etkilemekle kalmadı, aynı zamanda eğitim sisteminin de aşırı zorluklarla karşılaşmasına neden oldu. Bu durum öğretimi yüz yüze olmaktan, çevrimiçi eğitime geçişi zorunluluk haline getirdi (7). Bu zorunlu geçişin altında, öncelikle bu hastalığın bulaşıcılığından dolayı sosyal izolasyon ihtiyacı olması yatıyordu, dolayısıyla insanlığı eğitim ve öğrenme ihtiyacına karşılık koronavirüs enfeksiyonundan korumak temel amaçtı (8).

Hastalığın kontrolü için dünya genelinde ülkelerin, salgını yavaşlatmak ve önlemek için aldığı; karantina, sosyal uzaklaşma stratejileri, temas takibi ve izolasyon stratejileri, hastanedeki çalışma düzeninin yanı sıra, eğitim alan birçok sağlık çalışanlarının da eğitim sürecini etkilemiştir. Bu çalışmada COVID-19 pandemisinin, kliniğimizde olan asistan eğitimine ve branşımızı etkileyen eğitimsel, bilimsel faaliyetlere olan etkisini ele alacağız.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Akademik camiadaki bu değişim tıp camiasını kolu olan Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi'yi de ayak uydurmaya zorunlu kıldı. Bu çalışmada kliniğimizin ve derneğimizin yeni önlemler neticesinde eğitimi aksatmadan elektronik ortama adaptasyonunu örnekler üzerinden değerlendireceğiz.

## BULGULAR

COVID-19 dönemi öncesi kliniğimiz içinde yüz yüze deneyim aktarım saatleri şeklinde kişisel deneyimlerin güncel literatür bilgisiyle harmanlanarak aktarıldığı eğitimler düzenlenmekteydi. Aynı zamanda güncel makalelerin tartışıldığı makale inceleme saatlerinde yüz yüze eğitim materyalleri ile hem teorik hem de pratiğe yönelik konular işlenmekteydi. Yataklı serviste ve ameliyathanede vaka başında tanıya ve tedaviye yönelik eğitimler yapılmaktaydı. Hem teorik bilginin hem de pratik becerinin harman olduğu bu dalda derneklerimizin büyük bilim toplantıları olan kurultay ve kongreler, bölge toplantıları fiziki olarak gerçekleştirilirdi. Bu toplantılarda

görsel teorik sunum eğitimleri, kadavra kursları, simülasyon eğitimleri düzenlenmekteydi. Bu eğitimler ile hem teorik hem de pratik gelişim sağlanmaktaydı. COVID-19 salgınıyla birlikte başlayan sosyal izolasyon ve sağlık sistemin aldığı salgınla mücadele pozisyonu nedeniyle bu gibi eğitimlerde değişim zorunluluk hale geldi. Kliniğimizde yapılan yüz yüze eğitimleri platformlara taşımak zorunda kaldık. Deneyim aktarımları ve makale tartışmaları görsel sunumlarla birlikte Zoom platformu üzerinden gerçekleştirdik. Hastanemizde elektif operasyonların askıya alınmasıyla vaka üzerinden aldığımız eğitimler de askıya alınmış oldu. Teorik eğitimin yeni koşullara adaptasyonu ilerlese de pratik eğitimde gerileme yaşandı. Derneklerin ve kuruluşların toplantıları da çevrimiçi platformlara taşınarak gerçekleştirildi. (<http://dernek.plastikcerrahi.org.tr/kongre-ve-toplantilar>) İlk başta bölge toplantılarıyla başlayan çevrimiçi toplantılar, salgının devamı nedeni daha kapsamlı hale geldi. Ülkemizde Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi camiası olarak ilk büyük çevrim içi toplantı ulusal kurultay olarak gerçekleştirildi. (Şekil 1)



Şekil 1. TPRED 42. Ulusal Kurultayı afişi

Bu şekilde daha çok hedef kitleye ulaşarak daha büyük katılımlar gerçekleştirildi. Ancak pratik deneyimlerin kazanıldığı diğer eğitimler hiçbir katılımcı için gerçekleştirilemedi. Aynı şekilde Estetik Plastik Cerrahi Derneği (EPCD) tarafından hazırlanan EPCD 25. Ulusal Kongre'si 16-17 Ocak 2021 tarihlerinde gerçekleştirildi. (<http://www.epcd2021.org>) (Şekil 2)



Şekil 2. EPCD 25. Ulusal Kongresi Afişi

Bu kongrede de canlı konuşmalar yerini çevrimiçi sunumlara bıraktı. Daha önceleri canlı cerrahi olarak gerçekleştirilen oturumlar, operasyon video kayıtlarına yerini bıraktı.

Sadece eğitim için değil aynı zamanda yeterlilik için gerçekleştirilen sınavlar ertelense de sürecin uzaması nedeniyle alternatif arayışlarına girildi. Bazı uzmanlık sınavları yine jürinin bir kısmının canlı katılımı, bir kısmının ise çevrim içi katılımı olduğu hibrit sınavlara döndürüldü. Bu şekilde az temaslı daha az riskli sınav ortamları yaratıldı. Her sene uluslararası camiada gerçekleştirilen “The European Board of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery (EBOPRAS)” yeterlilik sınavının sözlü sınav kısmı 17 Nisan 2020 tarihinde Brüksel’de yapılması planlanmaktaydı. Pandemi

nedeniyle süresi belirsiz şekilde ertelenen sınav, sürecin uzaması nedeniyle, Türkiye’de bulunan sınav adayları için hibrit sınav yöntemi ile gerçekleştirildi. Sınav, 7 Kasım 2020 tarihinde Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı’nda, donanımlı sınıflarda pandemiye yönelik önlemler alınarak gerçekleştirildi. Türkiye Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği (TPRECD) Yeterlilik Kurulu Başkanı Prof. Dr. Cenk Demirdöver başkanlığında gerçekleştirilen sınavda Türkiye’nin dört bir yanından gelen katılımcılar iki jüri tarafından sınava alındı. Plastik Cerrahi camiasının ileri gelen öğretim görevlileri, adayı yüz yüze sözlü sınav yaparken, Zoom platformu ile yurtdışından sınava katılan öğretim görevlileri de çevrimiçi olarak adayı sınava tabii tuttu. Sınav dilinin İngilizce olduğu sınavda, herhangi bir teknik aksaklık saptanmadı (Şekil 3).



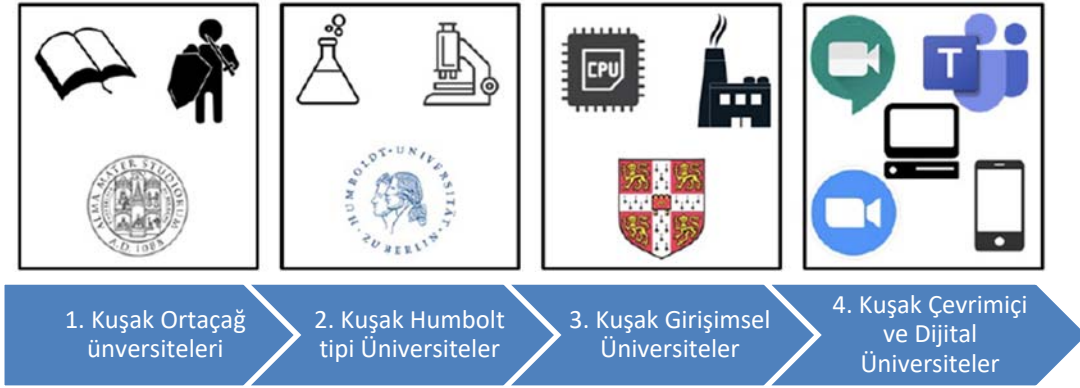
Şekil 3. EBOPRAS Sözlü Sınavı Canlı Katılım Yapan Jüri Üyeleri

## TARTIŞMA

Orta Çağ’da üniversitelerinin güçlü siyasi ve ticari elitlerin temsilcilerine ağ oluşturmak (ve onları daha da güçlü kılmak) için bir yer sağlamak ve bu seçkinlerin çocuklarını aile şirketlerini devralmaya hazırlamak üzere iki ana hedefi vardı (9). Wissem’a’nın “Üçüncü Kuşak Üniversitelere Doğru” kitabında üniversitelerin evriminde bahsetmekte ve şöyle açıklamaktadır: 1. kuşak ortaçağ üniversiteleri, 2. kuşak araştırma üniversiteleri (Humboldt

tipi üniversiteler) ve son olarak 3. kuşak yüksek teknoloji, bilim ve teknoloji odaklı girişimci üniversiteleri. COVID-19 salgınının getirdiği zorunluklarla birlikte görünüşe göre bugünlerde, akademi ve yükseköğretimde “çevrimiçi ve dijital üniversiteler” olarak adlandırılacak 4. nesil üniversiteleri yaratacak olan evrimin yeni aşamasına giriyoruz (Şekil 4) (10). Bunun nedeni akademi ve yükseköğretimde dijital bir devrim başlatan COVID-19 salgını görülmektedir.





Şekil 4. Üniversitelerin Evrimi (10)

Pandeminin getirdiği sosyal izolasyonu bozmadan, akademik süreklilik için e-öğrenme alternatiflerinden yararlanmak tek çözümdür. Eğitimciler Microsoft Teams, Zoom ve Webinar gibi çeşitli modaliteleri kullanarak sunular, görsel-işitsel videolar ve belgeler gibi eğitim kaynaklarını paylaştılar (11). COVID-19 salgınına bağlı sosyal izolasyon; toplu halde ya da yüz yüze gerçekleştirilen akademik işlerin çevrimiçi ve dijital olarak yapılabileceğini gösterdi. Avrupa’da, 18 ve 20 Mart 2020’de Imperial College London, altıncı yılındaki 280 tıp öğrencisi için dünyanın ilk çevrimiçi sınavını gerçekleştirdi. Daha sonrasında bunu ilk çevrimiçi doktora savunması ve çevrimiçi mezuniyet törenleri izledi. Çevrimiçi etkinlikler teorik bilgilerin aktarılmasında başarılı bir şekilde kullanılabilir; ancak pratik becerilerin kazanılması açısından yetersizdir (12).

Sonuç olarak, Pandeminin getirdiği bu zorunlu dönüşüm Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi olarak daha çok katılımlı, daha kolay ulaşılabilir bir toplantı ve bilgi ağı sağlasa da pratik yönün de bir o kadar önemli olduğu uygulamalarda gelişim olarak geri kalınmasına neden olmuştur. Pandeminin getirdiği olumsuzlukları, bilimsel çalışmalara vakit ayırarak bireysel ve toplumsal olarak bu süreci lehimize çevirmeye çalıştık. Önceliklerin değiştiği dönemde, bilimde ve eğitimde tüm elektronik ve dijital imkânları kullanarak kendimizi geliştirebiliriz.

#### KAYNAKLAR

1. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Sang ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
3. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-3.
4. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):891-905.
5. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):869-89.
6. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020. [Erişim tarihi 18 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330674/9789240000919-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>



7. Dhawan S. Online Learning: A Panacea in the Time of COVID-19 Crisis. *J Educ Technol Syst.* 2020(1):5-22.
8. Kufi EF, Negassa T, Melaku R, Mergo R. Impact of corona pandemic on educational undertakings and possible breakthrough mechanisms. [Erişim tarihi: Ocak 18, 2021]. Erişim adresi: <http://www.bequarterly.rysearch.comhttp://www.bequarterly.rysearch.comBizEconsQuarterly11>
9. Strielkowski W. Universities and their Cities. En economic perspective. April 2015. [Erişim tarihi: Ocak 18, 2021]. Erişim adresi: [https://www.researchgate.net/publication/340578683\\_Universities\\_and\\_their\\_cities\\_An\\_economic\\_perspective](https://www.researchgate.net/publication/340578683_Universities_and_their_cities_An_economic_perspective)
10. Strielkowski W. COVID-19 pandemic and the digital revolution in academia and higher education. Preprints. 2020, 2020040290. doi:10.20944/preprints202004.0290.v1
11. Shahid R, Mughal AM. E-learning: A way out in COVID-19 Crisis. *J Rawalpindi Med Coll.* 2020;24(3):180.
12. Bestiantono DS, Agustina PZR, Cheng T-H. How Students' Perspectives about Online Learning Amid the COVID-19 Pandemic? *Stud Learn Teach.* 2020;1(3):133-9.

# Anesteziyoloji ve Reanimasyon tıpta uzmanlık eğitimine pandeminin etkisi, İzmir raporu: Tanımlayıcı kesitsel bir çalışma

THE EFFECT OF PANDEMIC ON ANESTHESIOLOGY AND REANIMATION RESIDENCY EDUCATION, İZMİR REPORT: A DESCRIPTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY

İçten Ezgi İNCE, Volkan HANCI, Düriye Gül İNAL

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda pandemi sırasında, İzmir’de görev yapan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tıpta Uzmanlık Öğrencileri(TUÖ)’nin eğitimleri konusunda kendi görüşlerinin bir anket formu aracılığıyla toplanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız İzmir ilinde eğitim kurumlarında çalışan Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUÖ’ne web bazlı anketin gönderilmesi ile gerçekleştirildi. Anket formu; demografik özellikler, pandemiyle beraber değişen çalışma koşulları, eğitimin pandemi öncesi ve sonrasındaki özellikleri veya değişimi, daha önceki rutin işleyişe pandeminin etkileri, pandemi bazında kişisel, kurumsal, eğitimsel memnuniyet ile ilgili kişisel görüşleri sorgulayan 37 sorudan oluşmaktadır

**Bulgular:** İzmir ilinde eğitim kurumlarından toplam 149 Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUÖ’nin 88(%59,0)’i ankete katıldı. Kurumlarında kişilerin %28,4’ü pandemi nedeniyle kendi iş tanımları dışında çalışmaktaydı. TUÖ’lerinin bölümlerindeki haftalık çalışma süreleri nöbetleri dâhil ortalama 74,8±21,9 saattir. Kişilerin %81,8’inin kurumlarında salgın döneminde acil ameliyatların yapılmasına devam edilirken elektif operasyonların ertelendiğini belirtmiştir. Katılımcılar salgın döneminde TUÖ teorik eğitim saatlerine hiçbir kurumun salgın öncesi gibi devam edemediğini belirtirken, %51,1 katılımcı eğitimlerin online ve düzensiz yapıldığı bildirdi. TUÖ’lerinin %58’i pandemi sonrası hibrit olarak eğitime devam edilmesi yönünde görüş bildirdi. Kişilerin %80,7’si, pandemi süresince çalıştıkları kurumun sadece sağlık hizmeti verdiğini düşünmekteyken, %70,5’i pandeminin TUÖ eğitimini olumsuz etkilediğini belirtmiştir.

**Sonuç:** Covid-19 pandemisi sırasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında tıpta uzmanlık eğitimi alan kişiler için klinik pratikleri sırasında bulaş riski fazladır. Katılımcıların çalıştıkları kurumlarda pandemi döneminde; hizmete öncelik verilme oranının arttığı, eğitim ile ilgili parametrelerde önemli bir erozyon olduğu, eğitimcilerin daha az ulaşılır konuma geldiği, TUÖ’lerinin pandemi döneminde eğitim süreçlerini genel olarak stresli, yetersiz ve yorucu olarak nitelendirdiği belirlenmiştir.

## İçten Ezgi İNCE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD  
İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE

E-posta: icten\_ezgi@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2077-8018>

**Anahtar Sözcükler:** anesteziyoloji, anesteziyolog, eğitim, tıpta uzmanlık öğrencisi, COVID-19, pandemi

#### ABSTRACT

**Objective:** In our study, it was aimed to collect the opinions of the Anesthesiology and Reanimation residents who worked in Izmir during the pandemic, through a questionnaire form.

**Materials and Methods:** Our study was carried out by sending a web-based questionnaire to the Anesthesiology and Reanimation residents working in Izmir. Survey form was organized as a questionnaire consisting of 37 questions.

**Results:** 88 (59.0%) of 149 residents participated in our study. 28.4% of the people in their institutions were assigned to jobs other than their regular tasks due to the pandemic. Weekly working hours in the departments of the residents were found to be 74.8±21.9 hours on average, including the shifts. 81.8% of the participants stated that elective operations were postponed in their institutions while emergency operations continued during the pandemic period. 51.1% of the participants reported that the education was conducted online and irregularly. 80.7% of the participants think that the institution they work within provides only health services during the pandemic, while 70.5% think that the pandemic has negatively affected the education of the residents.

**Conclusion:** During the pandemic, the risk of transmission during their clinical practice is high for anesthesia and reanimation staff. During the pandemic period in the institutions where the participants work; It has been determined that the rate of giving priority to the health care service has increased, the trainers have become less accessible, and the residents generally describe the educational processes as stressful, inadequate and tiring during the pandemic period.

**Keywords:** anesthesiology, anesthesiologist, education, resident, COVID-19, pandemic

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından resmi olarak Şubat 2020'de COVID-19 (SARS-COV-2) olarak adlandırılan yeni tip beta corona virüs, 2019 yılının aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde görülmüş daha sonrasında da tüm dünyaya yayılmıştır. İçinde bulunduğumuz zaman aralığında tüm dünya genelinde 11 Şubat 2021 tarihi itibarıyla COVID-19 vaka sayısı 107.937.021 olarak ve ölüm sayısı da 2.377.122 olarak kayıtlara geçmiştir. Virüsün insandan insana temas, damlacık ve hava yolu ile hızlı bir şekilde yayıldığı düşünülmektedir (1). DSÖ, 11 Mart 2020'de COVID-19'un pandemi olduğunu bildirmiştir (2).

Haziran 2020'de normalizasyon adı altında, önlemlerin kademeli olarak Türkiye'de gevşetilmesine rağmen Ekim 2020 sonu itibarıyla vaka sayıları, ölüm sayıları, hastane ve yoğun bakım doluluk oranları tekrar artmakta olduğundan hastanelerde çeşitli düzeylerde yeniden COVID-19 hastalarının kabulü ve tedavisine yönelik düzenlemeler devam etmiş ve artırılmıştır.

Hastanemizde elektif vakalar ameliyathanelerde durma aşamasına gelmiş, servisler pandemi servisi olacak şekilde modifiye edilmişken pandemi için ayrılan servis sayıları ve yoğun bakımlar artmış, Anesteziyoloji ve Reanimasyon tıpta uzmanlık öğrencileri (TUÖ) bu bölümlerde çalışmak üzere entegre edilmiştir. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalında hastanede ihtiyaç duyulabilecek entübasyon ekipleri oluşturulmuştur. Bu süreçte çalışanları korumak amacıyla hastanede vardiyalı çalışma sistemleri oluşturulmuş, ameliyathane ve pandemi servisi nöbetleri devam etmiş, ekipler halinde de çalışılması gerekmiştir (3). Bu durumda, tüm Dünyada da geçmiş çalışmalarda belirtildiği gibi, TUÖ'ne kendi kliniklerinde yeterli ve etkin, kıdeme uygun eğitim sağlanamamış, yeterli geri bildirim alınamamış ve eğitimin değerlendirilmesine yönelik geri bildirim, yazılı ve sözlü testler normal düzende yapılamayarak sektöre uğramıştır. Çoğunlukla

dijital çözümler getirilirken bunun da anesteziyoloji ve reanimasyon pratiğindeki yeterliliği tartışmalıdır (4, 5).

Tıpta uzmanlık eğitimi erişkin öğrenimi üzere kurulan ve stratejileri daha farklı olan bir eğitim biçimidir. Tavsiye edilen, öğrenim stratejilerine yönelik bir eğitim olması gerektirir. Öğrenim deneyimlerinin (öğrenme ve ölçme-değerlendirme etkinlikleri) ana noktası yaşantısal öğrenme/işe dayalı öğrenme ve ölçme-değerlendirmedir (6).

Küresel yayılım, aşı ve tedavi konularında kesin sonuçlar olmaması nedeniyle yüz yüze gerçekleştirilen eğitime ara verilmiştir. Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimin her basamağında uzaktan gerçekleştirilebilecek çözümler üretilmiştir. Bununla beraber pek çok klinikte mezuniyet sonrası tıpta uzmanlık eğitimin (TUE) gerekleri ve planı farklılaşmakta, klinik bazlı standartlar devreye girmektedir. Ayrıca pandemi kaynaklı iş düzeninde ve yükünde meydana gelen değişiklikler nedeniyle de TUE'de kesintiler, eksiklikler ve modifikasyonlar tüm Dünyada olduğu gibi, Türkiye genelinde de hastaneden hastaneye göre farklılaşmıştır (7, 8). Çalışmamızın hipotezi, pandemi ve değişen çalışma koşulları nedeniyle TUÖ'lerinin eğitiminde negatif yönde bir etkilenme oluştuğudur. Bu hipotezin test edilmesi için çalışmamızda pandemi sırasında İzmir'de görev yapan Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUÖ'lerinin eğitimleri konusunda kendi görüşlerinin bir anket formu aracılığıyla toplanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel tanımlayıcı bir anket çalışmasıdır. Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul (Karar no:2021/04-40, Tarih: 08.02.2021) onayı alındıktan sonra yapılmıştır. İzmir'deki Eğitim ve Araştırma Hastaneleri ile üniversite Hastaneleri bünyesinde görev yapmakta olan Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUÖ'ne 37 soru içeren ve ekte yer alan (Ek 1) web bazlı anket bilgisayar ortamında gönderilerek gerçekleştirildi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde, Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesinde, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesinde çalışmakta olan toplam 149 Anesteziyoloji ve Reanimasyon

TUÖ'nin e-mail adresleri kurumları aracılığı ile elde edildi. Ankete katılmak zorunlu değildi, anket formu TUÖ'ne 08.02.2021 tarihinden itibaren 3 gün aralıklı olarak 2 defa yollandı. Bu süre içerisinde anketi doldurmamış TUÖ'leri ankete katılmayı kabul etmemiş olarak değerlendirildi.

Anket formu; demografik özellikler, pandemi ile beraber değişen çalışma koşulları, eğitimin pandemi öncesi ve sonrasındaki durumu ve değişimi, daha önceki rutin işleyişe pandeminin getirdiği değişiklikler, pandemi bazında kişisel, kurumsal, eğitimsel memnuniyet ile ilgili kişisel görüşleri sorgulayan, 37 sorudan oluşacak şekilde düzenlenmiştir (Ek 1).

## İstatistiksel Analiz

Ankete yöneltilen sorulara verilen yanıtlardan elde edilen veriler Windows için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 15.0 versiyon paket programı kullanılarak analiz edildi. Ortalama belirten veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, sıklık belirten veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza İzmir ilinde çalışan toplam 149 Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUÖ'nin 88 (%59,06)'i katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması 26,6 $\pm$ 3,4 yıl, doktor olarak çalıştıkları süre 4,6 $\pm$ 3,4 yıl asistanlık süreleri 26,8 $\pm$ 19,9 ay olarak bulundu. Katılımcıların %53,3'ü kadın, %46,6 erkekti. Katılımcıların %81,8'i üniversitede, %18,2'si sağlık bakanlığı eğitim ve araştırma hastanesinde çalışıyordu. Kurumlarında kişilerin %28,4'ü pandemi nedeniyle kendi iş tanımları dışında da çalışmaktaydı. Kurumlarda TUÖ'lerinin bölümlerindeki haftalık çalışma süreleri nöbetleri dâhil ortalama 74,8 $\pm$ 21,9 saat olarak bulundu. Pandemi ile ilişkili olarak bölümü dışında görev alan kişilerin nöbet süreleri dâhil ortalama çalışma saatleri 27,8 $\pm$ 22,5 saatti. Katılımcıların bölümlerindeki aylık nöbet sayılarının ortalaması 6,87 $\pm$ 1,76 olarak bulundu. Pandemi çalışılan katılımcıların ise pandemi ile ilgili aylık nöbet sayısı ortalamaları 3,27 $\pm$ 2,39 olarak belirlendi. Pandemi sürecinde Covid-19 tanısı alan TUÖ'leri %14,8 oranındaydı.

Katılımcıların ancak %27,3'ü kliniklerinde kendilerini temsil eden eğitimden sorumlu bir TUÖ

temsilcisi olduğunu belirtti. Katılımcıların %71,6'sının hastanesinde her gece bir uzman doktor aktif olarak nöbet tutuyordu ve icapçı öğretim üyesi ya da eğitim görevlisi bulunmaktaydı.

Salgın öncesi bölümlerde en çok makale (%80,7) ve seminer saati (%79,5), öğretim üyesi dersleri (%58) ve olgu sunumları (%44,3) yapılmaktaydı. Salgın döneminde uzmanlık öğrencisi teorik eğitim saatlerine (seminer, dergi vs) hiçbir kurum aynı şekilde devam edememiş, TUÖ'lerinin görüşlerine göre; çoğunlukla (%51,1) online şekilde düzensiz yapılmıştır. TUÖ'lerinin %19,3'ü eğitimlerinin online şekilde düzenli yapıldığı ifade edilmiş, %13,6'sı hiçbir teorik eğitim yapılmadığını belirtmiştir. Salgın döneminde eğitim saatleri (seminer, dergi vs.) %77,3 tamamen online gerçekleştirilmiştir ve TUÖ'lerinin %62,5'i dijital ortamda da olsa kendi hazırlamış olduğu herhangi bir bilimsel sunuyu yapamazken, sunu yapabilenler %37,5 oranındadır. Kısmen veya tamamen online eğitim yapılan kurumlardaki kişilerin %43,2'si başta online sisteme ulaşmakta ve alışmakta zorluk çektiyse de çabuk alıştığını, %29,5'lik bir grup da hiç zorluk çekmediğini ifade etmiştir. Yaşanılan zorluklar; iletişim sıkıntısı, online sunum yapmakta zorlanma, bağlantı sağlayamama, teknik sorunlar, odaklanma açısından yetersizlik, karşılıklı iletişim sorunu nedeniyle soru-cevap kısmının verimsiz olması, dersler arası ara verilememesi ve online sisteme geç geçilmesi, sisteme girememek ve yetersiz altyapı olarak bildirilmiştir.

Pandemi sonrası TUÖ'lerinin %58'ine göre eğitimde hibrit sistem olmalıdır. TUÖ'lerinin %23,9'ü salgın sonrası online eğitim olmaması gerektiğini düşünmektedir.

Bölümler içinde salgın döneminde sınavlar; online, hastabaşı veya derslikte kişisel mesafe korunarak dahi %92 oranında yapılamamıştır.

Pandemi nedeniyle bölümler içinde haftalık çalışma süreleri azalanlar (%60,2), vardiya usulü çalışanlar (%51,1) ve pandemi nedeniyle kurulmuş bir ekibin parçası olarak çalışanlar (%26,1) çoğunlukta iken çalışma düzeninde değişiklik olmayan (%2,3) veya haftalık çalışma süresi artanlar (%2,3) daha azdı.

TUÖ'lerinin %61,4'ü salgın nedeniyle eğitimlerinde olması gereken rotasyonlara gidemediğini belirtmiştir.

TUÖ'lerinin %81,8'i kurumlarında salgın döneminde acil ve gerekli ameliyatların yapılmasına devam edilirken elektif operasyonların ertelendiğini bildirmektedir.

TUÖ'lerinin %70,5'i pandeminin uzmanlık eğitimini olumsuz etkilediğini düşünmektedir. Yine %80,7'lik bir çoğunluk salgından dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitiminde aksama ve eksikler olduğunu düşünmekte ve bu dönemde kendini yalnız hissettiğini belirtmektedir. Bu görüşlere rağmen %86,4'lük bir oranda salgın nedeniyle yaşanan kesinti ve eksiklikler nedeniyle Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitiminin uzatılması gerektiğini düşünmemektedir. Pandemi sonrası tıpta uzmanlık sınavına yeniden girmesi söz konusu olsa %67'lik bir kesim kendi bölümünü yeniden seçeceğini ifade etmiştir.

Katılımcıların %80,7 gibi oldukça yüksek bir oranı, pandemi süresince çalıştıkları kurumun sadece sağlık hizmeti verdiğini bildirmiştir.

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin salgından önce uzmanlık eğitiminin yeterliliği konusunda iş yükünün fazla olması ve bu nedenle kişisel öğrenmeye zaman ayıramamak kişisel olarak en çok yakınlan konu olarak belirtilmiştir (%52,3) (Tablo 1).

TUÖ'leri, salgından önce de (%79,5) ve salgın sırasında da (%78,4) eğitim konusunda bilgiye erişimi en çok kıdemliler yoluyla sağlanmakta olduklarını bildirmişlerdir (Tablo 2).

**Tablo 1.** Tıpta uzmanlık öğrencilerinin (n=88) salgından önce uzmanlık eğitiminin yeterliliği ile ilgili düşünceleri

İş yükü fazlaydı	%52,3
İş yükü nedeniyle kendim araştırma ve okuma konusunda zaman sorunu yaşıyordum	%52,3
Teknik, alet, edevat, malzeme konusunda eksiklikler vardı	%48,9
Belli alanlarda geliştirme gerekiyordu	%45,5
Pandemiden sonraki bir tarihte başladım	%15,9
Vaka ve girişim çeşitliliği yeterliydi	%37,5
Uzmanlık eğitim süresinin fazla uzun olduğunu düşünüyordum	%36,4
Rotasyonlar yetersizdi	%34,1
Kıdemime göre almam gereken eğitimlerde koordinasyon yoktu	%29,5
Girişimlerde bulunma konusunda yetersizlikler vardı	%29,5
Eğiticilere yeterli iletişim ve etkileşim olanağımız vardı	%20,5
Eğiticilerle iletişimimiz yetersizdi	%23,9
Kıdemime göre yapabildiğim girişimsel etkinlikler sınırlıydı	%22,7
Eğitim yıpratıcıydı	%20,5
Kurumumda mobbing oranı yüksekti	%19,3
Uzmanlık eğitim süresinin yeterli olduğunu düşünüyordum	%18,2
Teorik eğitim saatlerimiz yeterli ve verimliydi	%18,2
Teorik dersler ve ders saatleri planlı ve yeterli değildi	%18,2
Tez sürecinde yeterli yardımı alamıyordum	%18,2
Tıpta uzmanlık eğitimini yeterli buluyordum	%17
Kaynaklara ulaşımım yeterli idi	%13,6
Kurumumuzda önceden yapılandırılmış bir "Çekirdek Eğitim Programı" yoktu	%13,6
Geri bildirim yapmam mümkün olmuyordu	%12,5
Kendi hakkımda yeterli geri bildirim alabiliyordum	%6,8
Hasta değerlendirmek konusunda yetersizlikler vardı	%3,4
Uzmanlık eğitim süresinin fazla kısa olduğunu düşünüyordum	0

**Tablo 2.** Salgından önce ve daha sonra salgın sırasında eğitim konusunda kullanılan bilgiye erişim yolları (n=88)

Pandemi öncesi bilgiye erişim yolları	%	Pandemi sonrası bilgiye erişim yolları	%
Kıdemli asistanlar	%79,5	Kıdemli asistanlar	%78,4
Klasik kitaplar	%68,2	Klasik kitaplar	%71,6
Elektronik ortam	%53,4	Elektronik ortam	%63,6
Bölüm içi eğitim saatleri (ders, olgu, makale, mortalite-morbidite)	%42	Pubmed gibi tıp veri tabanları	%45,5
Eğiticiler	%22,7	Sağlık bakanlığı bilim kurulu kılavuzları	%25
Pandemi sonrası başlayanlar	%15,9	Sosyal medya/medikal siteler	%25
Hekim dışı sağlık personeli	%3,4	Eğiticiler	%21,4
Bölüm içi günlük geri bildirim veya değerlendirme toplantıları	%2,3	Bölüm içi eğitim saatleri (ders, olgu, makale, mortalite-morbidite)	%14,8
		Çalıştığımız kliniğin eğitimleri	%7
		Hekim dışı sağlık personeli	%4,5
		Bölüm içi günlük geri bildirim veya değerlendirme toplantıları	0



### S120 Anesteziyoloji ve Reanimasyon tıpta uzmanlık eğitimine pandeminin etkisi

TUÖ'lerine göre spesifik olarak Anesteziyoloji eğitiminin pratiğinin pandemi nedeniyle en çok algoloji eğitiminde (%71,6) ve maske, siperlik, önlük, çift eldiven, akrilik entübasyon kutuları nedeniyle normal havayolu yönetiminde (%68,2) aksamalar olmuştur (Tablo 3).

**Tablo 3.** TUÖ'lerine göre (n=88) spesifik olarak anesteziyoloji eğitiminin pratiğinin pandemi nedeniyle aksadığı noktalar

Algoloji	%71,6
Maske, siperlik, önlük, çift eldiven, akrilik entübasyon kutuları nedeniyle normal havayolu yönetiminde yaşanan sıkıntılar	%68,2
Asistanlığının ilk senelerinde olanların pandemi kaynaklı eğitim eksikliğinden daha çok etkilendiğini düşünüyorum	%62,5
Videolarinoskop dışındaki laringoskopların kullanımının sınırlanmış olması	%60,2
Yoğun bakımda koronavirüs komplikasyonları dışında başka nedenlerle yatan hasta takibinin sınırlanmış olması	%58
Seminer olgu sunumu makale saati gibi eğitsel etkinliklerin azalması ya da yapılamaması	%58
Maske ile ventilasyon pratiğinde eksiklikler	%56,8
Hasta başında kıdemli-çömez veya eğitici-asistan etkileşiminin olmaması nedeniyle yaşanan aksamalar	%54,5
Supraglottik havayolu gereçlerinin kullanımının sınırlı olması	%53,4
Standart anestezi indüksiyonunun yapılamıyor olması	%51,1
Periferik blokların daha az yapılması	%50
Spesifik cerrahlere ait operasyonların rotasyonlarının (göğüs, cerrahisi, kalp damar cerrahisi, pediatrik cerrahi, transplantasyon cerrahisi vs.) ve vakalarının azalması	%47,7
USG kullanımının azalması	%44,3
Dış anestezi uygulamalarının çeşitliliğinin azalması	%43,2
Standart endotrakeal entübasyon uygulamasının sınırlı olması	%43,2
Kişisel koruyucu önlemler nedeniyle kıdemime uygun görev ve öğrenim hedeflerin yerine getirememesi	%42
Elektif vakaların alınmaması	%40,9
Damaryolu, arter, kateter, santral katater, santral venöz girişimlerin sayılarının azalması	%40,9
Kişisel koruyucu önlemler nedeniyle hasta başında asistanların bilgi düzeylerinin sorgulanamaması	%37,5
Kişisel koruma önlemleri dahilinde TUE başındaki asistanların vakalara olması gerekenden çok daha nadir girebilmeleri	%35,2
Ameliyat çeşitliliğindeki azalma nedeniyle temel anestezi becerilerimi geliştiremediğimi düşünüyorum	%30,7
Preoperatif hasta değerlendirme acil ve kanser vakaları ile sınırlı kalması	%30,7
Zor havayolu yönetimi	%30,7
Online eğitim konusunda bölümlerin sistem kurulumu, derslerin asistanlara ulaştırılması ve daha yoğun interaktivite ve görsellik açısından profesyonel yardım alması gerektiğini düşünüyorum	%29,5
Santral blokların daha az yapılması	%27,3
Tez yapılması sırasında aksaklıklar yaşadım ya da tezim durdu	%27,3
Pandemi sırasında bölümümde daha önce önemli yer tutan kıdemli-çömez etkileşiminin sekteye uğradığını düşünüyorum	%27,3
ASAI-IV hastaların preoperatif yönetimi	%25
Ekstübasyon	%23,9
Volatil anestezi ile pediatrik indüksiyon uygulamaları	%22,7
Kendi bölümüm dışında pandemi nedeniyle başka görevlerim olduğu için eğitimimin eksik kaldığını düşünüyorum	%17
Pandeminin olumsuz bir etkisi olmadı	%3,4

**Tablo 4.** TUÖ'lerine göre anesteziyoloji ve reanimasyon tıpta uzmanlık eğitimi (TUE) konusunda pandeminin olumlu etkileri

Anesteziyoloji ve reanimasyon pratiğinde asistanların ağır ve yorucu olarak tanımladığı uzun çalışma saatlerinden ziyade vardiya usulü çalışarak arada "off" zamanların yaratılmış olması	%65,9
Mobil cihazlardan online derslerin izlenebilmesi	%58
Evden ve işten ulaşılabilen webcast derslerinin olması ve tekrar izlenebilmesi	%55,7
Bölüm içi dersler, paneller ve kongrelere kolay ulaşım ve katılımın fazla olabilmesi	%40,9
Pandemi global bir kriz olduğundan yurtdışı güncel bilgi kaynaklarına daha kolay ulaşılabilir olması	%38,6
Normalde TUE'inde yer almayan pandemiye ait konseptlerin pratik ve teoride öğrenilerek, yaşanabilecek benzer kriz dönemlerine hazırlıklı olmak	%33
Pandemide bölümüm açısından Covid-19 olan hastalara yaklaşım konusunda etkin bilgi ve beceri sahibi olduğumu düşünüyorum	%29,5
Pandemide bölümüm açısından Covid-19 olan hastalara yaklaşım konusunda etkin bilgi ve beceri sahibi olduğumu düşünüyorum	%29,5
Pandemide belirlenmiş "takımlar" içinde hep aynı kişilerle karşılaşıldığı için usta-çırak ilişkisinin daha kolay kurulması	%21,6
Azalmış vaka sayısı nedeniyle, hasta bazı kıdemli-çömez, eğitici-çömez değerlendirmelerinin daha geniş zamanda yapılabilmesi	%18,2
Pratik eğitimde manken, kadavra, virtual reality benzeri araçların hızlıca kullanıma girmesi gerektiğini düşünüyorum	%17
Pandeminin olumlu bir etkisi olmadı	%13,6
TUE için sanal gerçeklik zor havayolu senaryoları üretmek online olarak müdahale seçeneklerinin tartışılması	%8
Eğitimcilerden kantitatif değil kalitatif geri bildirim almak	%8

TUÖ'lerine göre Anesteziyoloji ve Reanimasyon tıpta uzmanlık eğitimi (TUE) konusunda pandeminin olumlu etkilerinin başında iş pratiğinde asistanların ağır ve yorucu olarak tanımladığı uzun çalışma saatlerinden ziyade vardiya usulü çalışarak arada "off" zamanların yaratılmış olması gelmektedir (%65,9) (Tablo 4).

TUÖ'leri salgın sırasında eğitimlerini çoğunlukla stresli (%65,9), yetersiz (%56,8) ve yorucu (%52,3) olarak değerlendirmiştir (Tablo 5).

**Tablo 5.** Pandemi sırasında eğitim sürecinin değerlendirilmesi.

Stresli	%65,9
Yetersiz	%56,8
Yorucu	%52,3
Sıkıcı	%35,2
Pandemi nedeniyle yaşadığım strese bağlı olarak eğitimime konsantre olamadığımı düşünüyorum	%34,1
Onur kırıcı	%20,5
Eğitici	%10,2
Rahat	%10,2
Geliştirici	%9,1
Yararlı	%5,7

## TARTIŞMA

Anket çalışmamızda İzmir ili ölçeğinde, Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitimi veren üniversite hastaneleri ve Sağlık Bakanlığı'na bağlı eğitim ve araştırma hastanelerinde Covid-19 pandemisi sırasında verilen eğitim hakkında TUÖ tarafından doldurulan anketimiz incelenmiş ve değerlendirilmiştir.

Katılımcıların %60,2'si, pandemi öncesi dönem ile kıyasla haftalık çalışma sürelerinin azaldığını belirtmektedir. Çalışmaya katılan TUÖ'lerinin ancak %28,4'ü pandemi nedeniyle bölümü dışında çalıştığını belirtmiştir. Onat ve ark (9) çalışmasında pandemi öncesi dönemde Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUÖ'nin haftada ortalama 91,6±36,6 saat çalıştığı bildirilmiştir. Diğer taraftan pandeminin olmadığı şartlarda, Amerika Birleşik Devletleri'nde TUÖ için haftada 80 saatten daha uzun süre çalışmak 2004 yılından bu yana yasaklanmıştır (10).

Avrupa Birliği'nde ise Ağustos 2004 yılından bu yana haftalık çalışma süresi 56 saattir ve 24 saat nöbetten sonra 11 saat kesintisiz izin yasal zorunluluktur (10-12). Bu açıdan bakıldığında, anketimize katılan ve pandemi ile ilişkili çalışması olmayan Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUÖ'lerinin pandemi sırasında haftalık çalışma saatlerinde düşme olduğu, bu düşme ile çalışma saatlerinin ABD ve Avrupa'da yasal zorunluluk olan saatler içerisinde değerlendirilen düzeylere geldiği belirlenmiştir.

Çalışmamıza katılan TUÖ'lerinin nöbet sayılarının ortalaması  $6,8\pm 1,7$ , pandemi ile ilgili aylık nöbet sayısı ortalamaları  $3,2\pm 2,3$  olarak belirlendi. Daha önce Onat ve ark.'nın (9) çalışmasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUÖ'lerinin ortalama  $7,4\pm 1,9$  nöbet tuttuğu belirlenmiştir. Çiçek ve Terzi'nin (10) çalışmasında üniversite hastanelerinde eğitim alanlar ayda ortalama  $7,4\pm 3,6$  sağlık bakanlığına bağlı hastanelerde eğitim alanlar ayda ortalama  $7,1\pm 3,2$  nöbet tuttuklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda pandemi döneminde, nöbet sayılarında az da olsa bir düşüş olduğu belirlenmiştir.

Daha önceki bir çalışmada, pandeminin eğitim üzerine olumsuz etkilerini en aza indirebilmek için işgücü ve eğitim gibi faaliyetlerin tek kaynak, örneğin bir beyin ekibi tarafından yapılmasının faydalı olduğu vurgulanmaktadır (13). Çalışmamızda katılımcıların ancak %27,3'ü kliniklerinde eğitim ile ilgili bir TUÖ temsilcileri olduğunu belirtmiştir.

TUÖ'lerinin bilgiye erişim yolları değerlendirildiğinde hem pandemi öncesi hem de pandemi sonrası dönemde en çok kıdemli TUÖ'leri, klasik kitaplar ve elektronik ortam yanıtı verilmiştir. Pandemi öncesi bilgiye erişim yöntemleri arasında dördüncü sırada olan bölüm içi eğitim saatlerinin pandemi sırasında aksaması, pandemi sonrası aynı sıraya sağlık bakanlığı kılavuzları ve sosyal medya sitelerini çıkartmıştır. Eğiticiler ise, pandemi öncesi ve sonrası ancak beşinci ve altıncı sıralarda yer almaktadır. Onat ve ark (9) çalışmasında da katılımcıların %79,3'ü kıdemli TUÖ cevabını vermiştir. Aynı çalışmada klasik kitaplar ve elektronik ortam ikinci, eğiticiler ise üçüncü sırada yer almaktaydı. Bu değer Çiçek ve Terzi'nin (10) çalışmasında bulunan %74,1 değerine çok yakındır. Katılımcıların alanlarındaki bilgileri sıklıkla kıdemli

TUÖ'den edinmeleri sonucu tıp eğitimindeki usta-çırak ilişkisi yerini çırak-çırak ilişkisine bırakmaktadır.

Dünyadaki örneklere de bakıldığında hastanelerde kliniklerde çalışmakta olan eğiticilerin pandemi başında çalışma düzeni ve bulaş riskinin azaltılmasına yönelik organizasyon ve çalışmaları düzenleyebilmek için yoğun biçimde tanımadıkları bu organizma ile ilgili tecrübelerin, dünya çapında veya ülkesel bazda açıklandığı pek çok bilimsel yayım ve video seminere katılma zorunlulukları oluştuğundan, bu yoğun dönemde tıp fakültesi öğrencileri veya TUÖ eğitimi geleneksel olarak tüm dünyada yapılamadı ve bir süre için durdu. Enfektif salgınlar sırasında sağlık sisteminin ana önceliği hastalığın yayılmasının yönetilmesi olduğundan, TUÖ'lerinin eğitimi öncelikler dâhilinde değildi. Klinik ve didaktik öğrenme kaçınılmaz olarak azaldı. Bu etkinin minimize edilmesi için önlemler alınmış, fakat salgın kesilmeden ilerledikçe, TUÖ'lerinin eğitim programının yeni değişimler ve kısıtlamalara adapte edilmesi gerekmektedir. TUÖ'lerinin gereğince değerlendirilmeleri ve yeterli geri-bildirim almaları mümkün olmamıştır. (8). Çalışmamızda da eğitmenlerin TUÖ'leri açısından giderek daha az ulaşılır olmasını bu etkilere bağladık.

Çalışmamızda elde edilen veriler değerlendirildiğinde, sadece eğitimin değil, ölçme değerlendirmenin de pandemi döneminde aksadığı göze çarpmaktadır. Lee ve ark.'nın çalışmasında da; pandemi döneminde çalışmada aynı takımdaki konsültanların TUÖ'lerini değerlendirebildiği vurgulanmış fakat değerlendiricilerin sayısı az olduğundan TUÖ'lerine performansları ile ilgili yeterli kuvvette geri-bildirim yapacak kişi olmadığı vurgulanmıştır (8).

Katılımcıların çoğu pandemi sırasında kurumlarının sadece sağlık hizmeti vermek için çalıştığını belirtmiştir. Pandemi dönemi öncesi TUÖ'leri; Onat ve ark.'nın (9) benzer çalışmasında %57, Çiçek ve Terzi'nin (10) çalışmasında da %59,5 oranında kurumlarında sadece sağlık hizmeti verildiğini belirtmiştir. Göğüs Kalp Damar cerrahları arasında yapılan bir çalışmada da (14) katılımcıların %64,2'si sadece hizmet görevi yürüttüklerini belirtmiştir. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda farklı yıllarda ve farklı TUÖ topluluklarına yapılan diğer

çalışmalardan da oldukça yüksek oranda, kurumların pandemi döneminde sadece hizmete odaklandığı ve eğitimin ikinci plana alındığı görülmektedir.

COVID-19 pandemisi, anestezi klinik volümlerinin belirgin olarak küçülmesine neden olmuştur (%65-80). Çalışmamızda da katılımcıların büyük çoğunluğu kurumlarında salgın döneminde acil ve gerekli ameliyatlara yapılmasına devam edilirken elektif operasyonlar ertelenmiştir. Klinikte şekillendirici değerlendirmeler TUÖ'leri için daha değerli olan; açıklamalı geri bildirim yapılmasını sağlar. Yine klinik performansın anlık dokümantasyonu ile geri bildirim etkinliği ve doğruluğu artar (15). Bu açıdan COVID-19 pandemisi Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUÖ'lerinin öğrenme süreçlerini ciddi şekilde etkileyen, klinik deneyim ve aktif çalışma sırasındaki değerlendirilme sistemlerinin bozulmasına yol açmıştır (15). Gerçekten de bu konu ile bağlantılı diğer soruların yanıtları değerlendirildiğinde, pandemi döneminde katılımcı TUÖ'lerinin çoğunluğunun eğitim ile ilgili rotasyonlara gidemediği, salgın sırasında sınav olamadıkları, pandemi sırasında eğitimin olumsuz olarak etkilendiğini ve eksiklerin olduğunu düşündükleri, eğitim konusunda kendilerini yalnız hissettikleri saptanmıştır. Bu görüşlere rağmen ironik olarak %86.4'lük bir oranda TUÖ'si salgın nedeniyle yaşanan kesinti ve eksiklikler nedeniyle anesteziyoloji ve reanimasyon TUÖ eğitiminin uzatılması gerektiğini düşünmemektedir.

Katılımcıların sadece %19,3'ü online düzenli eğitim yapıldığını belirtmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada (16) TUÖ eğitiminin teorik bilgilerle desteklenmesi, teorik ders, olgu sunumları, seminerler, makale saati, mortalite/morbidite saatinin eğitimin destekleyici bileşenleri olduğu belirtilmiştir. Onat ve ark (9) da pandemi öncesi dönemde Anesteziyoloji ve Reanimasyon TUÖ ile yaptığı çalışmalarında katılımcı TUÖ'lerinin %87,4'ünün bulunduğu kurumlarda bilimsel sunum yapıldığını bildirmektedir.

Chinelatto ve ark. (17) pandemi nedeniyle öğrencilerin daha fazla vaktinin olmasını bu dönemde bir kazanç olduğunu düşünmektedir. Anketimizi doldurmuş olan TUÖ'lerine göre TUE konusunda pandeminin olumlu etkilerinin başında iş pratiğinde asistanların ağır ve yorucu

olarak tanımladığı uzun çalışma saatlerinden ziyade vardiya usulü çalışarak arada "off" zamanların yaratılmış olması gelmektedir.

Çalışmamızda katılımcılarımızın pandemi döneminde eğitim süreçlerini stresli, yetersiz ve yorucu olarak tanımlamaktadır. Onat ve ark. (9) çalışmasında da katılımcıların neredeyse hepsi eğitim süreçlerinin yorucu ve stresli olduğunu belirtmiştir. Çiçek ve Terzi'nin (10) 2006 yılında yaptığı çalışmada ise TUÖ'lerin yanıtları sıklığı azalan oranda "yorucu", "stresli", "eğitici", "geliştirici", "yararlı", "zevкли", "onur kırıcı", "sıkıcı" olmuştur. Anketimizde pandemi ile ilgili olarak "stresli" yanıtı ilk sıraya çıkarken bunu "yetersiz" ve "yorucu" yanıtının izlemesi, pandemi dönemindeki değişimi yansıtmaktadır. Çalışmamızda pandemi döneminde TUÖ'lerinin yaşadığı yüksek stres düzeyi, benzer şekilde geçmiş çalışmalarda da vurgulanmaktadır. Yüksek enfeksiyon riskli vakaların yönetilmesinden kaynaklanan artmış klinik ve psikolojik stres, pandemi olmayan dönemlerde rutin olarak gerçekleştirilen klinik eğitime ağır basmıştır (18).

Covid-19 Pandemisi sırasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında TUÖ'leri için klinik pratikleri sırasında bulaş riski fazladır. Daha önce rutin uygulamalar olarak değerlendirilen ve rutin eğitimin parçası olan pek çok girişim modifiye olmuş veya yapıma sıklığı azalmıştır. Bunun yanında ameliyathanede vaka sayıları azalmış, hasta profili değişmiştir. Yoğun bakımlarda da hasta profili değişmiştir. Hastanede pandemi nedenli çalışma planları değişmiş, teorik eğitim sekteye uğramış, çeşitli alternatif çözümler getirilmeye çalışılmışsa da pandeminin etkisi TUÖ'ince hissedilmektedir (7, 8). Bu konuda yapılan geçmiş çalışmalarda, Gawad ve ark Ontario'da Ottawa üniversitesindeki cerrahi kliniğinde pandemi sırasında TUÖ'lerinin eğitim programı yeniden yapılandırılmasını aktarmaktadır. Bu programda "on ve off" haftalar oluşturularak, fark edilmeyen maruziyet karşısında sağlıklı popülasyon oluşturulmaktadır. Fiziksel mesafenin korunabilmesi ve TUÖ'lerinin patojenler ile olan temasını engelleyebilmek için takımlar yeniden oluşturulmuş ve alt birimlere ayrılmıştır. Onkoloji vakaları haftalık olarak operasyon kararı açısından kıdemli öğretim görevlileri tarafından değerlendirilmiştir. Onkolojik olmayan vakalar ertelenmiştir. Eğitimsel girişimler iki katına çıkarılmıştır.

Sanal oturumlar her eğitim yılındaki TUÖ grupları için intraoperatif eğitimleri içerecek şekilde genişletilmiştir. Bölümün araştırma günü ve oral sınavlar sanal ortamda devam etmiştir. Bu değişim ve adaptasyonları küçük bir beyin takımı uyarlamış, yönetmiş ve takip etmiş. Beyin takımı geniş değişimleri planlama ve uygulamanın sorunsuz geçmesi için anahtardır. Beyin takımı, TUÖ'leri, personel ve hastanenin diğer çalışanları ile devamlı iletişimde olduğundan günlük güncellemeler ile ilgili adaptasyonların doğru ve hızlı olmasını sağlamıştır (13).

Çalışmamızın kısıtlamaları: İzmir'de anesteziyoloji ve reanimasyon TUÖ olarak çalışmakta olan 149 kişiye yapılması planlanan anket çalışmamıza 88 kişi katılmıştır. Bu da toplamda %56'lık bir katılım olduğunu bize göstermiştir. Benzer amaçlı bir anket eğitilen dışında eğitimcilerde de yönlendirilebilir, pandemi koşullarında anestezi kliniklerinde eğitimin zorlukları ve modifikasyonlar konusunda eğitimcilerin de görüşleri alınabilirdi.

Sonuç olarak; çalışmamıza katılan katılımcıların çalıştıkları kurumlarda pandemi döneminde hizmete öncelik verilme oranının arttığı, eğitim ile ilgili parametrelerde salgınına bağlı olarak erozyon olduğu, eğitimcilerin daha az ulaşılır konuma geldiği, TUÖ'lerinin pandemi döneminde eğitim süreçlerini genel olarak stresli, yetersiz ve yorucu olarak nitelendirdiği belirlenmiştir. Eğitim pandemi sırasında en çok etkilenen alandır. Bununla beraber bu görüşler sayesinde devam eden salgın süresinde asistan eğitiminin modifikasyonu veya dönüşümü için gerekli adımlar atılabilir ve daha ileri çalışmalar yapılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y,, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
2. World health Organization [Internet]. [Erişim Tarihi: 01.07.2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
3. İyilikçi L, Aksu Erdost H, Gökmen N, Kuvaki B, Hepağuşlar H, et al. Structuring the Anesthesia Clinic in COVID-19 Epidemic (Pandemic): DEÜ Anesthesiology Department. Ahead of print: HNHJ-938824. doi:10.14744/hnhj.2020.93824
4. Smith HL, Menon DK Teaching difficult airway management: is virtual reality real enough? *Intensive Care Med.* 2005;31(4):504-5.
5. Chang TP, Sherman JM, Gerard JM. Overview of Serious Gaming and Virtual Reality. In: Nestel D, Hui J, Kunkler K, Scerbo M, Calhoun A, editors. *Healthcare Simulation Research.* Springer, Cham; 2019:29-38. doi:10.1007/978-3-030-26837-4\_5
6. Sayek İ. Tıp Eğitici El Kitabı. 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015:43-54.
7. Dedeilia A, Sotiropoulos MG, Hanrahan JG, Janga D, Dedeilias P, Sideris M. Medical and Surgical Education Challenges and Innovations in the COVID-19 Era: A Systematic Review. *In Vivo.* 2020;34(3Suppl):1603-11. doi:10.21873/invivo.11950
8. Lee JSE, Chan JJI, Ithnin F, Goy RWL, Sng BL. Resilience of the restructured obstetric anaesthesia-training programme during the COVID-19 outbreak in Singapore. *Int J Obstet Anesth.* 2020;43:89-90.
9. Onat L, Hancı V, Özbilgin Ş, Boztaş N, Taşdoğan A, Yurtlu S, et al. Anaesthesiology and Reanimation Education in Turkey: Residents' Views. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47: 496-502. doi: 10.5152/TJAR.2018.34437
10. Çiçek, C, Terzi C. Tıpta uzmanlık eğitimi (İzmir ölçekli iki araştırma ve karşılaştırmalı sonuçları). 1.Baskı. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2006.
11. Working Conditions - Employment, Social Affairs & Inclusion - European Commission [Erişim tarihi: 08.02.2021]. Erişim adresi: <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=706&langId=en&intPageId=205>



12. Grantcharov TP, Reznick RK. Training tomorrow's surgeons: What are we looking for and how can we achieve it? ANZ J Surg. 2009;79(3):104-7.
13. Gawad N, Towaj C, Stuleanu T, Garcia-Ochoa C, Williams LJ. Prioritizing resident and patient safety while maintaining educational value: emergency restructuring of a Canadian surgical residency program during COVID-19. Can J Surg. 2020;63(3):E302-5. doi: 10.1503/cjs.006120
14. Çıtak N, Altaş Ö. Türkiye'deki göğüs cerrahisi ve kalp ve damar cerrahisi uzmanlık öğrencisi gözü ile tıpta uzmanlık eğitimi ve eğitim veren kurumlardaki durum. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2012;20(4):826-34.
15. Kealey A, Alam F, McCreath G, Matava CT, Lisa A, Bahrey LA, et al. Real-world impact of COVID-19 pandemic on the assessment of anaesthesiology residents. Br J Anaesth. 2020;125(5):e430-2. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.016
16. Kösemehmetoglu K, Öcal BG, Coşkunoglu EZ, Çulha İ, Çiçek AF, Dağlar E, ve ark. Patoloji uzmanlık eğitimi: Asistan gözüyle. Türk Patoloji Dergisi. 2008; 24(1):21-6.
17. Chinelatto LA, Rodrigues da Costa T, Medeiros VMB, Pereira Boog GH, Hojaj FC, Tempiski PZ, et al. What You Gain and What You Lose in COVID-19: Perception of Medical Students on their Education. Clinics. 2020;75:e2133. doi:10.6061/clinics/2020/e2133.
18. Wong JEL, Leo YS, Tan CC. COVID-19 in Singapore – current experience: critical global issues that require attention and action. JAMA. 2020;323(13):1243-4. doi:10.1001/jama.2020.2467.

### EK 1 - ANKET SORULARI

#### Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tıpta Uzmanlık Eğitimine Pandeminin Etkisi Anketi

COVID-19 pandemisi neredeyse bir sene önce başlamış ve hala global ölçekte devam etmektedir. Sağlık hizmetleri ve sağlık çalışanları şüphesiz en çok etkilenen kesimdir. Pek çok alanda olduğu gibi Tıpta Uzmanlık Eğitiminde(TUE) de her geçen gün çeşitli sorunlar ve zorluklar ortaya çıkmaktadır.

Anesteziyoloji ve Reanimasyon da TUE teorik ve pratik olarak entegre olan birden çok koldan ilerleyen bir eğitimidir. Bu eğitimin çeşitli basamaklarında pandemi nedeniyle ortaya çıkan, eğitimin çeşitliliği ve önceliğini ciddi sekteye uğratan sorunları ve çözümlerinin eğitilen gözünden tanımlamak amacıyla bir anket düzenledik.

Bu ankette size yöneltilen sosyo-demografik bilgilerinizi sorgulayan, COVID-19 pandemisinin anesteziyoloji ve reanimasyon TUE'nde yarattığı değişimler, eksiklikler, günlük çalışma planına yansımaları, eğitilenin görüş ve çözüm önerilerine yönelik sorular içermektedir.

Anketi onaylayıp tamamlamanız durumunda verileriniz bilimsel amaçlarla kullanılacak ve üçüncü kişilerle paylaşılmayacaktır. Anketimizin süresi yaklaşık on dakika olup anonim olarak doldurulacaktır.

Verilecek cevapların doğruluğu ve sürekliliği bizim için önemlidir. Araştırma gönüllülük ilkesine dayanmaktadır. Katılmayı reddedebilir veya istediğinizde sonlandırabilirsiniz.

Çalışmamıza olan katkılarınız için teşekkür ederiz.

1. Yaşınız? .....
2. Cinsiyetiniz nedir?
  - o Kadın
  - o Erkek
3. Nerede çalışıyorsunuz?
  - o Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
  - o Üniversite
4. Doktor olarak çalışma süreniz? .....
5. Kaç yıllık asistansınız? (Ay olarak yazınız).....
6. Pandemi nedeniyle bölümünüz veya kendi iş tanımınız dışında da çalışıyor musunuz?
  - o Evet
  - o Hayır
7. Bölümünüzde haftalık kaç saat çalışıyorsunuz (nöbet süreleri dahil) ? .....
8. Bölümünüz dışında pandemi ile ilişkili olarak haftalık kaç saat çalışıyorsunuz (nöbet süreleri dahil) ? .....
9. Bölümünüzde ayda kaç nöbet tutuyorsunuz? .....
10. Bölümünüz dışında pandemi ile ilişkili olarak ayda kaç nöbet tutuyorsunuz?.....
11. Kliniğinizde kaç öğretim üyesi /eğitim görevlisi bulunuyor? (Lütfen sayı ile yanına belirtiniz)
  - o Profesör .....
  - o Doçent .....
  - o Yrd. Doçent .....
  - o Baş asistan .....
  - o Uzman.....
  - o Bilmiyorum
12. Kliniğinizde pandemi sırasında öğretim üyeleri veya eğitim görevleri yada uzman aktif olarak nöbet tutuyor mu? (Birden çok şık işaretleyebilirsiniz)
  - o Her gece bir öğretim üyesi veya eğitim görevlisi ya da uzman **aktif olarak** nöbet tutuyor
  - o Her gece bir uzman **aktif olarak** nöbet tutuyor ve **icapçı** öğretim üyesi ya da eğitim görevlisi bulunuyor
  - o Hafta içi bir öğretim üyesi veya eğitim görevlisi ya da uzman **aktif olarak** nöbet tutuyor ancak hafta sonu öğretim üyesi veya eğitim görevlisi ya da uzman **icapçı olarak** nöbet tutuyor
  - o Bir Öğretim üyesi veya eğitim görevlisi ya da uzman **icapçı** olarak nöbet tutuyor



S126 Anesteziyoloji ve Reanimasyon tıpta uzmanlık eğitimine pandeminin etkisi

- Hiçbir Öğretim üyesi veya eğitim görevlisi ya da uzman **aktif ya da icapçı olarak nöbete kalmıyor**
  - Diğer (Lütfen açıklayınız)
13. **Pandemi sürecinde Covid-19 tanısı aldınız mı?**
- Evet
  - Hayır
14. **Salgın öncesi bölümünüzde yüz yüze hangi dersler veriliyordu? Birden fazla işaretlenebilir.**
- Makale saati
  - Seminer
  - Olgu sunumu toplantıları
  - Mortalite-morbiditye toplantıları
  - Öğretim üyesi dersi
  - Sabah toplantıları
15. **Salgından önce tıpta uzmanlık eğitiminizin yeterliliği ile ilgili ne düşünüyorsunuz? Birden fazla işaretlenebilir.**
- Pandemi sonrası bir tarihte başladım
  - Tıpta uzmanlık eğitiminin yeterli buluyordum
  - Vaka ve girişim çeşitliliği yeterliydi
  - Eğitimcilerle yeterli iletişim ve etkileşim olanağımız vardı
  - Teorik eğitim saatlerimiz yeterli ve verimliydi
  - Kendi hakkımda yeterli geri bildirim alabiliyordum
  - Kaynaklara ulaşımım yeterli idi
  - Belli alanlarda geliştirme gerekiyordu
  - Geri bildirim yapmam mümkün olmuyordu
  - Uzmanlık eğitim süresinin fazla uzun olduğunu düşünüyordum
  - Uzmanlık eğitim süresinin fazla kısa olduğunu düşünüyordum
  - Uzmanlık eğitim süresinin yeterli olduğunu düşünüyordum
  - Eğitimcilerle iletişimimiz yetersizdi
  - Rotasyonlar yetersizdi
  - Hasta değerlendirmek konusunda yetersizlikler vardı
  - Girişimlerde bulunma konusunda yetersizlikler vardı
  - Teknik, alet, edevat, malzeme konusunda eksiklikler vardı
  - Teorik dersler ve ders saatleri planlı ve yeterli değildi
  - İş yükü fazlaydı
  - İş yükü nedeniyle kendim araştırma ve okuma konusunda zaman sorunu yaşıyordum
  - Kıdemime göre almam gereken eğitimlerde koordinasyon yoktu
  - Kıdemime göre yapabildiğim girişimsel etkinlikler sınırlıydı
  - Tez sürecinde yeterli yardımcı alamıyordum
  - Kurumumuzda önceden yapılandırılmış bir "Çekirdek Eğitim Programı" yoktu
  - Kurumumuzda mobbing oranı yüksekti
  - Eğitim yıpratıcıydı
16. **Salgından önce eğitimiz konusunda hangi bilgiye erişim yollarını kullanıyordunuz? Birden fazla işaretlenebilir.**
- Kıdemli asistanlar
  - Eğitimciler
  - Klasik kitaplar
  - Elektronik ortam
  - Bölüm içi eğitim saatleri (ders, olgu, makale, mortalite-morbiditye)
  - Bölüm içi günlük geri bildirim veya değerlendirme toplantıları
  - Hekim dışı sağlık personeli
  - Pandemi sonrası başlayanlar
17. **Salgın süresince eğitimiz konusunda hangi bilgiye erişim yollarını kullanıyorsunuz? Birden fazla işaretlenebilir.**
- Kıdemli asistanlar
  - Eğitimciler
  - Klasik kitaplar
  - Elektronik ortam
  - Bölüm içi eğitim saatleri (ders, olgu, makale, mortalite-morbiditye)
  - Bölüm içi günlük geri bildirim veya değerlendirme toplantıları
  - Hekim dışı sağlık personeli
  - Sağlık bakanlığı bilim kurulu kılavuzları
  - Sosyal medya/medikal siteleri
- Çalıştığınız kliniğin eğitimleri
  - Pubmed gibi tıp veri tabanları
  - Diğer (.....)
18. **Bölüm içinde çalışma düzeninizde değişiklik oldu mu? Birden fazla işaretlenebilir.**
- Olmadı
  - Aralıklı olarak işe geldim
  - Vardiya usulü çalıştım
  - Pandemi nedeniyle kurulmuş bir ekibin parçası olarak çalıştım
  - Haftalık Çalışma sürem azaldı
  - Haftalık çalışma sürem arttı
  - Haftalık Çalışma sürem değişmedi
19. **Salgın sırasında eğitiminizde olması gereken rotasyonlara gidebildiniz mi?**
- Salgın öncesine kıyasla sınırlı gidebildim
  - Gidebildim
  - Gidemedim
20. **Salgın süresinde ameliyatların ertelenmesi konusunda nasıl bir uygulama yaptınız?**
- Tüm ameliyatlara pandemi öncesi gibi devam edildi
  - Acil ve gerekli ameliyatlara yapmaya devam edildi, elektif ameliyatlara ertelendi
  - Tüm ameliyatlara ertelendi
  - Diğer
21. **Salgın döneminde uzmanlık öğrencisi teorik eğitim saatlerine (seminer, dergi vs) önceki düzende devam edebildiniz mi?**
- Aynı düzende devam ettik
  - Önceki kadar düzenli yapamadık
  - Online şekilde düzenli yapıldı
  - Online şekilde düzensiz yapıldı
  - Hiç yapamadık
22. **Salgın döneminde eğitim saatlerinizi (seminer, dergi, vs.) yüz yüze mi, online olarak mı yaptınız?**
- Tamamen yüz yüze
  - Bazıları yüz yüze, bazıları online
  - Tamamen online
23. **Salgın sırasında kendi hazırladığınız herhangi bir bilimsel sunuyu yapabildiniz mi? (dijital ortamda dahi olsa)**
- Yapabildim
  - Yapamadım
24. **Online eğitim yaptıysanız, online sisteme ulaşmakta veya alışmakta zorluk çektiniz mi?**
- Zorluk çektik
  - Zorlandık ancak çabuk alıştık
  - Hiç zorluk çekmedik
  - Online eğitim yapmadık
25. **Zorluk yaşadığınız, neler olduklarını belirtir misiniz?.....**
26. **Salgın sırasında sınav olduğunuz mu?**
- Olmadık
  - Online test sınavı olduk
  - Online sözlü sınav olduk
  - Hasta başı sözlü sınav olduk
  - Kişisel mesafe koruyarak derslikte yazılı sınav olduk
  - Diğer(.....)
27. **Pandemi bittikten sonra da eğitim programınıza online eğitim eklemeyi düşünür müsünüz?**
- Evet tamamiyle online yapılmalı
  - Hibrit sistem olmalı
  - Online eğitim olmamalı
28. **Pandemi sürecinin uzmanlık eğitiminin nasıl etkilendiğini düşünüyorsunuz?**
- Olumlu
  - Olumsuz
  - Nötr
29. **Salgından dolayı anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlık eğitiminizde aksama ve eksiklikler oluştuğunu düşünüyor musunuz?**

- o Evet  
o Hayır
30. **Tıpta uzmanlık eğitiminde salgın nedeniyle yaşanan kesinti ve eksiklikler nedeniyle anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlık eğitiminin uzatılması gerektiğini düşünüyor musunuz?**  
o Evet  
o Hayır
31. **Pandemi dönemi sonrası uzmanlık sınavına yeniden girseniz kendi bölümünüzü yeniden seçer misiniz?**  
o Evet  
o Hayır
32. **Pandemi sırasında eğitim konusunda kendinizi yalnız hissettiniz mi?**  
o Evet  
o Hayır
33. **Kendi kliniğinizde eğitim ile ilgili bir asistan temsilcisi var mıdır?**  
o Var  
o Yok  
o Bilgim yok
34. **Size göre, spesifik olarak anesteziyoloji eğitiminin pratiğinin pandemi nedeniyle aksadığı noktalar nelerdir? Birden fazla işaretlenebilir.**  
o Algoloji  
o Dış anestezi uygulamalarının çeşitliliğinin azalması  
o Standart anestezi indüksiyonunun yapılamıyor olması  
o Preoperatif hasta değerlendirme acil ve kanser vakaları ile sınırlı kalması  
o Maske, siperlik, önlük, çift eldiven, akrilik entübasyon kutuları nedeniyle normal havayolu yönetiminde yaşanan sıkıntılar  
o Kişisel koruma önlemleri dâhilinde TUE başındaki asistanların vakalara olması gerekenden çok daha nadir girebilmeleri  
o Asistanlığının ilk senelerinde olanların pandemi kaynaklı eğitim eksikliğinden daha çok etkilendiğini düşünüyorum  
o Maske ile ventilasyon pratiğinde eksiklikler  
o Supraglottik havayolu gereçlerinin kullanımının sınırlı olması  
o Standart endotrakeal entübasyon uygulamasının sınırlı olması  
o Damaryolu, arter, kateter, santral kateter, santral venöz girişimlerin sayılarının azalması  
o Yoğun bakımda koronavirüs komplikasyonları dışında başka nedenlerle yatan hasta takibinin sınırlanmış olması  
o Videolarinoskop dışındaki laringoskopların kullanımının sınırlanmış olması  
o Volatil anestezipler ile pediyatrik indüksiyon uygulamaları  
o Santral blokların daha az yapılması  
o Periferik blokların daha az yapılması  
o Zor havayolu yönetimi  
o Ekstübasyon  
o ASAIII-IV hastaların preoperatif yönetimi  
o Spesifik cerrahlere ait operasyonların rotasyonlarının (göğüs, cerrahisi, kalp damar cerrahisi, pediatrik cerrahi, transplantasyon cerrahisi, vs.) ve vakalarının azalması  
o Hasta başında kademli-çömez veya eğitici-asistan etkileşiminin olmaması nedeniyle yaşanan aksamalar  
o Kişisel koruyucu önlemler nedeniyle hasta başında asistanların bilgi düzeylerinin sorgulanamaması  
o Kişisel koruyucu önlemler nedeniyle kademime uygun görev ve öğrenim hedeflerin yerine getirememesi  
o Elektif vakaların alınmaması  
o USG kullanımının azalması  
o Seminer olgu sunumu makale saati gibi eğitsel etkinliklerin azalması ya da yapılamaması  
o Tez yapılması sırasında aksaklıklar yaşadım ya da tezim durdu  
o Kendi bölümüm dışında pandemi nedeniyle başka görevlerim olduğu için eğitimimin eksik kaldığını düşünüyorum
- o Pandemi sırasında bölümümdede daha önce önemli yer tutan kıdemli-çömez etkileşiminin sekteye uğradığını düşünüyorum  
o Ameliyat çeşitliliğindeki azalma nedeniyle temel anestezi becerilerimi geliştiremediğimi düşünüyorum  
o Online eğitim konusunda bölümlerin sistem kurulumu, derslerin asistanlara ulaştırılması ve daha yoğun interaktivite ve görsellik açısından profesyonel yardım alması gerektiğini düşünüyorum  
o Pandeminin olumsuz bir etkisi olmadı  
o Diğer(.....)
35. **Size göre anesteziyoloji ve reanimasyon tıpta uzmanlık eğitimi (TUE) konusunda pandeminin olumlu etkileri neler olabilir? Birden fazla işaretlenebilir.**  
o Evden ve işten ulaşılabilen webcast derslerinin olması ve tekrar izlenebilmesi  
o Mobil cihazlardan online derslerin izlenebilmesi  
o Bölüm içi dersler, paneller ve kongrelere kolay ulaşım ve katılımın fazla olabilmesi  
o Azalmış vaka sayısı nedeniyle, hasta bazlı kıdemli-çömez, eğitici-çömez değerlendirmelerinin daha geniş zamanda yapılabiliyor olması  
o Normalde TUE'inde yer almayan pandemiye ait konseptlerin pratik ve teoride öğrenilerek, yaşanabilecek benzer kriz dönemlerine hazırlıklı olmak  
o TUE için sanal gerçeklik zor havayolu senaryoları üretmek online olarak müdahale seçeneklerinin tartışılması  
o Eğitimcilerden kantitatif değil kalitatif geri bildirim almak  
o Anesteziyoloji ve reanimasyon pratiğinde asistanların ağır ve yorucu olarak tanımladığı uzun çalışma saatlerinden ziyade vardiya usulü çalışarak arada "off" zamanların yaratılmış olması  
o Pandemiye belirlenmiş "takımlar" içinde hep aynı kişilerle çalışıldığı için usta-çırak ilişkisinin daha kolay kurulması  
o Pandemi global bir kriz olduğundan yurtdışı güncel bilgi kaynaklarına daha kolay ulaşılabilir olması  
o Pratik eğitimde manken, kadavra, *virtual reality* benzeri araçların hızlıca kullanıma girmesi gerektiğini düşünüyorum  
o Pandemiye bölümüm açısından Covid-19 olan hastalara yaklaşım konusunda etkin bilgi ve beceri sahibi olduğumu düşünüyorum  
o Pandeminin olumlu bir etkisi olmadı  
o Diğer (insan gibi çalıştık, insan olduğumun farkına vardım)
36. **Pandemi süresince Kurumunuzun ön planda verdiği hizmeti nasıl tanımlarsınız?**  
o Eğitim, araştırma ve hizmet  
o Eğitim ve hizmet  
o Araştırma, hizmet  
o Sadece hizmet  
o Sadece eğitim  
o Sadece araştırma
37. **Pandemi sırasında eğitim sürecinizi nasıl değerlendirirsiniz? Birden fazla cevap işaretlenebilir.**  
o Yorucu  
o Stresli  
o Eğitici  
o Geliştirici  
o Yararlı  
o Onur kırıcı  
o Sıkıcı  
o Rahat  
o Eğlenceli  
o Yetersiz  
o Pandemi nedeniyle yaşadığım strese bağlı olarak eğitimime konsantre olamadığımı düşünüyorum



# Bibliometric analysis of the 100 most cited articles about COVID-19 in Anesthesiology and Reanimation

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ALANINDA COVID-19 HAKKINDA EN ÇOK ALINTI YAPILAN 100 MAKALENİN BİBLİYOMETRİK ANALİZİ

 Sibel BÜYÜKÇOBAN,  Volkan HANCI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı İzmir, TÜRKİYE

## ABSTRACT

**Objective:** Since the advent of Covid-19, the number of publications on the subject has increased significantly. The aim of this study is to evaluate the 100 most cited publications on Covid-19 in the field of anesthesiology and resuscitation in terms of their bibliometric properties

**Materials and Methods:** For this descriptive cross-sectional study, " the first 100 publications with the most citations were determined in the "Advanced Mode" feature of the "Institute of Scientific Information Web of Science" by using suitable keywords such as "Pandemic", "Covid-19", "Covid-2019", "SARS-coV-2" . The Kruskal-Wallis test and the Mann Whitney U-test were used in the comparison of the groups.

**Results:** As of October 26 2020, it was determined that there are 842 publications available on Covid-19 in the field of anesthesiology and reanimation. While the most frequently cited study had 220 citations, the lowest number of citations was determined to be five. The first three focus areas of the 106 most cited studies on Covid-19 were protection from Covid-19 (24%), Covid-19 strategies (23%), and experience and recommendations about Covid-19 (19%). The journals with the highest number of citations were Anesthesia and Analgesia (24%), Anesthesia (21%) and British Journal of Anesthesia (17%), respectively.

**Conclusion:** Our study is the first to evaluate and analyze the first 106 most cited studies on Covid-19 in the anesthesiology and reanimation literature. In our study; focal points, research hotspots and important issues in this field are presented in terms of countries, journals, institutions, authors, terms and keywords. Prevention, strategy, experience and precautions were the most focused topics.

**Keywords:** Covid-19, citation, anesthesiology and reanimation


## ÖZ

**Amaç:** Covid-19'un ortaya çıkışından bu yana, bu konudaki yayınların sayısı önemli ölçüde artmıştır. Bu çalışmanın amacı, anesteziyoloji ve reanimasyon alanında Covid-19 ile ilgili literatürde en çok atıf alan 100 yayını bibliyometrik

## Sibel BÜYÜKÇOBAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD  
İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE

E-posta: sbuyukcoban101@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-5756-980X>

özellikleri açısından değerlendirmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu tanımlayıcı kesitsel çalışma için, "Institute for Scientific Information Web of Science"ın "gelişmiş mod" özelliğinde, "Covid-19", "Covid-2019", "SARS-coV-2" ve "Pandemic" gibi uygun anahtar kelimeler kullanılarak en çok alıntı yapılan ilk 100 yayın belirlendi. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

**Bulgular:** 26 Ekim 2020'ye kadar Covid-19 konusunda anesteziyoloji ve reanimasyon alanında, toplam 842 yayın olduğu belirlendi. En fazla atıf alan çalışma 220 atıfa sahipken, en düşük atıf sayısı 5 olarak belirlendi. En fazla atıf alan ilk 106 çalışmanın toplam atıf sayısının ortalaması  $21.38 \pm 31.18$  olarak belirlendi. Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında Covid-19 ile ilişkili en çok atıf alan ilk 106 çalışmanın, odaklandığı alanlar incelendiğinde ilk üç alan içinde sırasıyla; Covid-19'dan korunma (%24), Covid-19 stratejisi (%23) ve Covid-19 konusunda deneyim ve öneriler (%19) gelmekteydi. En çok atıf alan yayınların olduğu dergiler ise sırasıyla, Anaesthesia ve Analgesia (%24), Anaesthesia (%21) ve British Journal of Anaesthesia (%17) olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamız anesteziyoloji ve reanimasyon literatüründe, Covid-19 ile ilgili en çok atıf alan ilk 106 çalışmanın değerlendirilip analiz edildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda; ülkeler, dergiler, kurumlar, yazarlar, terimler ve anahtar kelimeler açısından odak noktaları, araştırma sıcak noktaları ve bu alandaki önemli konular ortaya konulmaktadır. Hastalıktan korunma, strateji, deneyim ve önlemler en çok odaklanılan konular olmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Covid-19, atıf, anesteziyoloji ve reanimasyon

The coronavirus known as SARS-CoV-2, causing severe respiratory disease called COVID-19 infection, continues to cause concern for the whole world with 63,144,362 confirmed cases including 1,469,237 deaths in more than 200 countries (1). The death rate among confirmed cases with COVID-19 is estimated to be between 0.2% and 9.5% (2). COVID-19 disease is dominantly a viral pneumonia and very infectious (3). Confirmed viral transmission routes are dominantly contact with contaminated environmental surfaces and aerosolization (4). Procedures in the intensive care unit (ICU) and operating rooms led by airway management for COVID-19 patients increase transmission risk by producing aerosols and form a high risk for health personnel (4). Even for patients with proven SARS-CoV-2 infection and suspect cases, there will be emergency surgery indications linked to complications in the treatment process or completely independent of infection (3). Additionally, emergency surgery may be performed due to the spread of the pandemic to society over time, increase in the number of patients with majority having asymptomatic or mild disease, along with unrelated conditions (4). The risk of catching the disease is higher for personnel including in

airway management for COVID-19 patients and health workers treating the disease (5).

The role of anesthesiologists in this pandemic is at the front lines of developing strategies to contribute to reduction in pathogen transmission with evidence-based peroperative infection control (6). Anesthesiologists, in a speciality area attempting to cope with the COVID-19 pandemic and becoming more comprehensive with the teachings of the pandemic, continue to research and share their experiences during this process (4).

Performing bibliometric analysis is an important necessity due to the rapid continuation of the COVID-19 pandemic and in order for clinicians to benefit more from studies on this topic. Bibliometrics is a statistical method performing quantitative analysis via mathematical routes of research publications related to a specific topic (7). Additionally, it may be used to analyze the basic areas in research and estimate the direction of future studies (8). The Web of Science (WOS) online database includes journal articles in all main disciplines after the year 1900, provides embedded analysis tools to produce representative numbers and is not free for users (9).

According to the authors' knowledge and scanning results of the English literature, there is no bibliometric analysis related to anesthesiology and reanimation in the COVID-19 pandemic. In our study, the target was to discover research activities and trends in the field of anesthesiology and reanimation related to COVID-19 from the beginning of the pandemic in December 2019. We think our study will provide anesthesiologists with a broad perspective on research in this difficult period as they deal with the pandemic and ensure understanding of which direction studies will move in the future.

The aim of this study is to investigate and perform bibliometric analysis of the most cited articles, authors, journals of publication, countries and topics at international level in the field of anesthesiology and reanimation related to the COVID-19 pandemic screened from the International Science Institute (ISI) Web of Science (WOS) search engine.

#### **MATERIAL and METHODS**

Our study, planned as a descriptive cross-sectional study was completed using the "advanced mode" feature of the ISI and WOS search engine after receiving ethics committee permission (decision no: 2020/26-12). Appropriate key words were used for the search (these are listed in appendix 1). Scanning determined and listed the top 100 articles with most citations among internationally published articles in the field of anesthesiology and reanimation about COVID-19 on 1 October 2020. The lowest number of citations of five were received by 17 articles, so our study included 106 articles. The first authors of the articles were reviewed separately. Topics related to

the COVID-19 pandemic, specialities of the authors and journals of publication were recorded. Each article had the total number of citations, authors, information related to the study and journal determined using the WOS. This method was applied by the authors in other studies (10).

#### **Statistical analysis**

Data obtained in the research had statistical analyses performed by entering data in the SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) 20.0 program. Comparisons of groups used the Kruskal-Wallis test, Mann Whitney U test and student T test. Values of p below 0.05 were accepted as significant differences.

#### **RESULTS**

Analysis of the anesthesiology and reanimation literature up to October 2020 determined 842 articles related to COVID-19.

The most cited study had 220 citations, with the lowest number of citations among the top 106 studies being five. The 17 articles from number 90 to 106 had equal numbers of five citations each and our study included 106 articles. The mean total citation number for the most cited 106 articles was determined as  $21.38 \pm 31.18$  (Table 1).

The most cited study was published in the "Canadian Journal of Anesthesia" by Wax R. S. et al. in May 2020 called 'Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients' (Table 1).



**Table 1.** Anesthesiology and Reanimation literature about the Covid-19 of the top 10 most cited articles and features

	Article	Authors	Author country	Journal Country	Journal	Article Type	Study interest	Citations (n)
1	Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients 2020;67(5):568-76.	Wax RS et al.	Canada	USA	CANADIAN JOURNAL OF ANESTHESIA- JOURNAL CANADIEN D ANESTHESIE	Review	Experience-suggest	220
2	Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19 Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists . 2020;75(6):785-99.	Cook TM et al.	UK	Europe	ANAESTHESIA	Guideline	Airway management	130
3	Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore 2020;67(6):732-45.	Wong J. et al	Singapore	USA	CANADIAN JOURNAL OF ANESTHESIA- JOURNAL CANADIEN D ANESTHESIE	Review	Strategy	123
4	What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. 2020;67(6):756-58.	Ti K. et al.	Singapore	USA	CANADIAN JOURNAL OF ANESTHESIA- JOURNAL CANADIEN D ANESTHESIE	Letter	Strategy	115
5	Outbreak of a new coronavirus: what anesthesiologists should know? 2020;124(5): 497-501	Peng PW. et al.	Canada	Europe	BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA	Letter	Other	93

6	Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. 2020; 132(6): 1317-32	Meng et al.	USA	USA	ANESTHESIOLOGY	Review	Experience-suggest	91
7	The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. 2020; 75(6):724-32	Sorbello M. et al.	Italy	Europe	ANAESTHESIA	Other	Experience-suggest	85
8	Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic - a narrative review.2020;75(7):920-27.	Cook TM.	United Kingdam	Europe	ANAESTHESIA	Review	Protection	56
9	Perioperative Management of Patients Infected with the Novel Coronavirus: Recommendation from the Joint Task Force of the Chinese Society of Anesthesiology and the Chinese Association of Anesthesiologists .2020;132(6):1307-16	Chen X. et al.	China	USA	ANESTHESIOLOGY	Guideline	Experience-Suggest	50
10	Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients.2020;67(6):655-63	Chen R. et al	China	USA	CANADIAN JOURNAL OF ANESTHESIA- JOURNAL CANADIEN D ANESTHESIE	Case series	Experience-Suggest	49

When the areas of focus of the top 106 cited articles related to COVID-19 in the anesthesiology and reanimation field are investigated, the top three areas were, in order, protection from COVID-19 (24%), COVID-19 strategies (23%) and experience and recommendations about COVID-19 (19%) (Table 2, Figure 1).

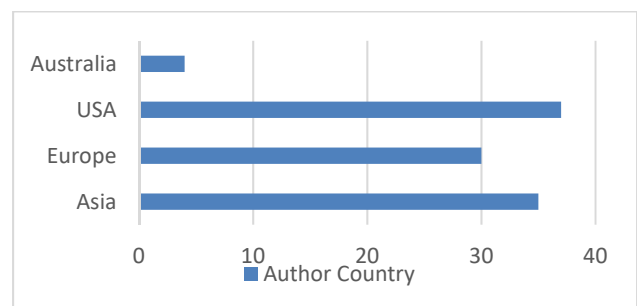


Figure 1. Distribution of articles by first author continent.

**Table 2.** The characteristics of the 100 most cited articles on Covid-19 in Anesthesiology and Reanimation literature

	Subgroups	n	Number of citations median (min-max)	p value
<b>Authors' Nationality</b>	China	25	13 (5-91)	<b>0.529*</b>
	USA	22	9 (5-42)	
	Canada	15	14 (5-220)	
	England	13	9 (5-130)	
	Singapore	7	7 (5-123)	
	Poland	6	16 810-26)	
	Germany	5	5 (5-8)	
	Australia	4	13 (6-39)	
	Italy	2	18,5 (11-26)	
	France	1	5	
	India	1	14	
	Iran	1	8	
	Norway	1	7	
	Hong Kong	1	24	
<b>Author's continent</b>	Asia	35	13 (5-123)	<b>0.215**</b>
	Other	71	10 (5-220)	
<b>Authors' country</b>	Asia	35	13 (5-123)	0.542*
	Europa	30	9,5 (5-130)	
	USA	37	10 (5-220)	
	Australia	4	13 (6-39)	
<b>USA/Non USA Journal</b>	USA	75	11 (5-220)	<b>0.106**</b>
	Non USA	31	10 (5-93)	
<b>Group Author</b>	Group Author	5	14 (7-85)	<b>0.487***</b>
	Non-group Author	101	10 (5-220)	
<b>Pediatric/Adult</b>	Adult	97	11 (5-220)	<b>0.015***</b>
	Pediatric	6	5 (5-14)	
<b>Anesthetist /other</b>	Anesthetist	100	10 (5-130)	<b>0.399***</b>
	Other	6	16,5 (5-220)	
<b>Q index</b>	Q1	84	10 (5-220)	<b>0.032*</b>
	Q2	12	14 (8-34)	
	Q3	6	8,5 (5-31)	
	Q4	4	5 (5-220)	
<b>Article Type</b>	Letter	45	8 (5-115)	<b>0.002*</b>
	Review	43	13 (5-220)	
	Prospective	6	17 (7-31)	
	Case /case series	4	32,5 (14-85)	
	Retrospective	3	18 (7-28)	
	Guideline	4	11,5 (8-130)	
	Other	1	9	

<b>Journals</b>	ANESTHESIA AND ANALGESIA	24	9 (5-45)	0.089*
	ANAESTHESIA	21	12 (5-130)	
	BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA	17	7 (5-93)	
	CANADIAN JOURNAL OF ANESTHESIA- JOURNAL CANADIEN D ANESTHESIE	13	24 (6-220)	
	ANESTHESIOLOGY	8	17,5 (8-91)	
	JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA	3	9,5 (5-31)	
	INDIAN JOURNAL OF ANAESTHESIA	3	14 (10-19)	
	KOREAN JOURNAL OF ANESTHESIOLOGY	2	16	
	ANAESTHESIOLOGY INTENSIVE THERAPY	2	20 (14-26)	
	MINERVA ANESTESIOLOGICA	2	15 (11-19)	
	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	2	11,5 (11-12)	
	ANAESTHESIA CRITICAL CARE & PAIN MEDICINE	2	9 (8-10)	
	ANASTHESIOLOGIE & INTENSIVMEDIZIN	2	5	
	ANAESTHESIST	1	8	
	JOURNAL OF ANESTHESIA	1	5	
	PAIN PHYSICIAN	1	34	
SEMINARS IN CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA	1	6		
<b>Country of the journal</b>	USA	75	11 (5-220)	0.174*
	England	17	7 (5-93)	
	Germany	3	5 (5-8)	
	India	3	14 (10-19)	
	Poland	2	20 (14-26)	
	France	2	9 (8-10)	
	Korea	2	16	
	Japan	1	5	
	Italy	1	11	
<b>Study interest</b>	Protection of Covid-19	24	8 (5-56)	0.092*
	Strategy of Covid-19	23	14 (5-220)	
	Experience –suggest	19	10 (5-93)	
	Airway of Covid-19	15	12 (5-130)	
	Treatment of Covid-19	14	13,57±9,21	
	Diagnosis of Covid-19	4	10,5 (5-30)	
	Other	4	6 (5-11)	
	Regional anesthesia	3	28 (13-38)	

The top three journals where the top 106 articles with most citations were published were identified as Anesthesia and Analgesia (24%), Anesthesia (21%) and British Journal of Anesthesia (17%) (Table 2). There was no significant correlation between the journal of publication and the total number of citations ( $p>0.05$ ) (Table 2).

When publications are compared in terms of the countries of publication, there was no significant correlation determined in terms of those based in the United States of America (USA) or not ( $p>0.05$ ) (Table 2). Additionally, when analyzed according to countries of journal publication, countries included USA (75%), England (17%), India (3%), Poland (2%), France (2%), Korea (2%), Japan (1%), and Italy (1%). There was no significant difference identified between the journal country and the total number of citations ( $p>0.05$ ) (Table 2).

In the top 106 articles with most citations and related to COVID-19 in the anesthesiology and reanimation literature, 84% were in Q1, 12% in Q2, 6% in Q3 and 4% in Q4 indexed journals. There was a significant correlation identified between the index of the journal and the total number of citations ( $p<0.05$ ) (Table 2).

When the most cited article types are researched, the top three types were identified as letters (45%), reviews (43%) and prospective studies (6%). There was a significant correlation identified between the type of article (letter, case report, case series) and mean citation numbers ( $p<0.05$ ) (Table 2).

When the author characteristics are analyzed, there was no significant correlation identified between the number of citations received by articles with group authors and the number of citations received for articles with non-group authors ( $p>0.05$ ) (Table 2).

When the top 106 articles with most citations are investigated, Bauer, Melissa E (3%) was in first place with three articles (Table 3).

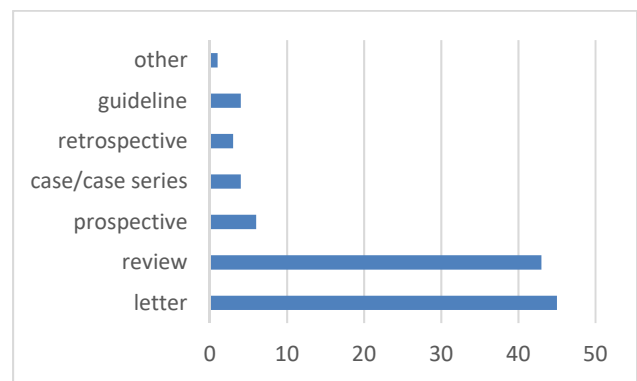
There was a significant correlation found between authors who are pediatricians or adult clinicians with the total citation numbers ( $p<0.05$ ) (Table 2).

There was no significant correlation found for whether the authors were anesthesiologists or not ( $p>0.05$ ) (Table 2).

**Table 3.** First-name authors of the 100 most cited articles on Covid-19 in Anesthesiology and Reanimation literature

<i>Author name</i>	<i>Frequency</i>	<i>Percentage (%)</i>
Bauer ME.	3	2,8
Augoustides JG.	2	1,8
Chen R.	2	1,8
Cook TM.	2	1,8
Lockhart SL.	2	1,8
Malhotra N.	2	1,8
Matava CT.	2	1,8
Zhang HF.	2	1,8
Other authors	1	83,9
Total	106	100

When the distribution of researchers is investigated according to continent, the distribution was Asia (35%), Europe (30%), America (37%) and Australia (4%) and there was no significant correlation identified ( $p>0.05$ ) (Table 2), Figure 2.



**Figure 2.** Distribution of articles by study type.

When the organizations for the top 106 articles with most citations are investigated, the top three were Toronto University, Canada (4.7%), Huazhong University, China (3.7%) and Wuhan University China (3.7%) (Table 4).

**Table 4.** The institutes of the 100 most cited articles on Covid-19 in anesthesiology literature.

<b>The Institutes</b>	<b>Paper</b>	<b>Percent (%)</b>
<i>Univ Toronto, Canada</i>	5	4,7
<i>Huazhong Univ, China</i>	4	3,7
<i>Wuhan University, China</i>	4	3,7
<i>Univ Washington, USA</i>	3	2,8
<i>Royal United Hosp NHS Trust, England</i>	2	1,8
<i>Univ Penn, USA</i>	2	1,8
<i>Singapore Gen Hosp, Singapore</i>	2	1,8
<i>Texas A&amp;M Univ, Coll Med, USA</i>	2	1,8
<i>Univ British Columbia/Canada</i>	2	1,8
<i>Other Institutes</i>	1	75,4
<b>Total</b>	<b>106</b>	<b>100</b>

Anesthesiology – reanimation and intensive care in the publications considered in addition to two from Turkey and scanned with key features are presented in Table 5.



**Table 5.** Publications from Turkey about Covid-19 in the field of Anesthesiology and Reanimation.

	Article name	Study interest	University	Author	Number of authors	Journals	Q index	Number of citations / article type	Country of the journal
1	Thoracic Anesthesia of Patients With Suspected or Confirmed 2019 Novel Coronavirus Infection: Preliminary Recommendations for Airway Management by the European Association of Cardiothoracic Anesthesiology Thoracic Subspecialty Committee	Airway management	Istanbul University	Mert Şentürk	31	J Cardiothorac Vasc Anesth	Q3	6 Article	USA
2	Anesthetic management for cesarean birth in pregnancy with the novel coronavirus (COVID-19)	Experience-suggest	Necmettin Erbakan University	Resul Yılmaz	7	J Clin Anesth	Q2	2 Letter	USA
3	Management of an Organ Donation Process in COVID-19 Pandemic: First Case of Turkey	Experience-suggest	Dokuz Eylül University	Mehmet Nuri Yakar	6	Turk J Anaesthesiol Reanim	Q3	2 article	Turkey
4	Use of Spironolactone in SARS-CoV-2 ARDS Patients	Treatment	İstanbul University	Güleren Yartaş Dumanlı	3	Turk J Anaesthesiol Reanim	Q3	2 letter	Turkey
5	Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study	Treatment	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University	Bülent Güçyetmez	31	Critical Care	Q1	1 letter	England

6	Possible Old Drugs for Repositioning in COVID-19 Treatment: Combating Cytokine Storms from Haloperidol to Anti-interleukin Agents	Treatment	Maltepe University	Serkan Tulgar	4	Turk J Anaesthesiol Reanim	Q3	1 letter	Turkey
7	Respirators used by healthcare workers due to the COVID-19 outbreak increase end-tidal carbon dioxide and fractional inspired carbon dioxide pressure.	Protection	Mersin University	Levent Özdemir	3	J Clin Anesth	Q2	1 letter	USA
8	Airway management strategies for the Covid-19 patients: A brief narrative review	Airway management	Sağlık Bilimleri University	Kemal Tolga Saraçoğlu	3	J Clin Anesth	Q2	1 letter	USA
9	Interfacial plane blocks as shortcut alternatives for regional anesthesia and pain management for SARS-CoV-2 days: Not deeper, not longer. Be safe for everyone	Regional anesthesia	Maltepe University	Serkan Tulgar	4	J Clin Anesth	Q2	1 comment	USA
10	Re: COVID-19 and Diagnosing Brain Death: an ambiguity reply	Experience-suggest	Dokuz Eylül University	Mehmet Nuri Yakar	6	Turk J Anaesthesiol Reanim	Q3	0 letter	Turkey
11	May regional anesthesia be a better choice for the COVID-19 pandemic?	Regional anesthesia	İstanbul Medipol University	Bahadır Çiftçi	3	Ain Shams Journal Of Anesthesiology		0 letter	Egypt
12	Peripheral nerve blocks in a patient with suspected COVID-19 infection	Regional anesthesia	Necmettin Erbakan University	Alper Kılıçaslan	4	J Clin Anesth	Q2	0 letter	USA
13	High-dose intravenous immunoglobulin therapy for	treatment	İstanbul Medipol University	Cem Erdoğan	8	Ain Shams Journal Of Anesthesiology		0 letter	Egypt

S140 Most Cited Articles about COVID-19 in Anesthesiology

	novel coronavirus disease 2019: a brief report of two cases								
14	All in One: COVID-19 Personal Protective Equipment KIT	protection	Yeditepe University	Hatice Türe	2	Turk J Anaesthesiol Reanim	Q3	0 letter	Turkey
15	Perioperative Anesthetic Management of Confirmed or Suspected COVID-19 Patients	Strategy	Istanbul University	Emre Erbabacan	4	Turk J Anaesthesiol Reanim	Q3	0 review	Turkey
16	New coronavirus disease (COVID-19): A perspective from Turkey	Other	Sakarya University	Tolga Ergönenç	2	Anaesthesia Pain & Intensive Care		0 article	Pakistani
17	Diagnostic and Therapeutic Approaches to Novel COVID-19 in Intensive Care Unit: A Narrative Review	Other	Eskişehir Osmangazi Univeristy	Osman Özcan Aydın	3	Turk J Anaesthesiol Reanim	Q3	0 review	Turkey

Anesthesiology and intensive care Turkey COVID-19 work on articles, on December 28th, 2020 Web of Science (WOS) in the search engine by entering the appropriate keywords are scanned in the published list that deals with this problem, Turkey sequence and properties were recorded. Anesthesiology and Intensive Care Areas as 2093 articles, books in Turkey in 17 books. The most frequently cited article is the study by Şentürk M. et al. In the *Cardiothoracic and Vascular Anesthesia Journal* with six citations. The *Turkish Journal of Anaesthesiology and Resuscitation* is the journal of our country that accepts most of the publications on the subject. Our country ranks 25th worldwide in terms of the number of publications on Covid-19 in the field of anesthesiology and intensive care medicine. Covid-19 publications in the World and Turkey as the similar nature are subject content and article type.

## DISCUSSION

Our study performed bibliographic analysis by screening the Web of Science collection database for global literature related to COVID-19 published in the field of anaesthesiology and reanimation. The most cited article among the top 106 cited articles was entitled "Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients" published in the *Canadian Journal of Anesthesia*. Journals publishing the most cited articles were identified to be *Anaesthesia and Analgesia* (24%), *Anaesthesia* (21%) and *British Journal of Anaesthesia* (17%).

During history, humanity has faced many deadly diseases. Unfortunately, from smallpox to plague, from AIDS to Ebola, the human race is no stranger to global epidemics (11). The most recent pandemic we face had led scientists all around the world to struggle against a common target (12). COVID-19 has formed the main common point for medical and scientific institutions in all four corners of the earth in the last year, and from 16 December 2019 to 18 March 2020, 1596 articles were published (13). During the COVID-19 pandemic, anesthesiologists on the front line of the struggle have contributed to these publications to share their experiences and offer recommendations.

In the present study, 842 articles in the field of anesthesiology and reanimation related to COVID-19 were determined in journals indexed in the WOS database up to October 2020. Analysis of the published literature observed studies focused in three areas: protection from diseases, strategies, and experiences and recommendations related to the disease.

The topic in the most cited publications related to anesthesiology and reanimation appeared to be about protection from COVID-19. This topic is an important area because the highest viral load of SARS-CoV-2 is seen in sputum and upper airway secretions making endotracheal intubation a potentially high-risk procedure for airway management (14). For this reason, it is natural that the most cited publications were those explaining how to take necessary precautions for airway managers. Unfortunately, high COVID-19 infection rates are reported among health workers in a variety of countries (15).

Another important heading for anesthesiologists is to develop strategies for management of operating rooms and intensive care units and their smart use. With this aim, hospital management in many organizations created algorithms defining institutional directives for precautions for operating room and intensive care team members (16-19). Emergency cases were classified linked to the expected viral load in the surgical region and probability of aerosol production from the procedure as procedures with high and low aerosol production (20). As RNA from the virus causing COVID-19 was documented in the gastrointestinal canal, they were accepted as high risk considering the known viral load in all procedures on the aerodigestive system and the aerosolization potential (21). Anesthesiologists attempted to respond rapidly to the rapidly changing situation due to the nature of the event and develop algorithms for their organizations.

However, our information about COVID-19 is still inadequate and limited. Operating room and intensive care personnel may remain defenseless against infection (22). During the preoperative period and treatment in ICU, to ensure the safety of both patients and health service employees, current information, recommendations and

experiences about management of these patients comes to the forefront.

When the most cited articles are researched according to age groups, most appeared to be publications about adult anesthesia. A large epidemiological study on pediatric patients in China documented much lower rates of pediatric cases with critical status compared to the general population (<6%) and only one death among 2143 children (23). The low prevalence of COVID-19 in the pediatric age group and absence of typical clinical symptoms has increased worries about the potential role of the pediatric population in widespread transmission of the virus (24). The American College of Surgeons (ACS) published guidelines related to pediatric surgery (25). Cases were divided into emergency or elective according to life-threatening, harmful or negligible surgical treatment delay risk (26). In conclusion, the COVID-19 pandemic affected the pediatric surgery group similarly to other surgery groups (27). We think this situation is consistent with the low number of publications related to pediatric anesthesia during the pandemic.

After the emergence of the disease in China, scientists around the world began researching, writing articles and receiving citations. In our study, when the authors of the most cited articles are analyzed, we identified that there were more authors with Asian origin (33.01%). However, publications began sourced outside of Asia with the spread of the pandemic to the whole world over time (66.98%). The extraordinary citation numbers of the articles are proof of the rapid and meticulous response to the COVID-19 pandemic among the scientific community (28). A publication researching the most cited publications related to COVID-19 observed the top 50 articles were published in 22 journals (28). Nearly one quarter of the top 50 studies were in one journal (The Lancet) and more than half were published in three journals (The Lancet, New England Journal of Medicine and JAMA) (28). In our research, 84% of the journals where the most cited articles were published were observed to be journals in the Q1 category. The journals with the most cited articles were identified to be Anesthesia and Analgesia (24%), Anesthesia (21%) and British Journal of Anesthesia (17%). To struggle against the pandemic,

medical journals with high impact like The Lancet, British Medical Journal and New England Journal of Medicine opened special columns for COVID-19, with advantages for numbers of articles published (29). Articles published in Q1 journals with high impact in the academic field receiving high rates of citations and the special columns for the topic in these journals may be explained by the large interest in the COVID-19 pandemic around the world. Additionally, the open access policies (97.4%) applied by many journals for publications related to COVID-19 contributed to the rapid information flow and the potential for articles to grow exponentially in a short time (30). The COVID-19 pandemic ensured open access to the research articles by researchers and publishers, in addition to data like other research outputs (30). This situation contributed to development of scientific communication routes in the name of benefitting both researchers and humanity in unusual and extraordinary periods like the pandemic as shown by the progress of science through sharing (30). Similarly, journals with high impact like Anesthesia and Analgesia, The Lancet Respiratory Medicine, and Critical Care Medicine allowed open access to articles about COVID-19.

When the features of authors are researched, the majority of authors of the most cited articles in the field of anesthesiology and reanimation were anesthesiologists (94.33%), with the remaining section from other branches. When journals of the most cited articles are analyzed according to country, the USA (70.75%) appeared to be in first place. This was followed by England and Germany in second and third place.

When author features are researched, articles with group authors about anesthesiology and reanimation in relation to COVID-19 were observed to receive least citations. Growth trends show that the percentage of articles written by multinational and inter-organizational cooperation are increasing (31). Another study investigating the most cited publications about COVID-19 showed that each research article had contributions from mean 14 authors. This shows the value of cooperation in situations threatening the whole of humanity, like pandemics (28). While cooperation comes to the forefront in developing science, this different situation for

anesthesiology and reanimation publications about COVID-19 may be linked to the most cited publications being single-author letters (42.45%). Due to the rapidly developing nature of the situation and the short duration from the start of the pandemic, most of the most cited research articles were retrospective letters, case series or comments. However, over time, controlled studies will increase and we think information obtained from these studies will ensure better understanding of COVID-19. If bibliometric studies about COVID-19 are repeated at certain time intervals, we think the citation trends will change from letters and/or case/case series to reviews, meta-analysis and guidelines. As a result, bibliometric studies are important in terms of illuminating the direction in which science develops.

When publications about COVID-19 are investigated, some were accepted for publication more rapidly than predicted and some of these publications were later retracted (32). If this study is repeated in the future, we think some of the articles included in our study will be retracted. However, our aim in this publication is not related to retracted publications about COVID-19.

In conclusion, with the spread of the pandemic, increasing numbers of academic articles were published. In the anesthesiology and reanimation literature, our study is the first to evaluate and analyze the top 106 articles with most citations related to COVID-19. Currently, the main topics of focus among anesthesiology and reanimation publications about COVID-19 appear to be about protection from disease, strategies, and experiences and recommendations related to the disease. Considering the numbers of new publications added to the scientific world each minute, we think that taking a cross-section of the publication traffic about the COVID-19 pandemic, with an important place in world and medical history will provide an idea about the road taken during the pandemic to scientists in the future. Bibliometric studies about COVID-19 at certain intervals will be a guide for citation trends and the direction in which science progresses.

#### Limitations

Publications related to COVID-19 were taken from WOS and data were objectively and comprehensively

analyzed. Additionally, some limitations are unavoidable. Firstly, new research articles are added to WOS every day and the citation numbers change every day. As a result, our analysis reflects the situation on 1 October 2020. There may be changes in citation numbers and rankings after this date. Additionally, in the index the key words for the studies are assigned by WOS and as a result, there is a small chance that some publications may not be included in the analysis due to reasons linked to WOS. However, this rate is very low and is not only valid for this study. In fact, all studies dealing with this topic have the same limitations.

#### REFERENCES

1. World Health Organization Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [cited: 2020 Nov 12]. Available from: <https://who.sprinklr.com/>
2. Coronavirus.jhu.edu. [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19. *Anaesthesia*. 2020;75(6):785-99. doi: 10.1111/anae.15054.
4. Dexter F, Parra MC, Brown JR, Loftus RW. Perioperative COVID-19 Defense: An Evidence-Based Approach for Optimization of Infection Control and Operating Room Management. *Anesth Analg*. 2020;131(1):37-42. doi: 10.1213/ANE.0000000000004829
5. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesth Analg*. 2020 Jul;131(1):93-96. doi: 10.1213/ANE.0000000000004845.PMID: 32243297
6. Loftus RW, Campos JH. The anesthetists' role in perioperative infection control: what is the action plan? *Br J Anaesth*. 2019;123:531-4.
7. Lou J, Tian SJ, Niu SM, Kang XQ, Lian HX, Zhang LX, Zhang JJ. Coronavirus disease 2019: a bibliometric analysis and review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(6):3411-21. doi: 10.26355/eurrev\_202003\_20712.



8. Choudhri AF, Siddiqui A, Khan NR, Cohen HL. Understanding bibliometric parameters and analysis. *Radiographics*. 2015;35(3):736-46. doi: 10.1148/rg.2015140036. PMID: 25969932
9. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(46): 16569–72.
10. Buyukcoban S, Oner O, Hanci V. A Bibliometric Analysis of the most cited articles in geriatric anaesthesia. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2020;23(3):410-8. doi: 10.31086/tjgeri.2020.177
11. Pitlik SD.. *Rambam Maimonides Med J*. 2020 ; 11(3):e0027. doi: 10.5041/RMMJ.10418.
12. Moradian et al. The urgent need for integrated science to fight COVID-19 pandemic and beyond. *J Transl Med* .2020;18:205 doi:10.1186/s12967-020-02364-2.
13. Chahrour M et al. A Bibliometric Analysis of COVID-19 Research Activity: A Call for Increased Output. *Cureus*. 2020;12(3):e7357. doi: 10.7759/cureus.7357.
14. Cheung JCH, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e19. doi:10.1016/s2213-2600(20)30084-9.
15. Xiang B, Li P, Yang X, Zhong S, Manyande A, Feng M. The impact of novel coronavirus SARS-CoV-2 among healthcare workers in hospitals: An aerial overview. *Am J Infect Control*. 2020;48(8):915-7. doi: 10.1016/j.ajic.2020.05.020.
16. Forrester DJ, Nassar KA, Maggio MP, Hawn TM. Precautions for Operating Room Team Members During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Surg*. 2020;230(6):1098-101. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.03.030.
17. Wong J, Goh QY, Tan Z, Lie SA, Tay YC, Ng SY, et al. Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Can J Anaesth*. 2020;67(6):732-45. doi: 10.1007/s12630-020-01620-9.
18. Ti LK, Ang LS, Foonge TW, Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anesth*. 2020;67(6):756-8.
19. Peng PW, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anesth*. 2020;124(5):497-501. doi: 10.1016/j.bja.2020.02.008.
20. Coimbra R et al. European Society of Trauma and Emergency Surgery (ESTES) recommendations for trauma and emergency surgery preparation during times of COVID-19 infection. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020;46:505–10. doi:10.1007/s00068-020-01364-7.
21. Vinh DB, Zhao X, Kiong KL, Guo T, Jozaghi Y, Yao C, et al. Overview of COVID-19 testing and implications for otolaryngologists. *Head Neck*. 2020;42(7):1629-33. doi: 10.1002/hed.26213.
22. Paraksh L, Dahar AS, Mushtaq M. COVID-19 in the operating room: a review of evolving safety protocols. *Patient Saf Surg* . 2020;14:30. doi: 10.1186/s13037-020-00254-6.eCollection 2020.
23. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
24. Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:633–34.
25. American College of Surgeons. COVID-19 Guidelines for Triage of Pediatric Patients [Internet]. American College of Surgeons [cited 2020 Apr 11]. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/pediatric-surgery>.
26. American College of Surgeons. Create a Surgical Review Committee for COVID-19-Related Surgical Triage Decision Making [Internet]. American College of Surgeons [cited 2020 Apr 11]. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/review-committee>.

27. Dedeilia A et al. Pediatric surgery during the COVID-19 pandemic. *World J Clin Pediatr.* 2020; 9(2):7-16. doi: 10.5409/wjcp.v9.i2.7.
28. ElHawary H, Salimi A, Diab N, Smith L. Bibliometric Analysis of Early COVID-19 Research: The Top 50 Cited Papers. *Infect Dis (Auckl).* 2020;13:1178633720962935
29. Brown A, Horton R. A planetary health perspective on COVID-19: a call for papers. *Lancet* 2020;395:1099.
30. Arrizabalaga O, Otaegui D, Vergara I, Arrizabalaga J, Méndez E. Open Access of COVID-19-related publications in the first quarter of 2020: a preliminary study based in PubMed. *F1000Res.* 2020;9:649. doi: 10.12688/f1000research.24136.2.
31. Fontelo P, Liu F. A review of recent publication trends from top publishing countries. *Syst Rev.* 2018;7(1):147. doi: 10.1186/s13643-018-0819-1.
32. Yeo-Teh NSL, Tang BL. An alarming retraction rate for scientific publications on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Account Res.* 2021; 28(1):47-53. doi: 10.1080/08989621.2020.1782203.



# The effect of COVID-19 pandemic on anesthesiology and reanimation residents' airway training and practice: a mannequin study

COVID-19 PANDEMİSİ'NİN ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ASİSTANLARININ HAVAYOLU EĞİTİMİ VE PRATİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ: BİR MANKEN ÇALIŞMASI

İçten Ezgi İNCE, Düriye Gül İNAL, Volkan HANCI

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, İzmir-TURKEY

## ABSTRACT

**Objective:** We predicted that, due to the changing clinical practices and theoretical education, which gave rise to disturbances in the training program, the residents who started during the pandemic will be inadequate in terms of gaining the necessary knowledge and skills about airway approaches and airway management compared to residents with equivalent duration of residency who began before pandemic. The primary aim was to compare the successful endotracheal intubation rates and duration of tracheal intubation attempts on mannequin applications.

**Materials and Methods:** The study included 13 residents ("pre pandemic" PreP) who started the residency training program before March 11th 2020 when the pandemic precautions were begun to be taken in our hospital and 12 residents ("post pandemic" PostP) who started between March 11th 2020 and June 6th 2020 when normalization has begun and compared their knowledge and skills on intubation with different laryngoscopes. The residents beginning training before the pandemic period were divided into two groups; those with short working period before the pandemic as "pre pandemic novice" (n=6) (PrePN) and those with longer working period as "pre pandemic senior" (n=7) (PrePS). Each resident was requested to intubate an anatomically accurate intubation mannequin with Macintosh, McCoy, and Miller blades and a video laryngoscope (VL).

**Results:** The first attempt duration with the Macintosh blade was significantly different between all groups with PrePS having shorter durations. The shortest time for intubation completed with VL was also recorded for the PrePS group, though there were no significant differences.

**Conclusion:** Changes in anesthesia induction practice due to the pandemic will require special attention to the topic of airway management in the future for residents beginning their training program after the pandemic.

**Keywords:** laryngoscopy, endotracheal intubation, COVID-19 pandemic, anesthesia resident training, mannequin

## İçten Ezgi İNCE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD  
İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE

E-posta: icten\_ezgi@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2077-8018>

## ÖZ

**Amaç:** Pandemi döneminde göreve başlayan tıpta uzmanlık öğrencilerinin (TUÖ) hem değişen pratik uygulamalar hem de değişen teorik eğitim nedeniyle eğitimlerinin belli bir sıra ve düzende yapılamaması kaynaklı olarak, havayoluna yaklaşım ve hava yolu yönetimlerinin normal dönemde gerekli bilgi ve beceriyi kazanmış eş kıdemde bir TUÖ göre yetersiz olacağı öngörülmüştür. Ana amaç manken üzerindeki uygulamalarda başarılı entübasyon oranları ve trakeal entübasyon denemelerinin sürelerinin karşılaştırılmasıdır

**Gereç ve Yöntem:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na, Türkiye'de ve hastanemizde pandemi önlemlerinin alındığı 11 Mart 2020'den önce başlayan 13 TUÖ ve 11 Mart 2020 ile yeniden normalleşmenin başladığı 1 Haziran 2020 tarihi arasında başlayan 12 tıpta uzmanlık öğrencisi (TUÖ)'nin farklı laringoskoplar ile entübasyon bilgi ve becerileri karşılaştırıldı. Pandemi Öncesi dönemde eğitime başlayan TUÖ'leri, pandemi öncesi dönemdeki çalışma süreleri pandemi sonrası dönemde başlayan TUÖ'lerine yakın olan "pandemi öncesi kıdemsiz" (n=6) ve daha uzun çalışma süresine sahip "pandemi öncesi kıdemli" (n=7) olarak ikiye ayrıldı.

Her TUÖ'nin, anatomik olarak uygun bir manken üzerinde Macintosh, McCoy, Miller bleydler ve video laringoskop ile entübasyon gerçekleştirilmesi istendi.

**Bulgular:** Macintosh bleyd ile gerçekleştirilen ilk entübasyon süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı. Pandemi öncesi kıdemli grubunun süreleri en kısa saptandı. Video laringoskop ile kayıt edilen en kısa süreler de pandemi öncesi kıdemli grubunda saptandı, ancak gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

**Sonuç:** Pandemiye bağlı anestezi indüksiyonundaki değişikliklere bağlı olarak pandemiden sonra eğitime başlayan TUÖ için gelecekte hava yolu yönetimi konusu özel dikkat gerektirecektir.

**Anahtar Sözcükler:** laringoskopi, endotrakeal entübasyon, COVID-19 pandemisi, anestezi asistan eğitimi, manken

The novel beta coronavirus called SARS-CoV-2 causing COVID-19 was officially named by the World Health Organization (WHO) in February 2020 (1). The WHO reported COVID-19 was a pandemic on 11 March 2020 (2). In Turkey, the first COVID-19 case was observed on 11 March 2020.

Laryngoscopy, endotracheal intubation, bronchoscopy, gastroscopy and head-neck surgeries cause high rates of droplet formation. Therefore, these interventions increase the risk of health personnel getting infected (3). Especially during these procedures, keeping the minimum number of people in the room is important in terms of reducing the risk of infection (4). A variety of precautions was taken in line with scientific guidelines and publications in our operating rooms. Changes related to

intubation practices may be listed as; avoiding mask ventilation, intubation with rapid serial induction with a variety of video laryngoscopes, avoiding Macintosh laryngoscope, use of aerosol boxes and wearing personal protective equipment (PPE). PPE mostly causes limited vision and movement ability. Additionally, residents' training hours were canceled during the pandemic and could not be performed due to transition to a shift system with the aim of shortening adaptation to new practice.

Due to the changing clinical practices and theoretical education, anesthesia and reanimation residency training could not be performed with a certain order and pattern. Thus, individuals beginning residency during the pandemic would be inadequate in terms of gaining the necessary knowledge and skills about airway

approaches, and airway management compared to normal periods before the COVID-19 pandemic, was our hypothesis for this study.

With the aim of testing this hypothesis, we used a Trucorp AirSim Combo Bronchi X intubation mannequin to compare the success rates and durations for intubation performed with different laryngoscopes and blades by residents beginning at various periods and with various experience levels.

## MATERIALS AND METHODS

After receiving permission from Dokuz Eylül University Faculty of Medicine non-interventional research ethics committee (31.08.2020, no. 2020/20-05) and written consent from participant residents, the study was conducted in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Anesthesiology and Reanimation Department. The study included 13 residents who started the residency training before March 11th 2020 (prepandemic, PreP) when the pandemic precautions were began to be taken in our hospital, and 12 residents beginning between March 11th 2020 and June 1st 2020 (post pandemic, PostP) when normalization began and compared their intubation knowledge and skills with different laryngoscopes. In the practical stage of this study, precautions were taken about pandemic transmission risks and each participant consented separately.

The PreP residents who started the training program before the pandemic period were divided into two groups; those with short working period before the pandemic as “pre-pandemic novice” (n=6) (PrePN) and those with longer working period as “pre-pandemic senior” (n=7) (PrePS).

Participants’ duration of residency were noted. Then participants were requested to name the Macintosh, Miller, and McCoy laryngoscope blades and video laryngoscope. Additionally, they were asked to name the stylet and features of use. The aim of use and the need for the tip should not protrude from the endotracheal tube, were two parameters that were expected to be mentioned. They were asked to define the correct use of the stylet. Then, the participant residents were requested to explain anesthesia induction characteristics in the periods before

and after the pandemic. Expected accurate information about preoxygenation, medications and doses, neuromuscular blockers’ doses, mask ventilation form and duration, and intubation were recorded.

Later each resident was requested to intubate an anatomically accurate Trucorp AirSim Combo Bronchi X intubation mannequin obtained from the Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Occupational Skills Laboratory with Macintosh, McCoy, and Miller blades and a video laryngoscope. The scenario was that anesthesia induction had been performed, the patient had normal airway and was in supine position; a no. 7 portex tube with stylet inserted was used for intubation. The head of the mannequin was adjusted to be at the xiphoid process level of each resident who told us that the head has to be at that level before the intubation attempts.

The primary comparison parameters were the rates of successful endotracheal intubations with each blade and video laryngoscope and the duration of tracheal intubation attempts. The definition of tracheal intubation duration was the time elapsed from the passage of the blade between the teeth to confirmation of insertion of the endotracheal tube by the participant via ventilating the lungs [5]. If the participants were uncertain, the total duration for the intubation intervention included the time spent to attach the endotracheal tube to the balloon valve system and ventilate the lungs (5). The endotracheal tube location was confirmed by the researcher for each intubation attempt at the end (5).

Failed intubation was determined as the trachea not being intubated or as the duration for successful tracheal intubation lasting longer than 120 seconds (5).

Other comparison parameters were the number of intubation attempts, use of airway maneuvers (tracheal compression by a second person, reorganizing the head position), and the ease of use of the type of laryngoscope assessed with a visual analog scale (VAS) by the intubator following every endotracheal intubation (0=very easy, 10=very difficult).



### Statistical Analysis

SPSS 22.0 for Windows program was used for the statistical analysis. Descriptive statistics are given as number and percentage for categorical variables and as mean±standard deviation, median (minimum- maximum) for numerical variables. Mann-Whitney U test was applied for the comparison of numerical variables between two independent groups. Comparison of categorical variables in independent groups was performed by the chi-square or Fisher exact test. The means of two or more groups were

compared by the Kruskal Wallis test. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ .

### RESULTS

There were significant differences between the PreP and PostP groups in terms of the length of the residency period, total video laryngoscopy (VL) and direct laryngoscopy (DL) numbers ( $p < 0.05$ ). There were significant differences between the PrePN and PostP groups in terms of DL and VL numbers ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

**Table 1.** The length of the residency period (months), video laryngoscopy numbers and direct laryngoscopy numbers of residents included in the study.

	PrePS (n=7)	PrePN (n=6)	PreP (n=13)	PostP (n=12)
Total residency period				
median±SD	19.42±2.57	9.33±2.73	14.76±5.81	2.92±1.71
mean (min-max)	20 (16-24)	10 (6-12)	16(6-24)	3.5 (0.1-5)
Residency period before pandemic				
median±SD	14.42±2.57	4.33±2.73	9.76±5.81	-
mean (min-max)	15(11-19)	5(1-7)	11(1-19)	-
Video laryngoscopy				
median±SD	154.28±89.22	96.66±35.02	127.69±73.38	21.58±12.06
mean (min-max)	130 (50-300)	100 (30-130)	100 (30-300)	20 (0-45)
Direct laryngoscopy				
median±SD	1314.28±279.45	380.00±367.85	883.07±574.83	1.16±1.69
mean (min-max)	1300 (1000-1800)	375 (10-1000)	1000 (10-1800)	0 (0-5)

PrePS: pre pandemic seniors; PrePN: pre pandemic novice; PreP: pre pandemic; PostP:post pandemic

There were significant differences between PrePS and PostP groups as well as between PrePS and PrePN groups in terms of naming the Macintosh blade. However, there was no significant difference between the PrePN and PostP residents for naming ( $p > 0.05$ ). Video laryngoscope was named without problem in all groups. Though differences were not identified for the important points and naming in relation to stylet use, 66.7% of PrePN and 50% of PostP had the necessary information ( $p > 0.05$ ).

When residents included in the study were assessed in terms of knowledge of anesthesia induction before the

pandemic, though there were no significant differences between PrePN and PostP ( $p > 0.05$ ), there were significant differences between the PreP and PostP ( $p < 0.05$ ). When induction doses of medications used during the pandemic period were examined, the answers of PrePS were significantly different from PostP as well as from PrePN ( $p < 0.05$ ) and there were no difference between PrePN and PostP ( $p > 0.05$ ). For preoxygenation routine used during pandemic period, PreP were more informed than PostP at significant levels ( $p < 0.05$ ). (Table 2).

**Table 2.** Success rates for laryngoscope naming and anesthesia induction explanation of residents included in the study

	<b>PrePS (n=7)</b> [n (%)]	<b>PrePN (n=6)</b> [n (%)]	<b>PreP (n=13)</b> [n (%)]	<b>PostP (n=12)</b> [n (%)]
Macintosh	7 (100%)	2 (33.3%)	9 (69.2%)	6 (50%)
Video laryngoscope	7 (100%)	6 (100%)	13 (100%)	12 (100%)
Miller	4 (57.1%)	0 (0%)	4 (30.8%)	1 (8.3%)
McCoy	1 (14.3%)	0 (0%)	1 (7.7%)	0 (0%)
Stylet	7 (100%)	4(66.7%)	11 (84.6%)	6 (50%)
Pre-pandemic preoxygenation	6 (85.7%)	4(66.7%)	10 (76.9%)	4 (33.3%)
Pre-pandemic medication and dose	7 (100%)	3 (50%)	10 (76.9%)	2 (16.7%)
Pre-pandemic muscle relaxant and dose	7 (100%)	6 (100%)	13 (100%)	8 (66.7%)
Pre-pandemic mask ventilation form and duration	7 (100%)	6 (100%)	13 (100%)	9 (75%)
Pre-pandemic intubation	7 (100%)	6 (100%)	13 (100%)	8 (66.7%)
Post-pandemic preoxygenation	6 (85.7%)	4(66.7%)	10 (76.9%)	4 (33.3%)
Post-pandemic drug and dose	7 (100%)	2 (33.3%)	9 (69.2%)	4 (33.3%)
Post-pandemic muscle relaxant and dose	7 (100%)	6 (100%)	13 (100%)	10 (83.3%)
Post-pandemic mask ventilation form and duration	6 (85.7%)	6 (100%)	12 (92.3%)	11 (91.7%)
Post-pandemic intubation	7 (100%)	6 (100%)	13 (100%)	11 (91.7%)

*PrePS: pre pandemic seniors; PrePN:pre pandemic novice; PreP: pre pandemic; PostP:post pandemic*

The first attempt duration with the Macintosh blade, was different between all groups. PrePS had shorter durations measured. The shortest times recorded for intubation completed with video laryngoscope was also for the PrePS group, though significant differences were not identified. There were no significant differences identified for first attempt duration with the Miller blade ( $p>0.05$ ) (Table 3, Table 4).

For the McCoy blade, there were significant differences for the first attempt duration between the PreP and PostP groups ( $p<0.05$ ) (Table 3, Table 4).

While there were no significant differences between the PrePN and PostP groups in terms of Macintosh first attempt duration, McCoy first attempt duration and McCoy total attempt durations ( $p>0.05$ ), the PrePS residents showed significantly shorter duration in comparison to PostP ( $p<0.05$ ). There were no significant

differences between PrePS and PrePN for the same parameters ( $p>0.05$ ). The PostP group could perform endotracheal intubation as fast as the PreP groups with video laryngoscope (Table 3, Table 4).

Significant differences were not determined between the groups for attempt numbers and airway maneuvers ( $p>0.05$ ) (Table 3, Table 4).

When Visual Analog Scale values (VAS) used to assess the difficulty in use of laryngoscope blades by residents are examined, all groups found the use of the video layngoscope as easiest. The PreP groups found the use of the Miller blade most difficult, while the Macintosh blade was the most difficult for the PostP. The PrePS group found the use of the Macintosh blade easy. There were no significant differences between the PrePS and PrePN groups in terms of assessment of the difficulty of use of Macintosh and McCoy blades ( $p>0.05$ ) (Table 4).

**Table 3.** Intubation durations in seconds and intubation attempt numbers with various laryngoscopes. The values are presented as median±SD and mean (min-max).

GROUPS	PrePS (n=7)	PrePN (n=6)	PreP (n=13)	PostP (n=12)
Intubation duration (first attempt)				
Macintosh	33.83±10.00 27.02 (24.95-48.09)	54.71±24.10 51.61 (30-84.41)	43.47±20.24 42.00 (24.95-84.41)	64.10±27.78 58.84 (31.18-120.00)
Video laryngoscope	27.47±9.29 27.54 (15.66-37.85)	35.53±9.70 33.28 (27.32-52.32)	31.19±9.99 28.33 (15.66-52.32)	46.71±27.54 39.86 (20-120)
Miller	30.36±10.39 25.18 (19.81-49.63)	33.22±6.08 35.74 (23.58-38.74)	31.68±8.46 34.18 (19.81-49.63)	41.22±12.36 39.17 (22.98-57.88)
McCoy	29.68±13.63 25.39 (18.79-58.82)	33.98±8.10 35.79 (21.92-42.21)	31.67±11.19 27.81 (18.79-58.82)	42.30±11.05 39.83 (26.60-60.02)
Intubation duration (total duration)				
Macintosh	54.44±37.86 27.02 (24.95-118.15)	75.62±39.80 70.57 (30.76-137.64)	64.21±38.70 61.22 (24.95-137.64)	97.38±65.03 68.69 (34.30-240.00)
Video laryngoscope	27.47±9.29 27.54 (15.66-37.85)	35.53±9.70 33.28 (27.32-52.32)	31.19±9.99 28.33 (15.66-52.32)	56.78±49.03 39.86 (20.00-198.10)
Miller	37.21±23.03 25.18 (19.81-84.20)	39.22±17.75 35.74(23.58-73.55)	38.14±19.94 34.18 (19.81-84.20)	57.75±30.76 55.24 (22.98-137.55)
McCoy	29.68±13.63 25.39 (18.79-58.82)	33.98±8.10 35.79 (21.92-42.21)	31.67±11.19 27.81 (18.79-58.82)	57.61±39.83 43.41 (26.60-169.78)
Number of attempts				
Macintosh	1.42±0.53 1 (1-2)	1.50±0.83 1 (1-3)	1.46±0.66 1 (1-3)	1.58±0.90 1 (1-3)
Video laryngoscope	1 1 (1-1)	1 1 (1-1)	1 1 (1-1)	1.16±0.38 1 (1-2)
Miller	1.14±0.37 1 (1-2)	1.16±0.40 1 (1-2)	1.15±0.37 1 (1-2)	1.50±0.79 1 (1-3)
McCoy	1 1 (1-1)	1 1 (1-1)	1 1 (1-1)	1.25±0.62 1 (1-3)
Number of airway maneuvers				
Macintosh	0.57±0.78 0 (0-2)	1.00±0.63 1 (0-2)	0.76±0.72 1 (0-2)	1.16±0.71 1 (0-2)
Video laryngoscope	0.14±0.37 0 (0-1)	0.33±0.51 0 (0-1)	0.23±0.43 0 (0-1)	0.50±0.67 0 (0-2)
Miller	0.28±0.48 0 (0-1)	0.50±0.54 0.50 (0-1)	0.38±0.50 0 (0-1)	0.58±0.66 0.50 (0-2)
McCoy	0.57±0.53 1 (0-1)	0.66±0.51 1 (0-1)	0.61±0.50 1 (0-1)	0.91±0.66 1 (0-2)

PrePS: pre pandemic seniors; PrePN:pre pandemic novice; PreP: pre pandemic; PostP:post pandemic

**Table 4.** Intubation success rates with various laryngoscopes and Visual Analog Scale evaluation of residents included in the study.

Group	PrePS (n=7)	PrePN (n=6)	PreP (n=13)	PostP (n=12)
Intubation success rate n (%)				
Macintosh	7 (100%)	6 (100%)	13 (100%)	10 (83.3%)
Video laryngoscope	7 (100%)	6 (100%)	13 (100%)	12 (100%)
Miller	7 (100%)	6 (100%)	13 (100%)	11 (91.7%)
McCoy	7 (100%)	6 (100%)	13 (100%)	11 (91.7%)
Visual Analog Scale median±SD mean (min-max)				
Macintosh	3.00±1.15 3 (2-5)	4.16±1.60 5 (1-5)	3.53±1.45 4 (1-5)	5.25±1.95 6 (2-8)
Video laryngoscope	2.00±1.73 1 (1-5)	2.50±1.64 2 (1-5)	2.23±1.64 1 (1-5)	3.00±2.37 2 (1-8)
Miller	4.14±2.67 4 (1-8)	4.83±2.40 5 (2-9)	4.46±2.47 5 (1-9)	4.91±2.10 5 (1-8)
McCoy	2.42±0.53 2 (2-3)	3.83±1.83 4 (1-6)	3.07±1.44 3 (1-6)	4.66±1.96 4.5 (2-9)

PrePS: pre pandemic seniors; PrePN:pre pandemic novice; PreP: pre pandemic; PostP:post pandemic

When the groups were compared in terms of maneuvers/intubation success, there was no significant difference for intubation with the Macintosh blade, though 16.7% of the PostP group could not perform intubation with this blade. Although no statistically significant differences could be detected between the groups, possibly due to the low number of the participants, the difference in the percentage rates observed in our study are clinically important (Table 4).

## DISCUSSION

This study was performed with the aim of evaluating the effects of the COVID-19 pandemic on airway management training, skills and knowledge of anesthesiology and reanimation residents and included participants beginning residency in different periods before and after the pandemic. The target was to compare anesthesia induction and basic airway knowledge levels based on intubation success rates and duration, performed with different laryngoscopes and blades using a Trucorp

AirSim Combo Bronchi X intubation mannequin. It was determined that 16.3% of participants beginning residency after the pandemic failed at intubation with direct laryngoscopy using a Macintosh blade. In addition, significant differences were determined for first attempt intubation durations between all groups.

Dedeilia et al. screened 1288 publications from the MEDLINE and EMBASE databases on 18 April 2020. They stated that during the COVID pandemic, the inadequacies in PPE, stopping of clinical observations and reporting, and cessation of elective surgeries affected medical and surgical training. Approaches like virtual learning, video conferences, social media and telemedicine may be a solution to the sudden pause in medical education, but they emphasized the need to protect the mental health of students and include them in clinical treatment of COVID-19 (6).

Training in surgical clinics normally involves residents gaining some experience by creating senior-

novice relationships, acquiring a variety of habits with serious hand skills and routine practice in operating rooms apart from theory, and frequently communicating and using practical information with patients. The pandemic has influenced medical education in surgical specialties more than in other medical areas. (7, 8). Due to lack of feedback or warnings at points requiring attention when completing the sequential stages of anesthesia induction especially, PostP couldn't gain habits related to what they should pay attention to in relation to this topic or couldn't pay attention to the steps in the sequence.

Gwad et al. restructured the education program for residents during the pandemic in a surgery clinic. They created "on and off" weeks, creating a healthy population against unknown exposure. Teams were created to preserve physical distance and prevent contact between residents with the pathogen. Oncology cases were assessed by senior teaching staff. Non-oncology cases were postponed. A small 'brain' team adapted, which directed and monitored these changes and adaptations, was the key to problem-free fast transition between planning and implementation of broad changes (9).

Studies stated that elective surgeries linked to the most benign diseases were affected during the COVID pandemic and again these cases were stated to have operations performed by residents without a senior partner, contrary to cases with life-threatening diseases where senior staff or lecturers performed operations (10). The entry of only necessary personnel into operating rooms affected this process (11, 12). Due to inadequacy of personal protective equipment, participation, observation and assisting chances reduced for residents (13). In terms of reducing the operation duration and COVID-19 risk, senior staff performed simple surgical procedures. Additionally, all conferences, congresses and symposia stopped (14). Ward visits were completed only by necessary personnel (13). Case discussions and department meetings were stopped due to social distancing (10, 14, 15).

The COVID-19 pandemic caused a clear reduction in the clinical volume for anesthesia (65-80%) (16). Another study found that, instead of meetings where residents learned interventional skills about epidural and obstetric

difficult airway intervention in the clinical field with a mannequin, webcast lessons were given; however, it was emphasized that the desired success could not be obtained. To solve this problem, a pilot application was trialed teaching accurate decision-making at crucial points in a difficult airway scenario with virtual reality (17, 18). A study emphasized the need to disinfect virtual reality sets after every use (19).

In our new operating room arrangement due to COVID-19 pandemic, only emergency surgery was performed and patients were assumed as COVID-19 positive. In that period, only one experienced anesthesiologist and one anesthesia technician wearing all PPE was present in the operating room from beginning to end. Serious adaptation problems were experienced with ventilation in operating rooms, transport of patients, anesthesia induction with high transmission risk, endotracheal intubation and extubation to prevent transmission of the virus. People employed in the clinic were placed in teams to work in shifts in an attempt to reduce exposure. These conditions were an excess burden for clinicians at all levels in branches on the frontlines, especially for anesthesiology and reanimation. Only senior residents and specialists attended 'high risk patients' in the intraoperative period to reduce the number of "anesthesia staff" in the operating room (20).

In our department, twelve PostP residents began clinical education at the time when training and practical implementations in clinics changed all around the world. Thirteen residents (PreP) who began a few months or less than a year before March 2020 had information about "what's going on in the operating room?" and participated in theoretical education in the period before the pandemic.

If we need to think in more detail in identifying the problems, the pandemic had different effects on the education of senior and novice residents in every clinic. From this aspect, we first decided to compare the PrePN group beginning immediately before the pandemic with the PostP group. The PrePN had mean working duration of  $4.33 \pm 2.73$  months, median 5 (1-7), before the pandemic. However, with no differences in some parameters compared between the two groups, we included the PrePS

group in the study. There were significant differences between the PrePN and PostP for DL and VL numbers. Among these three groups, pandemic precautions continued for PrePN and PostP groups from 11 March 2020 to 1 June 2020 and similarly, they could not attend cases. Though PrePN had performed intubation with video laryngoscope and other blades for a short time period before the pandemic, they could not receive sufficient feedback from senior staff and returned to preoperative patient assessment stage of residency program instead of attending cases due to the reasons explained above. After June 2020, the three groups began to perform endotracheal intubation with video laryngoscope and rapid serial anesthesia induction. The video laryngoscope was named without problems in all groups.

In our study, all residents beginning education after the pandemic appeared to have low practice numbers for both DL and VL. This group very successfully identified and named the video laryngoscope, but experienced problems in identifying and naming direct laryngoscopes. As for Macintosh blade, although statistically insignificant, the 16.7% rate of failure for intubation in the PostP group was notable. We think these findings are due to the effects of the pandemic on resident training.

When the VAS values of residents to assess the difficulty in using the laryngoscope blades are examined, all groups found video laryngoscope use easiest. Video laryngoscopes ensure high quality visualization of the glottis without requiring alignment of the oral, pharyngeal and tracheal axes (17). While images are provided easily, skill is only required when advancing the tracheal tube as the axes do not require alignment. When using the Macintosh blade with DL, insertion of a stylet in the endotracheal tube is not required for every endotracheal intubation, using a video laryngoscope is definitely required for ease of orientation and to reduce attempt numbers. We used a stylet for all intubation interventions as the mannequin used for trials was standard and the hard material of the mannequin is different from a normal patient. Not all groups experienced problems using this technique as they had performed intubations of patients with video laryngoscope in the pandemic period before. However, the PostP group assessed the use of direct

laryngoscopy with Macintosh blade as 'difficult'. We think this assessment is due to not knowing the technical requirements for use of this laryngoscope and the effect of not having adequate experience of the technical details like positioning the patient's head to provide vocal cord and epiglottis visualization, the need for placing the patient's head at the anesthesiologist's xyphoid level and aligning the airway axis on a single line.

There is a range of limitations to our study. Learning airway management in practical workshops using cadavers has more advantages compared to practicing on patients (21). In this type of training, oral and nasal airways, laryngeal mask airway insertion, endotracheal intubation, needle and surgical cricothyrotomy may be performed. Additionally, mannequins and cadavers are definitely different to real patients and involve limitations in the learning process (17). Though high accuracy simulators may mimic many features encountered in clinical practice, it should not be forgotten that they involve limitations compared to clinical experience, compared to real patients (22). Additionally, due to limited clinical opportunities, a realistic and accessible environment is provided to gain skills (21). We predicted that residents, who were not used to this mannequin simulation, would score different times in intubation durations and attempt numbers compared to real patients. In addition, residents' requesting airway maneuvers were thought to be different while working on mannequin.

Literature review for comparisons did not reveal any studies with data about or measuring the intubation skills specifically of residents beginning specialization training in anesthesiology for a similar duration beforehand (3-4 months). Due to the precautions taken for this extraordinary process and global changes in approaches to patients, it was impossible to create a control group receiving normal education. In this situation, we reached important results by comparing with a group who started residency a short time before the pandemic. Here, another aim was to create a control group with historical importance to compare with similar groups receiving normal education for the same duration after the pandemic and to provide data, which can be used to objectively compare the effects of the pandemic in the future.



In conclusion, especially, changes in anesthesia induction due to the pandemic will require special attention to the topic of airway management in the future for residents beginning education after the pandemic. As it is predicted that the effect of COVID-19 will be extended for clinical education especially, it is a condition to provide alternative educational systems for residents. In addition to the negative effects of the pandemic, it led to changes in education and revitalization of educational innovations. Thus, after this urgency and danger has passed, it may leave a legacy for medical education. The long-term effects of the pandemic on education and training of residents and medical faculty students is unknown and there will be a need for retrospective and prospective studies dealing with this topic in the future.

#### REFERENCES

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
2. World Health Organisation [Internet]. [Erişim tarihi: Ağustos 2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/>.
3. Brewster DJ, Chrimes NC, Do TB, Fraser K, Groombridge CJ, Higgs A, et al.: Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust*. 2020; 212(10):472-81. doi: 10.5694/mja2.50598.
4. Lee-Archer P, von Ungern-Sternberg BS. Pediatric anesthetic implications of COVID-19-A review of current literature. *Pediatr Anesth*. 2020;30(6):136-41. doi:10.1111/pan.13889
5. Maharaj CH, Chonghaile M.N, Higgins BD, Harte BH, Laffey JG. Tracheal intubation by inexperienced medical residents using the Airtraq and Macintosh laryngoscopes—a manikin study. *Am J Emerg Med*. 2006;24(7):769-74. doi: 10.1016/j.ajem.2006.03.014
6. Dedeilia A, Sotiropoulos MG, Hanrahan JG, Janga D, Dedeilias P, Sideris M. Medical and Surgical Education Challenges and Innovations in the Covid-19 Era. *In Vivo*. 2020; 34 (3 Suppl):1603-11. doi:10.21873/invivo.11950
7. Potts JR. Residency and Fellowship Program Accreditation: Effects of the Novel Coronavirus (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Surg*. 2020; 230(6):1094-7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.03.026.
8. Nassar AH, Zern NK, McIntyre LK, Lynge D, Smith CA, Petersen RP et al. Emergency restructuring of a general surgery residency program during the coronavirus disease 2019 pandemic: The University of Washington Experience. *JAMA Surg*. 2020;155(7):624-7. doi: 10.1001/jamasurg.2020.1219.
9. Gawad N, Towaij C, Stuleanu T, Garcia-Ochoa C, Williams LJ. Prioritizing resident and patient safety while maintaining educational value: emergency restructuring of a Canadian surgical residency program during COVID-19. *Can J Surg*. 2020;63(3): 302-E305. doi: 10.1503/cjs.006120.
10. Porpiglia F, Checucci E, Amparore D, Verri P, Campi R, Claps F et al. European Society of Residents in Urology (ESRU) of European Association of Urology (EAU): Slowdown of urology residents' learning curve during COVID-19 emergency. *BJU Int*. 2020;125(6):15-7. doi: 10.1111/bju.15076.
11. Chick RC, Clifton GT, Peace KM, Propper BW, Hale DF, Alseidi AA, Vreeland TJ: Using technology to maintain the education of residents during the COVID-19 pandemic. *J Surg Educ*. 2020;77(4):729-32. doi: 10.1016/j.jsurg.2020.03.018.
12. Moszkowicz D, Duboc H, Dubertret C, Roux, Bretagnol F. Daily medical education for confined students during COVID-19 pandemic: a simple videoconference solution. *Clin Anat*. 2020;33(6):927-8. doi: 10.1002/ca.23601.
13. Bambakidis NC, Tomei KL. Impact of COVID-19 on neurosurgery resident training and education. [Editorial] *J Neurosurg*. 2020;1-2. doi: 10.3171/2020.3.JNS20965.
14. Tomlinson SB, Hendricks BK, Cohen-Gadol AA. Innovations in neurosurgical education during the

COVID-19 pandemic: is it time to reexamine our neurosurgical training models? [Editorial] *J Neurosurg.* 2020;1-2. doi: 10.3171/2020.4.JNS201012.

15. Kondziolka D, Couldwell WT, Rutka JT. Introduction. On pandemics: the impact of COVID-19 on the practice of neurosurgery. *J Neurosurg.* 2020;1-2. doi: 10.3171/2020.3.JNS201007.
16. Kealey A, Alam F, McCreath G, Matava CT, Bahrey LA, Walsh CM. Real-world impact of COVID-19 pandemic on the assessment of anaesthesiology residents. *Br J Anaesth.* 2020;125(5):430-2. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.016.
17. Smith H.L, Menon DK. Teaching difficult airway management: is virtual reality real enough? *Intensive Care Med.* 2005;31(4):504-5. doi: 10.1007/s00134-005-2576-6.
18. Chang TP, Sherman JM, Gerard JM. Overview of serious gaming and virtual reality. In: Nestel D, Hui J, Kunkler K, Scerbo, MW, Calhoun, AW, editors. *Healthcare simulation research: a practical guide.* Ed. Switzerland: Springer; 2019. 29-38. org/10.1007/978-3-030-26837-4
19. Lee JSE, Chan JJI, Ithnin F, Goy RWL, Sng BL. Resilience of the restructured obstetric anaesthesia training programme during the COVID-19 outbreak in Singapore. *Int J Obstet Anesth.* 2020;43:89-90. doi: 10.1016/j.ijoa.2020.04.002.
20. Sherbino J, Atzema C. "SARS-Ed": severe acute respiratory syndrome and the impact on medical education. *Ann Emerg Med.* 2004;44(3):229-31. doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.05.021
21. Delson NJ, Koussa N, Hastings RH, Weinger MB. Quantifying expert vs. novice skill in vivo for development of a laryngoscopy simulator. *Stud Health Technol Inform.* 2003, 94:45-51.
22. Schaeffer JJ. 3rd. Simulators and difficult airway management skills. *Paediatr Anaesth.* 2004;14(1):28-37. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.01204.x.



# Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen ilk 80 COVID-19 hastasının değerlendirilmesi

EVALUATION OF FIRST 80 COVID-19 PATIENTS ADMITTED TO DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HOSPITAL INTENSIVE CARE UNIT

 Vecihe BAYRAK<sup>1</sup>,  Nurcan ŞENTÜRK DURUKAN<sup>2</sup>,  Ferhan DEMİRER AYDEMİR<sup>1</sup>,  Betül DENİZLİ<sup>3</sup>,  Begüm ERGAN<sup>4</sup>,  Naciye Sinem GEZER<sup>5</sup>,  Necati GÖKMEN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bölümü, İzmir, TÜRKİYE

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

**Amaç:** COVID-19(Koronavirüs Hastalığı-19)'a neden olan yeni tip koronavirüsün ortaya çıkmasıyla bir pandemi meydana gelmiştir. COVID-19 hastalarının yoğun bakım mortalite oranları yüksek olarak saptanmıştır ve bölgesel incelenmesi gerektiğini bildiren çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'ne COVID-19 pandemisi başladıktan sonra kabul edilen COVID-19 tanılı ilk 80 hastanın değerlendirilmesi ve hastaların genel özellikleri ile mortalite oranının saptanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. 18/03/2020 - 26/10/2020 tarihleri arasında ilk 80 erişkin hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu hastaların klinik, demografik, laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Ayrıca mortalite, mortalite ve yatış günü kaydedilerek değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 72.3±14 yıl olup, 25'i(%31,2) kadın, 55'i(%68,8) erkektir. Hipertansiyon en sık 30 (%37,5) görülen komorbidite olmuştur. Hastaların inflamasyon ve koagülasyon belirteçlerinin ortalamaları referans aralıktan yüksek saptanmıştır (CRP: 175,5±109,2 mg/L; ferritin 1.297,3±2.663,6 ng/mL, D dimer 6,9±10,6 µg/mL, troponin I 347,1±1.393,9 ng/mL). Mortalite oranı 55 hasta ile %68,8'dir. 65 yaş üzerindeki hastaların mortalite oranı, bu yaşın altındakilerin mortalite oranından yüksektir. Mortalite ortalama 11,9±12,2 günde meydana gelmiştir. Yoğun bakım servisinde ortalama yatış süresi ise 12,6±12,8 gün olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Bölgesel verilerimizin elde edilmesi amaçlanarak yaptığımız çalışmanın sonucunda; Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi COVID-19 hastalarının çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu, yaş

## Vecihe BAYRAK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Yoğun Bakım Bilim Dalı

İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE

E-posta: vbayrak76@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2403-8727>

ortalamasının 72 olduğu ve hastalarda en sık görülen komorbiditenin hipertansiyon olduğu gözlenmiştir. Tromboz ile inflamasyon belirteçlerinin referans aralığına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yoğun bakım yatış günü ortalaması 12 bulunmuştur. Mortalitenin yüksek olduğu ve mortalitenin çoğunlukla 65 yaş üzerindekielerde geliştiği belirlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** COVID- 19, yoğun bakım, mortalite oranı, komorbidite

#### ABSTRACT

**Objective:** In 2019, a pandemic occurred with the emergence of the new type of coronavirus that causes COVID-19 (Coronavirus Disease-19). COVID-19 patients have been found to have high intensive care mortality rates and studies have been conducted stating that they should be examined regionally. In our study, it is planned to evaluate the patients diagnosed with COVID-19 admitted to the Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Hospital Intensive Care Unit after the pandemic started. It was aimed to determine the characteristics of the patients and the mortality rate regionally.

**Materials and Methods:** The first 80 adult patients were included in our retrospective study between 18/03/2020-26/10/2020. Clinical, demographic, laboratory data, mortality and hospitalization time (day) of the patients were recorded.

**Results:** The mean age of patients was 72.3±14 years, 25 (31.2%) of the patients were women and 55 (68.8%) were men. Hypertension was the most common 30 (37.5%) comorbidity. The mean levels of the markers of inflammation and coagulation of the patients were above the reference values. (CRP 175.5±109.2 mg/L, ferritin 1,297.3±2,663.6 ng/mL, D dimer 6.9±10.6 µg/mL, troponin I 347.1±1,393.9 ng/mL). Mortality was observed in 55 patients, and its rate was 68.8%. Patients over 65 years of age had a higher mortality rate than those under this age. The mean length of stay in the intensive care unit was found to be 12.6±12.8days.

**Conclusion:** In our study, the majority of patients are men, the average age is 72 and the most common comorbidity in patients is hypertension. Thrombosis and inflammation markers were found to be higher than the reference values. Mean hospitalization time was 12 days. It has been determined that mortality is high and mortality mostly develops in those over 65 years of age.

**Keywords:** COVID- 19, intensive care, mortality rate, comorbidity

Aralık 2019'da, Çin'de yeni bir koronavirüs hastalığının (COVID-19) ortaya çıkması ve küresel olarak yayılması sonucu bir pandemi meydana gelmiştir (1). SARS-CoV-2 virüsünün bu hastalığa neden olduğu saptanmıştır. Özellikle pnömoni ile kendini gösteren bu viral enfeksiyonun bölgesel farklılıklar gösterebildiği belirtilmektedir (2). Virüs ile enfekte kişilerin genel özelliklerini araştıran çalışmalarla risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. Ancak asıl odaklanmaya çalışılan mortalitenin azaltılmasıdır ve bunun için kritik hastaların özellikleri önem kazanmıştır. Kritik COVID-19 hastalarında pnömoninin neden olduğu solunum yetmezliği ve eşlik eden tromboembolik hastalıklar nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip gerekmektedir.

Yoğun bakıma kabul edilmiş hastaların özelliklerinin ve mortalite oranının araştırıldığı az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar arasında yoğun bakım mortalite oranlarının yüksek olarak saptandığı ve yoğun bakım verilerinin incelenmesi gerektiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (3). Bölgesel verilerin eksikliği yanında yoğun bakım COVID-19 hasta verilerinin de azlığı bu konuda çalışma yapılması gerektiğinin göstergelerinden biridir. Bu ve benzeri birçok çalışmanın sonucunda elde edilecek veriler, virüsün yaptığı hastalığın ve etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır ve özellikle yoğun bakım gibi mortalite oranı yüksek servislerde bu hastalıkla savaşmak adına yapılabilecekler için yol çizecektir. Yoğun bakım servisi yataklarının akılcı kullanımı için gerekli hasta

seçimi konusunda da yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu faydalar göz önüne alınarak bölgemizdeki yoğun bakım COVID-19 hastalarının profilinin belirlenmesi amacıyla çalışmamız dizayn edilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastaların demografik, klinik özellikleri ile laboratuvar verilerinin tanınması ve mortalite oranının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onamı (No: 2020/28-12) alınarak çalışmaya başlanmıştır. Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Çalışmamız, İzmir ilinin güney bölgesindeki 3. düzey erişkin yoğun bakım ünitesine sahip, çoğunluğu İzmir'in güney ilçelerine hizmet veren üniversite hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız erişkin yoğun bakımda izlenmiş COVID-19 hastalarıyla ilgili ilk verilerin toplanması amacıyla dizayn edilmiştir. 18/03/2020 – 26/10/2020 tarihleri arasında DEÜ Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde COVID-19 tanısıyla izlenmiş olan ilk 80 erişkin (>18 yaş) hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

### Yoğun bakıma kabul

Erişkin yoğun bakım ünitelerine hasta kabulleri Türkiye Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ne göre yapılmıştır ve şu kriterleri içermektedir;

- Dispne ve solunum distressi:
  - Solunum sayısı  $\geq 30$ /dk
  - $PaO_2/FiO_2 < 300$
  - Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren: 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen
  - $SpO_2 < 90$  veya  $PaO_2 < 70$  mmHg
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı  $< 90$  mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı  $< 65$  mmHg, taşikardi  $> 100$ /dk)
- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyon
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat  $> 2$  mmol/L
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı (4).

Bu kriterlere sahip hastalar değerlendirilerek yoğun bakıma kabul edilmiştir.

### Tanı

PCR pozitifliği veya toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) si COVID ile uyumlu olduğu saptanmış olan hastalar COVID-19 tanısı olarak çalışmaya dâhil edilmiştir (4, 5). Tanı için hastaların hastaneye yattığı günden itibaren yapılan tüm tetkikler dikkate alınmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tanımlamak için hastadan nazal ve faringeal sürüntü veya trakeal sekresyon aspirasyonu şeklinde solunum örnekleri alınmıştır. Solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA tespiti için "COVID-19 RT-qPCR Tespit Kiti" (Bio-speedy, Ankara, Türkiye) kullanılmıştır. Hedef bölge SARS-CoV-2 RNA'ya bağımlı RNA polimerazdı (RbRp) gen parçası. Döngü eşiği (Ct) değeri  $< 40$  olan numuneler pozitif kabul edilmiştir. Ekstraksiyon işlemi, "Viral Nükleik Asit İzolasyon Kiti" (Bio-speedy, Ankara, Türkiye) üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Bilgisayarlı tomografi uyumluluğu ile tanı konulan hastalarda, 64 kanallı çok dedektörlü bir BT tarayıcı (Brilliance, Philips Medical Systems), 120 kVp, 80 mA, dilim kalınlığı 1 mm ve yüksek uzaysal frekans rekonstrüksiyon algoritması (kemik algoritması), orta intravenöz kontrastsız görüntüleme protokolüyle kullanılmıştır. Görüntü analizi, göğüs radyolojisinde 15 yıllık deneyime sahip board sertifikalı bir radyolog tarafından gerçekleştirilmiştir.

### Demografik, klinik ve laboratuvar verileri

Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkları, COVID-19 nedeni ile başlanmış olan ilaç tedavisi ve hangi servisteyken yoğun bakım ihtiyacı geliştiği, yoğun bakıma gelmeden önceki servis verileri göz önüne alınarak retrospektif olarak kayıt edilmiştir. Hastanemizdeki COVID-19 hastalarının izlendiği pandemi servisinden veya acil servisten yoğun bakım servisimize hasta kabulü yapılmıştır.

Hastaların COVID-19 nedeni ile başlanmış olan tedavisi (favipiravir, hidroklorokin, antibiyotik) kayıt edilmiştir. Favipiravir (ilk gün 3200mg, 2-10 gün arası 1200mg/gün), hidroklorokin (ilk gün 800mg, 2-5 gün



arası 400mg/gün) şeklinde Türkiye Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ne göre uygulanmıştır (4).

Yoğun bakıma kabul edilen hastaların ilk bir saat içinde arteriyel kan gazı analizi, ilk 12 saat içinde de biyokimya testleri (glikoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, albümin, yüksek duyarlıklı troponin, laktat dehidrogenaz, ferritin, C-reaktif protein), tam kan sayımı, koagülasyon testleri (D-dimer, fibrinojen, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı) yapılmıştır. Ayrıca elde edilen verilerle hastaların yoğun bakım için bir prognostik belirteç olan akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE) II skoru MDcalc ile hesaplanmıştır (7). Kalsiyum değerleri ise albümine göre düzeltilmiş olarak MDcalc ile hesaplanmıştır (8).

### İstatistik

Analizler SPSS 21.0 ile gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel analizi yapılmış sayısal veriler ortalaması standart sapma (ort±SS), kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile sunulmuştur.

### BULGULAR

18/03/2020 - 26/10/2020 tarihleri arasında DEÜ Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde COVID-19 tanısı kesinleşmiş ilk 80 hasta değerlendirilmiştir ve çalışma yapıldığında tüm hastalar taburcu olmuş veya ölmüştür.

Seksen hastanın yaş ortalaması 72,3±14 yıl olup, 18-49 yaş arası en az görülen yaş aralığını oluşturmuştur. PCR pozitif olarak tanı alan 58 (%72,5), toraks BT ile tanı alan 22 (%27,5) kişidir. Hastaların 15'i (%18,8) acil servisten ve 65'i (%81,2) pandemi servisinde yoğun bakıma kabul edilmiştir. Komorbidite açısından değerlendirildiğinde 80 hastanın 70'inde en az bir komorbidite mevcuttur ve hipertansiyon ve diyabetes mellitus ilk ve ikinci sırayı oluşturmuştur. Hastaların 41'i (%51,3) hidroksiklorokin, 49'u (%61,3) favipiravir ve 45'i (%56,3) antibiyotik kullanmıştır. Hastaların kabulde APACHE II skoru ortalaması 16,5±10,3 dur. Erişkin yoğun bakım ünitelerine hastaların 38'i (%47,5) entübasyon yapılmış halde kabul edilmiştir. Erişkin yoğun bakım ünitesinde hiç entübe olmadan takip edilen hasta sayısı 9 (%11,3)'dur. Demografik, klinik, komorbidite, tedavi veri sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik verileri

Hasta özellikleri		
Yaş (ort±SS) (yıl)		72,3±14,0
	18-49 n (%)	7 (%8,8)
	50-64 n (%)	14 (%17,5)
	65-84 n (%)	41 (%51,3)
	85 ve üzeri n (%)	18 (%22,5)
Cinsiyet		n (%)
	Kadın	25 (%31,3)
	Erkek	55 (%68,8)
Tanı yöntemi		n (%)
	PCR pozitifliği	58 (%72,5)
	BT pozitifliği	22 (%27,5)
Geldiği servis		n (%)
	Acil	15 (%18,8)
	Pandemi	65 (%81,3)
Komorbidite varlığı n (%)		70 (%87,5)
Komorbid hastalık sayısı	1 n (%)	26 (%32,5)
	2 n (%)	20 (%25,0)
	3 n (%)	16 (%20,0)
	4 n (%)	8 (%10,0)
Komorbid hastalıklar		n (%)
	Hipertansiyon	30 (%37,5)
	Diyabetes Mellitus	27 (%33,8)
	KAH	20 (%25,0)
	KOAH	6 (%7,5)
	Kalp Yetmezliği	11 (%13,8)
	DİĞER	32 (%40,0)
Mortalite n (%)		55 (%68,8)
Mortalite süresi (ort±SS) (gün)		11,9±12,2
Yatış süresi (ort±SS) (gün)		12,6±12,8
APACHE II skoru (ort±SS)		16,5±10,3
Yoğun bakıma entübe halde kabul olanlar n (%)		38 (%47,5)
Entübe olmadan takip edilenler n (%)		9 (%11,3)
Tedavi		n (%)
	HİDROKSİKLOROKİN	41 (%51,3)
	FAVİPİRAVİR	49 (%61,3)

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu; BT: Bilgisayarlı Tomografi; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Erişkin yoğun bakım ünitesine kabulde kan gazı değerlendirilmesinde; pO<sub>2</sub> 75,9±52,5 mmHg, pCO<sub>2</sub> 38,3±13,2 mmHg, pH 7,3±0,1 olarak bulunmuştur. Kan sayımı analizinde total lenfosit sayısı 965±907,9/μL, lökosit sayısı 10.386±5.101/μL bulunmuştur. Biyokimya ve koagülasyon tetkikleri değerlendirildiğinde ise glomerüler filtrasyon değeri ortalamasının laboratuvar referans aralığına göre düşük ve diğer parametrelerin de normalden yüksek olduğu saptanmıştır. Elektrolitler değerlendirildiğinde ortalamaların referans aralıkta olduğu bulunmuştur. Laboratuvar veri sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

80 hastanın 55'inde (%68,8) mortalite gelişmiştir. Mortalite oranı en yüksek yaş grubu %88,9 ile 85 yaş ve üzerindeki hasta grubunda olmuştur. Hastalarımızın çoğunluğu erkektir ve bu baskınlık mortalite olanlarda da kendini göstermiştir. Ortalama 11,9±12,2 günde mortalite meydana gelmiştir. Yoğun bakım servisinde ortalama yatış süresi ise 12,6±12,8 gün olarak bulunmuştur.

Hastalar geldiği servis, cinsiyet, yaş ve komorbidite açısından gruplandırılarak analiz edilmiştir. Her grubun mortalite oranı, mortalite ve yatış günü ortalamaları belirlenmiştir (Tablo 3). Hipertansiyon komorbiditesi olanların olmayanlara göre daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu görülmüştür. Ancak komorbidite sayısı birden fazla olan grupla bir komorbiditesi olan grubun oranları benzer bulunmuştur. Geldiği servis açısından değerlendirildiğinde ise acilden gelen hastaların pandemi servisinde gelen hastalara kıyasla mortalite oranı, mortalite ve yatış günü ortalaması daha yüksek saptanmıştır. 65 yaş üzerindeki gruba oranla daha yüksek mortalite oranı, mortalite ve yatış günü olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 2.** Hastaların laboratuvar verileri

Laboratuvar Verileri (birim) (referans aralık)	ort±SS
pH (7,35-7,45)	7,3±0,1
pO <sub>2</sub> (mmHg) (83-108)	75,9±52,5
pCO <sub>2</sub> (mmHg) (35-45)	38,3±13,2
SO <sub>2</sub> (%), (95-98)	89,8±8,2
Na (mmol/L) (136-145)	138,3±8,2
Cl (mmol/L) (98-107)	102,6±8
Ca (mmol/L) (8,8-10,6)	8,9±0,5
K (mmol/L) (3,5-5,1)	4,2±0,7
Hemoglobin (g/dL) (13,5-17,5)	11,8±2
Hematokrit (%) (41-53)	36,6±5,7
Lökosit (10 <sup>3</sup> /μL) (4-10,3)	10,386±5,101
Trombosit (10 <sup>3</sup> /μL) (156-373)	248.222,5±142.400,4
Total lenfosit (10 <sup>3</sup> /μL) (1,3-3,5)	0,965±0,908
Glukoz (mg/dL) (70-100)	170,4±78,6
GFR (ml/dk) (>90)	61,7±29,5
Kreatinin (mg/dl) (0,9-1,3)	1,6±2,1
ALT (U/L) (0-50)	71,7±176,2
LDH (U/L) (125-220)	572 ±372,9
Albümin (g/dL) (3,5-5,2)	3±0,4
Troponin I (ng/mL) (14-42,9)	347,1±1.393,9
CRP (mg/L) (0,2-5)	175,5±109,2
Ferritin(ng/mL) (23,9-336,2)	1.297,3±2.663,6
PTZ (sn) (11,2-14,4)	13,1±3,8
INR (0,8-1,2)	1,1±0,3
APTZ (sn) (26-37,1)	36,9 ±16
D dimer (μg/mL) (0-0,55)	6,9±10,6
Fibrinojen (g/L) (1,8-3,5)	10,9±48,2

GFR: Glomerular Filtrasyon Hızı; ALT: Alanin Amino Transferaz; LDH: Laktat Dehidrogenaz; CRP: C-Reaktif Protein; PTZ: Protrombin Zamanı; INR: Uluslararası Düzeltme Oranı; APTZ: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı.

**Tablo 3.** Alt grupların mortalite oranı, mortalite ve yatış süreleri (gün)

	Mortalite oranı	Mortalite süresi (gün)	Yoğun Bakım yatış süresi (gün)
	n (%)	ort±SS (minimum-maksimum)	ort±SS (minimum -maksimum)
<b>Geldiği Servis</b>			
Pandemi (n=65)	44 (67,7)	11,6±12,8 (1-72)	11,8±12,2 (1-72)
Acil (n=15)	11 (73,3)	12,8±9,2 (1-29)	16,1±14,8 (1-60)
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın (n=25)	17 (68)	9,9±9,1 (1-29)	10,5±8,6 (1-29)
Erkek (n=55)	38 (69,1)	12,7±13,3 (1-72)	13,6±14,2 (1-72)
<b>Yaş</b>			
65 yaş altı (n=21)	8 (38,1)	9,9±8,4 (2-26)	13,9±14,1 (1-60)
65 yaş ve üzeri (n=59)	47 (79,7)	12,2±12,7 (1-72)	12,2±12,4 (1-72)
<b>Hipertansiyon varlığı</b>			
Var (n=50)	37 (70)	13,9±13,4 (1-72)	13,2±12,8 (1-72)
Yok (n=30)	20 (66,7)	8,2±8,6 (1-29)	11,7±13,0 (1-60)
<b>Komorbidite sayısı</b>			
0 (n=10)	4 (40,0)	9,8±4,1 (6-15)	11,3±6,1 (6-23)
1 (n=26)	15 (57,7)	14,4±17,9 (1-72)	13,2±15,8 (1-72)
Birden fazla (n=44)	36 (81,8)	10,9±9,4 (1-36)	12,6±12,2 (1-60)

## TARTIŞMA

Bölgesel verilerimizi elde etmek amacıyla yaptığımız çalışmamız sonucunda; DEÜ Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesindeki COVID-19 hastalarının çoğunluğunun erkek olduğu, yaş ortalamasının 72 olduğu ve hastalarda en sık komorbiditenin hipertansiyon olduğu görülmüştür. Tromboz ve inflamasyon belirteçlerinin referans aralığa göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ortalama yoğun bakım yatış günü 12 bulunmuştur ve mortalite oranı %68 gibi yüksek bir değerdir. Ayrıca 65 yaş üstündeki hastalarda bu yaşın altında olanlara kıyasla mortalite daha fazladır.

Yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarının ölüm oranının yüksek olduğu bilinmektedir (9). Yang ve arkadaşlarının (7) saptadığı %62 mortalite oranı ile Bargiel ve arkadaşlarının (8) bulduğu %67 mortalite oranının bizim çalışmamızda ulaştığımız %68 oranına benzer

olduğu görülmüştür. Daha önceki birçok çalışmada yaşın bir mortalite prediktörü olarak belirlendiği bildirilmiştir (9, 10). Bu bulgumuz diğer çalışmaların bulguları ile uyumludur; yaşlı hastalarda daha yüksek mortalite bulunmuştur. Bölgemizde bulunan iki yaşlı bakımeviden hasta kabulü olması nedeni ile hasta grubumuzun yaş ortalamasının yüksek olduğu düşünülmüştür.

Bir diğer risk faktörü olarak cinsiyet değerlendirildiğinde; erkeklerde hastalığın daha şiddetli seyrettiğini belirten yayınlar yanında kadın ve erkek arasında fark olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (11, 12). Önceden bilindiği üzere kadınlardaki yüksek östrojen seviyesi çeşitli yollarla bağışıklık sistemini güçlendirmektedir (13, 14). Bu da COVID-19'un kadınlarda daha az oranda ciddi seyredeceği düşüncesini doğurmuştur. Çalışmamızda kadın ve erkeklerdeki mortalite oranları benzer saptanmıştır. Bunun

çalışmamızdaki kadın hasta grubunun yaş ortalamasının postmenapozal döneme denk geliyor olması ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ancak bu gözlemimiz sadece fikir vermesi açısından önemlidir, çalışmamızın yapısı ve hasta sayımız göz önüne alındığında daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.

COVID-19 hastalarında en sık görülen komorbiditeleri değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır. En sık olarak hipertansiyon, ikinci sıklıkta diyabetes mellitus olduğu saptanmıştır (15, 16). Çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile uyumludur. Ayrıca hipertansiyonu olanların mortalite oranı, mortalite ve yoğun bakım yatış günü ortalaması olmayanlara göre yüksek saptanmıştır.

Hastaların yoğun bakıma kabul edildiği servise göre analiz yapıldığında acilden gelen hastaların pandemiden gelen hastalardan daha yüksek mortalite oranına, mortalite ve yoğun bakım yatış gününe sahip olduğu görülmüştür. Bu da bize hastanın kabul edildiği servisin de bir risk faktörü olarak göz önünde bulundurulabileceği fikrini vermiştir. Hastalarımızın yoğun bakım yatış günü ortalaması 12 gündür ve COVID-19 kritik hastalığı olanlarda yapılmış önceki çalışmalardakine benzerdir (17, 18). Bu yatış sürelerinin çalışmamızda COVID-19 olmayan hastalardaki karşılaştırılması yapılmamış olduğundan süre olarak yorumlanması mümkün değildir ancak bölgemiz açısından pandemi planlamalarında, ortalama 12 günlük bir yatış süresi çerçevesinde yeterli yoğun bakım yatağı kaynağımızın ne kadar olması gerektiği hesaplamasında yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

COVID-19 olan hastaların laboratuvar verilerinde pandemi başlangıcından beri en dikkat çekenler tromboz ve inflamasyonla ilişkili belirteçlerdeki yükseklik olmuştur. Özellikle lökosit, C reaktif protein, ferritin, troponin, D dimer değerleri yüksek gözlenmiş ve bunlar risk faktörü açısından birçok çalışmanın araştırma konusu olmuştur (6, 11). Çalışmamızın planlanmasında da bu risk faktörleri göz önüne alınmıştır. Hastaların tromboz ve inflamasyon belirteçleri için hesaplanan ortalama değerleri referans aralıktan yüksek bulunmuştur. Tüm sonuçlar COVID-19

un multisistem etkileri olduğuna dair ipuçlarını içermektedir.

Çalışmamızın sonucunda bölgesel olarak yoğun bakım COVID-19 hastalarının sıklıkla gözlenen bulguları ortaya çıkarılmıştır. Yoğun bakım yatış günü ve mortalite oranı belirlenmiştir. Elde edilen veriler, pandemiye neden olan SARS-CoV-2 virüsünün bölgesel farklılıklarının değerlendirilmesi ve virüsün etkilerinin daha iyi anlaşılması açısından önemlidir. Mortalite ve yatış günü gibi yoğun bakım yatağı kaynak yönetimine etki edecek veriler saptanmıştır. Ayrıca daha sonra yapılacak çalışmalarda yön belirleme konusunda yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Ferreira JC, Ho YL, Besen BAMP, Malbuisson LMS, Taniguchi LU, Mendes PV, et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to the ICU in a university hospital in São Paulo, Brazil - study protocol. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e2294. doi: 10.6061/clinics/2020/e2294.
3. Zuccon W, Comassi P, Adriani L, Bergamaschini G, Bertin E, Borromeo R, et al. Intensive care for seriously ill patients affected by novel coronavirus sars - CoV - 2: Experience of the Crema Hospital, Italy. *Am J Emerg Med* 2020; S0735-6757(20)30688-4. doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.005.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi. (Erişim tarihi: 01/02/2021). Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf>
5. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020;30 (9): 4874-82. doi: 10.1007/s00330-020-06827-4.

6. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(5): 1275–80. doi: 10.1007/s00259-020-04735-9.
7. MD+CALC APACHE II skoru (Erişim tarihi: 01/02/2021). Erişim adresi: <https://www.mdcalc.com/apache-ii-score>.
8. MD+CALC Calcium Correction for Hypoalbuminemia. (Erişim tarihi: 01/02/2021). Erişim adresi: <https://www.mdcalc.com/calcium-correction-hypoalbuminemia>.
9. Shi M, Chen L, Yang Y, Zhang J, Xu J, Xu G, et al. Analysis of clinical features and outcomes of 161 patients with severe and critical COVID-19: A multicenter descriptive study. *J Clin Lab Anal*. 2020;34 (9): 1–7. doi: 10.1002/jcla.23415.
10. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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 (5):475–81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
11. Kokoszka-Bargiel I, Cyprys P, Rutkowska K, Madowicz J, Knapik P. Intensive care unit admissions during the first 3 months of the COVID-19 pandemic in Poland: A single-center, cross-sectional study. *Med Sci Monit*. 2020;26: e926974. doi: 10.12659/MSM.926974.
12. Alharthy A, Aletreby W, Faqihi F, Balhamar A, Alaklobi F, Alanezi K, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2021; 11(1):98-104. doi: 10.2991/jegh.k.200928.001.
13. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201 (11): 1430–34. doi: 10.1164/rccm.202003-0736LE.
14. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica*. 2020;54:60. doi: 10.11606/S1518-8787.2020054002481.
15. Kopel J, Perisetti A, Roghani A, Aziz M, Gajendran M, Goyal H. Racial and Gender-Based Differences in COVID-19. *Front Public Health*. 2020;8:418. doi: 10.3389/fpubh.2020.00418.
16. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56 (3): 308–21. doi: 10.1007/s12016-017-8648-x.
17. Mohammad I, Starskaia I, Nagy T, Guo J, Yatkin E, Väänänen K, et al. Estrogen receptor contributes to T cell-mediated autoimmune inflammation by promoting T cell activation and proliferation. *Sci Signal* 2018;11(526):eaap9415. doi: 10.1126/scisignal.aap9415.
18. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21(2): 1470320320926899. doi: 10.1177/1470320320926899.
19. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
20. Ling L, So C, Shum HP, Chan PKS, Lai CKC, Kandamby DH, et al. Critically ill patients with COVID-19 in Hong Kong: a multicentre retrospective observational cohort study. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):119-25.
21. Wendel GPD, Fumeaux T, Guerci P, Heuberger DM, Montomoli J, Roche-Campo F, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report














of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100449. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100449.





# Surveillance of COVID-19 patients at a university hospital in Turkey

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE COVID-19 HASTALARININ SÜRVEYANSI

 Ahmet Naci EMECEN<sup>1</sup>,  Belgin ÜNAL<sup>1</sup>,  Gül ERGÖR<sup>1</sup>,  Serdar BAYRAK<sup>2</sup>,  Ziya KURUÜZÜM<sup>3</sup>,  Sema ALP ÇAVUŞ<sup>3</sup>,  Ayça Arzu SAYINER<sup>4</sup>,  Başak BAYRAM<sup>5</sup>,  Fırat BAYRAKTAR<sup>6</sup>,  Eyüp Sabri UÇAN<sup>7</sup>,  Kemal Can TERTEMİZ<sup>7</sup>,  Can SEVİNÇ<sup>7</sup>,  Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Public Health, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, TURKEY

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, TURKEY

<sup>3</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, TURKEY

<sup>4</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, TURKEY

<sup>5</sup>Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, TURKEY

<sup>6</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, TURKEY

<sup>7</sup>Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, TURKEY

<sup>8</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, TURKEY

## ABSTRACT

**Objective:** Rapid analysis and reporting of basic epidemiologic parameters related to COVID-19 are key for assessing the needs of associated hospital services and the workforce. This study aims to present the workflow and the components of the newly established COVID-19 surveillance system with descriptive statistics of COVID-19 burden in a large university hospital.

**Materials and Methods:** Main components of the structure underlining the surveillance system were data entries, script-based data manipulation, data analysis, visualization and reporting. Data was primarily derived from the hospital information system. To illustrate the output, we included all patients diagnosed with the U07.3 code in Dokuz Eylül University hospital between March 19, 2020 and December 31, 2020. The total count of new SARS-CoV-2 RNA positive cases, daily admissions and hospitalizations were presented.

**Results:** There were 42,669 hospital admissions during the allocated period. Among 39,201 patients who were admitted to the hospital and were given a U07.3 code, 6,470 patients were positive for SARS-CoV-2 RNA. Of the confirmed cases aged  $\geq 18$  years, 977 (16.7%) received inpatient care. The total test positivity ratio was 13.8%. During the months of May, June and July 2020 the total number of SARS-CoV-2 PCR positive cases in the intensive care unit was relatively low.

**Conclusion:** Establishing a new surveillance system in the early phase of the pandemic saved time, allowed for the smarter allocation of resources and reduced overall staff workloads. Communicable diseases surveillance systems in hospitals should be adapted to handle the large volume of data emerging in the COVID-19 pandemic.


## Ahmet Naci EMECEN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Halk Sağlığı AD.

İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE

E-posta: ahmetemecen@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3995-0591>

**Keywords:** epidemiology, surveillance, COVID-19, SARS-CoV-2, data management

### ÖZ

**Amaç:** COVID-19 ile ilgili temel epidemiyolojik verilerin hızlı bir şekilde analiz edilmesi ve raporlanması hastane hizmetlerinin ve sağlık iş gücünün planlanması için önemlidir. Bu çalışmada büyük bir üniversite hastanesinde yeni kurulan COVID-19 sürveyans sisteminin iş akışını ve bileşenlerini tanımlayıcı istatistikler eşliğinde sunmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Sürveyans sisteminin temel bileşenleri veri giriş noktaları, betik temelli veri temizliği, veri analizi, görselleştirme ve raporlamayıdır. Verilerin çoğu hastane bilgi sisteminden elde edildi. Sistemin çıktılarını sunmak için 19 Mart 2020 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında U07.3 kodu girilmiş tüm hastalar çalışmaya alındı. Toplam hasta sayıları, toplam günlük başvuru sayısı ve hastaneye yatış sayıları hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışma süresince pandemi acil servise ve pandemi çocuk acil servise toplam 42.669 başvuru oldu. Hastanemize başvurup U07.3 kodu girilmiş olan 39.201 hastanın 6.470'inde SARS-CoV-2 RNA pozitif saptandı. 18 yaş ve üzeri kesin vakaların 977'sinin (16,7%) hastane yatışı vardı. Test pozitiflik oranı %13,8'di. Mayıs, Haziran ve Temmuz aylarında yoğun bakımda yatan kesin vaka sayısı diğer aylara göre azdı.

**Sonuç:** Erken dönemde kurulan sürveyans sistemi ile zamandan tasarruf edilmiş ve personel üzerindeki iş yükü azaltılmıştır. Hastanelerdeki bulaşıcı hastalıklar sürveyans sistemleri gittikçe artmakta olan sürveyans verisiyle baş edebilecek şekilde düzenlenmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** epidemiyoloji, sürveyans, COVID-19, SARS-CoV-2, veri yönetimi

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was declared a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020 (1). In response to COVID-19; collection, management and timely reporting of the surveillance data have gained of the utmost importance for implementing targeted interventions. Countries have restructured their surveillance networks, and epidemiological data has been routinely used to evaluate policy response. The total count of confirmed cases, deaths, tests and vaccine levels have all been consistently reported publicly in an attempt to gain citizen trust and adherence to public health measures. Country-level data has also been continuously updated on initiative platforms and governmental and institutional dashboards (2–4).

In Turkey, hospitals with sufficient infrastructure were declared as pandemic response hospitals (5). A standardized nationwide case definition of COVID-19 was developed, with U07.3 (COVID-19) ICD-10 (International

Classification of Diseases-10) code being used for the initial entry of the cases; independent from the test results (6). Case recording, tracking and monitoring of classified patients, in addition to their SARS-CoV-2 reverse transcriptase-polymerase chain reaction (SARS-CoV-2 RT-PCR) results, was implemented through the Public Health Management System (HSYS) and Laboratory Information Management System (LBYS). In conjunction with Filiation and Isolation Tracking System (FITAS) and other relevant information systems such as Family Medicine Information System (AHBS), they were all integrated within the national COVID-19 surveillance system.

In the early days of the pandemic, the designated hospitals attempted to rapidly adapt their surveillance systems while following the national health policy and directives simultaneously (7). Hospitals reported the surveillance data for the patients admitted to their units. Clinical conditions of hospitalized patients were updated daily in HSYS and case information forms (a baseline form

that includes demographic, clinical, epidemiological information of a new confirmed case) were reported daily to the provincial health directorate as standard. Additionally, there was a requirement to report real-time changes in hospital burden to the hospital administration, so the planning to meet the surge in patients could be done effectively. For these reasons, implementation of a fast, automated approach for tracking COVID-19 cases in an already overwhelmed hospital became a necessity; and in March 2020, coordinated steps to establishing a new surveillance system were undertaken.

In this study, we aim to present the workflow and components of the newly established COVID-19 surveillance system; and to illustrate the output via an analysis of descriptive characteristics of patients who visited Dokuz Eylul University hospital with the preliminary diagnosis of U07.3.

## **MATERIALS and METHODS**

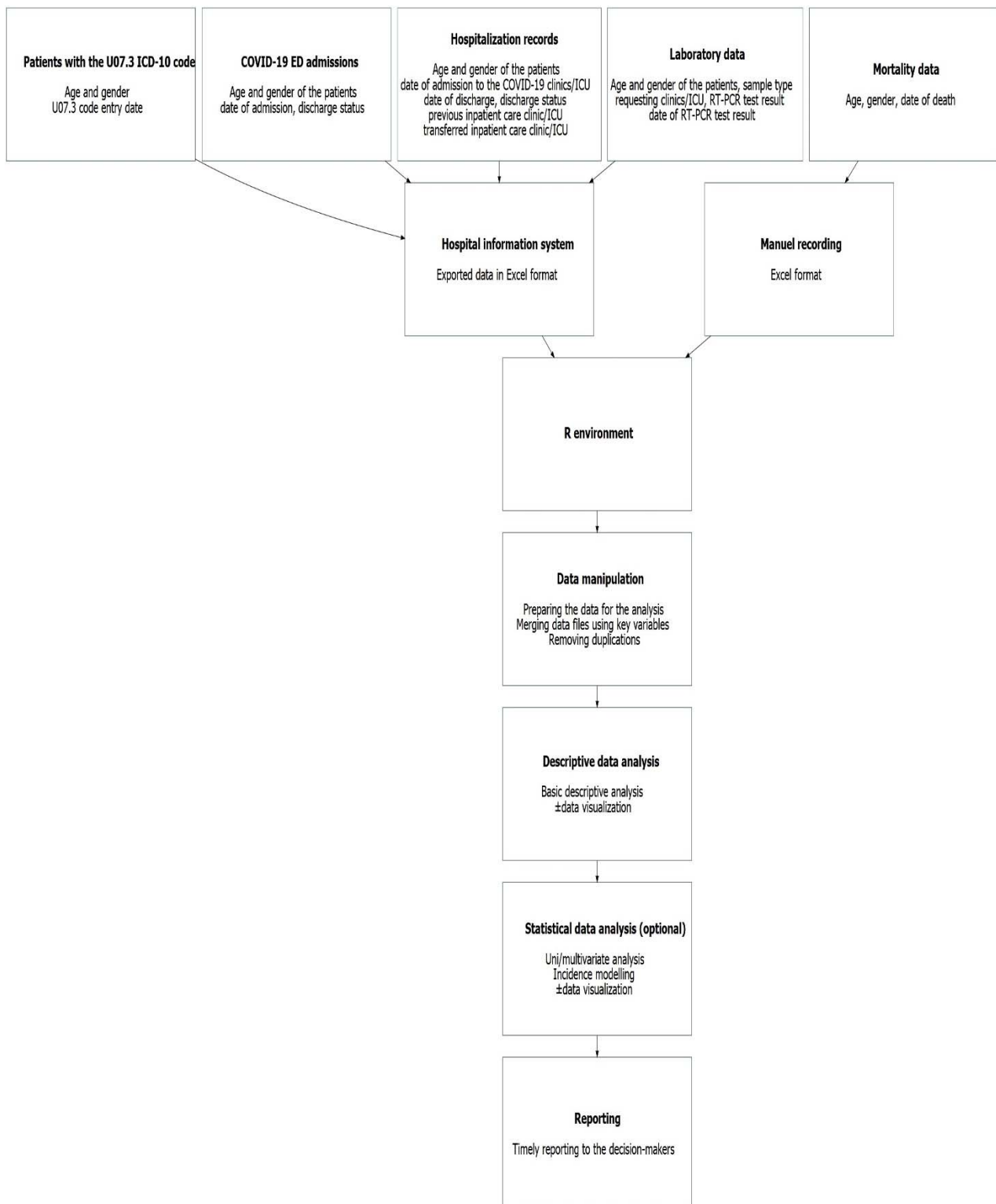
This descriptive study presents the surveillance structure of COVID-19; including patient characteristics in Dokuz Eylul University Hospital, a tertiary care public hospital with approximately 1,100 hospital beds.

### **Components of COVID-19 surveillance**

The main components of a surveillance system include systematic data collection, analysis and interpretation of data to provide rapid reporting of results to those in positions to take action (8). Due to case definition being an integral part of data collection, the initial action to simplify tracking of any new cases in the hospital was the mandatory entry of the U07.3 code, prior to specimen

collection for the SARS-CoV-2 virus. Following this, the indicators of COVID-19 burden on the hospital, in conjunction with data requested daily by the health ministry, were identified by the surveillance team. Age, gender, daily admissions to COVID-19 emergency department (ED), hospitalization to COVID-19 clinic and/or intensive care unit (ICU) for the cases aged  $\geq 18$  years, dates of admission and discharge, SARS-CoV-2 RT-PCR results and daily SARS-CoV-2 RT-PCR test counts were collected from the hospital information system using an electronic data extraction algorithm developed by the surveillance office and hospital information technology department. The number of deaths for confirmed cases was recorded by Hospital Archive and Medical Statistic staff; the only manually recorded data. Prior to September 4, positive SARS-CoV-2 RT-PCR tests also included the positive samples obtained in other laboratories through HSYS. On September 4 2020, we integrated the test results of our laboratory into the system. Following this, the positive test results only covered the patients who gave samples in our hospital.

Data entry points and data processing were presented in Figure 1. After importing files to R (A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>); data manipulation, analysis and visualizations were performed using base syntax. Daily reports of automated outputs were presented using Microsoft Office 2013 (Microsoft Corporation) tools. Statistical data analysis and modelling of surveillance data were optional.



**Figure 1.** Flowchart of COVID-19 surveillance and the data processing

### Surveillance data and statistical analysis

As an illustration, we added all patients diagnosed with U07.3 at Dokuz Eylul University Hospital between March 19 and December 31 2020 in the study. Total U07.3 cases were divided into SARS-CoV-2 RT-PCR positive cases and SARS-CoV-2 RT-PCR negative cases. Total and daily test positivity ratios were calculated. Due to the new normalization period beginning on June 1, following the first wave, the period was divided into two phases. The first phase included the period starting from March 19th to June 1st, while the second phase ran from June 2nd through to December 31st. Unless otherwise stated, descriptive statistics were presented as numbers and percentages (n, %), and mean and standard deviation (mean±sd). Daily ED admissions between the two phases were compared using Student's t-test. A double-sided p-value of less than 0.05 was accepted as significant. Following standard protocols of ethical responsibility, the confidentiality of the surveillance records was assured. Ethics committee approval was received from Dokuz Eylul University Ethics Committee (No: 2020/11-40).

### RESULTS

Among 39,201 patients admitted to the hospital from March 19 to December 31 and given a U07.3 code, 6,470 patients were found to be positive for SARS-CoV-2 RNA. Of the confirmed patients aged ≥18 years, 977 (16.7%) received inpatient care while 204 (3.15%) patients died (Table 1).

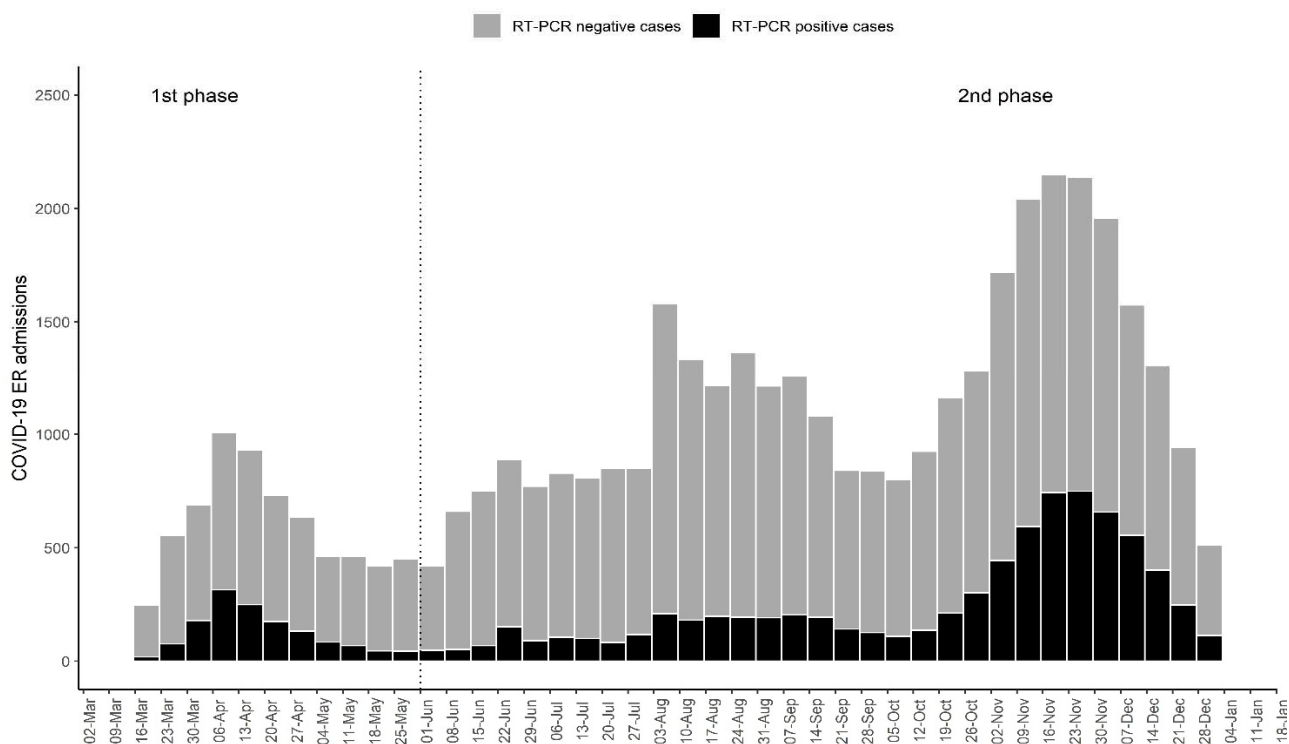
There were 42,669 admissions to the Dokuz Eylul University Hospital general and pediatric COVID-19 ED from March 19 to December 31. The peak period for ED admissions was observed as being between April 6 and April 20 in the first phase and between November 16 and November 30 in the second phase (Figure 2). Daily admissions were 88.4±38.5 and 169.2±69.9 (p<0.001) for the first and second phases, respectively.

**Table 1.** Age, gender, type of care and number of deaths for the SARS-CoV-2 RT-PCR positive cases

		n
<b>Gender, n (%)</b>		6,470
Male	3,202 (49.5%)	
Female	3,268 (50.5%)	
<b>Age, mean±SD</b>	41.5±19.2	6,470
<b>Age group, n (%)</b>		6,470
<18	604 (9.34%)	
18-64	5,019 (77.6%)	
>65	847 (13.1%)	
<b>Type of care*, n (%)</b>		5,866
Outpatient care	4,889 (83.3%)	
Inpatient care	977 (16.7%)	
<b>COVID-19 clinic care*, n (%)</b>		5,866
No	4,955 (84.5%)	
Yes	911 (15.5%)	
<b>ICU care*, n (%)</b>		5,866
No	5,612 (95.7%)	
Yes	254 (4.33%)	
<b>Death</b>		6,470
No	6,266 (96.8%)	
Yes	204 (3.15%)	

\* Type of care, COVID-19 clinic care and ICU care were only available for the cases aged ≥18 years

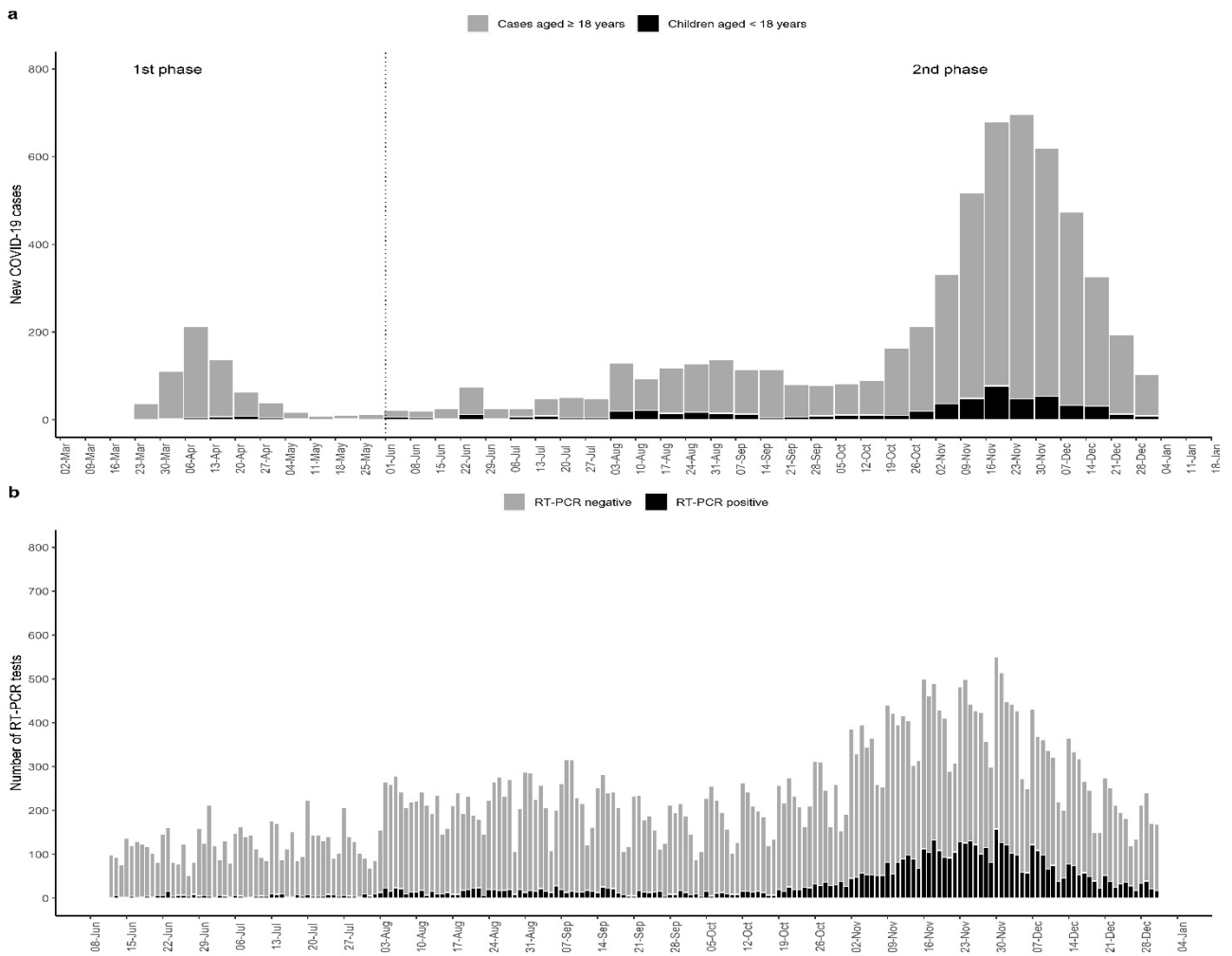




**Figure 2.** Total number of general and pediatric COVID-19 emergency department admissions in each week by SARS-CoV-2 RT-PCR test positivity. The cases with multiple admissions were also illustrated.

As seen in the epidemiological curve for the SARS-CoV-2 RT-PCR positive cases admitted to Dokuz Eylul University Hospital (Figure 3a), the number of cases aged <18 years was very low in the first phase. Figure 3b shows daily SARS-CoV-2 RT-PCR testing counts and test results

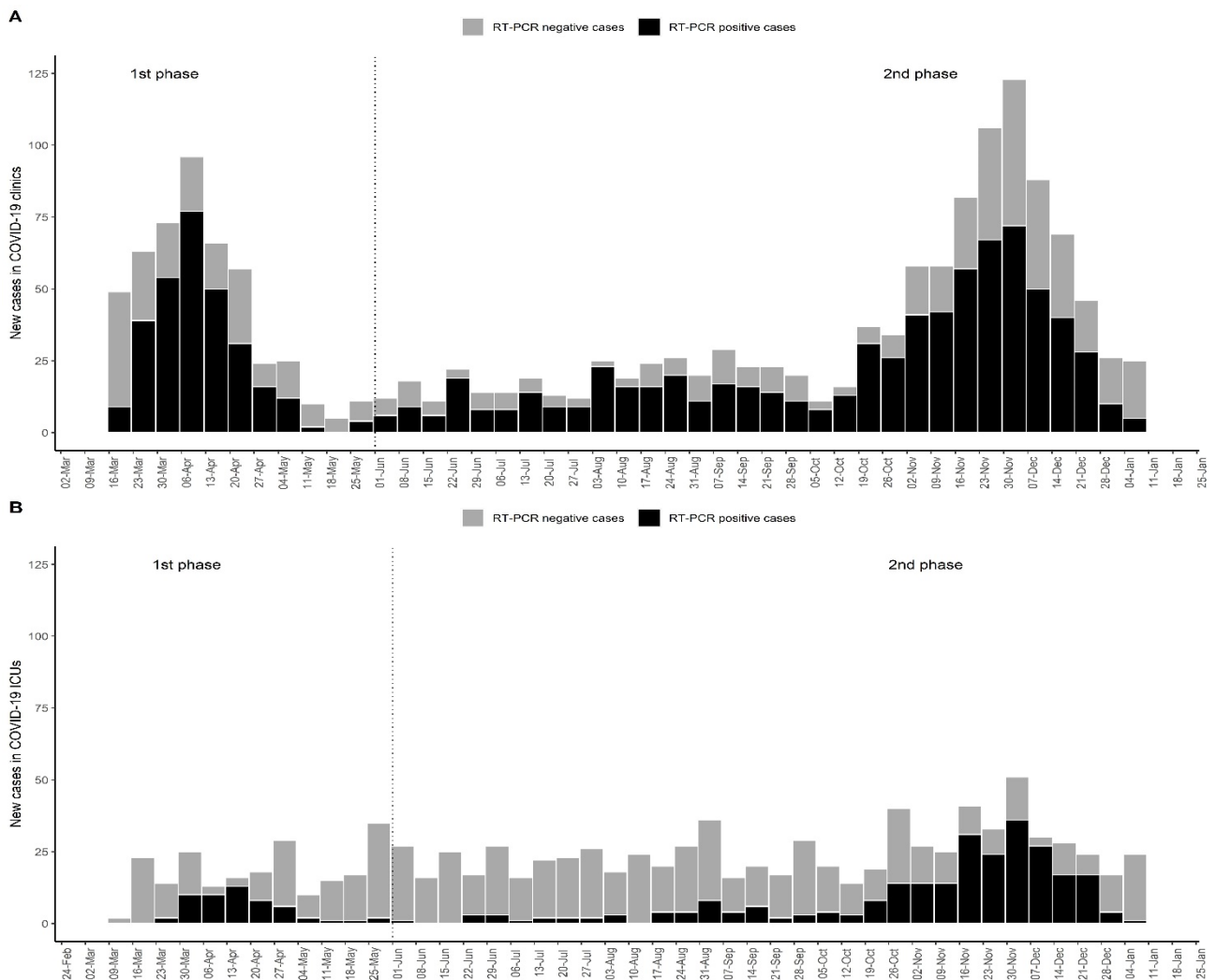
from June 12 to December 31. The total number of SARS-CoV-2 RT-PCR test was 45,139 from 32,879 patients. The total test positivity ratio was 13.8%. The median of daily test positivity was 8.2% (interquartile range: 5.1% - 15.5%), (minimum: 0.7%, maximum: 34%).



**Figure 3.** The 7-day rolling epidemiological curve of two phases for the COVID-19 patients admitted to Dokuz Eylul University (a), daily SARS-CoV-2 RT-PCR testing count and the test positivity from June 12 to December 31 (b)

As seen in Figure 4a, the number of SARS-CoV-2 PCR negative patients in the COVID-19 clinics was high during the second peak. The number of SARS-CoV-2 PCR

positive cases in the ICU was low during May 2020-July 2020 (Figure 4b).



**Figure 4.** The 7-day rolling total number of new patients in COVID-19 clinics (A), the 7-day rolling total number of new patients in COVID-19 intensive care units (B). The cases with multiple hospitalizations were also illustrated.

## DISCUSSION

This study presents the flow of the COVID-19 surveillance in a large university hospital. Surveillance information should be used locally to effectively resolve problems and guide decision-making (9). Planning protocols to meet patient surges in our hospital included the shutting down of elective surgeries and increasing bed capacity in dedicated wards and ICU. Healthcare personnel from other areas were redirected to said dedicated wards in conjunction with other operational arrangements.

Representing the two epidemic peaks of COVID-19 in the year 2020, this study summarizes the surveillance data of a large university hospital. An outbreak in a long-term care facility (LTCF) heavily affected our hospital and increased the deaths in the first phase. LTCFs became hotspots for COVID-19 clusters at the beginning of the pandemic (10). An outbreak originating in a village also caused a peak in new cases between June 22 and 29. With new case numbers soaring countrywide in November, the peak of the second phase was reached toward the end of that month.

COVID-19 testing strategy was flexible and adaptable in our hospital over the study period, depending on the epidemiological situation in our country and COVID-19 affected HCWs in our hospital. Following the control of COVID-19 in Turkey, our hospital was able to begin normal outpatient care and elective surgical procedures in June 2020. Preoperative SARS-CoV-2 RT-PCR screening increased the testing count in June and July 2020; however, the test positivity was relatively low. The preoperative screening of SARS-CoV-2 could explain the proportionally low number of SARS-CoV-2 PCR positive cases in ICU during June and July 2020. Presumably, COVID-19 was not a preliminary diagnosis in these patients. Additionally, SARS-CoV-2 RT-PCR screening at the end of the tourism season, which is required for returning travelers also contributed to the testing count and asymptomatic infections detected in August and September 2020.

SARS-CoV-2 RT-PCR testing for HCWs in accordance with a risk assessment following exposure to SARS-CoV-2 (6) added an active approach to the surveillance. The 7th day PCR testing for moderate and high-risk exposed HCWs has been a standard measure for in-hospital infection control since the beginning of the pandemic. During the second peak, the increased number of COVID-19 HCWs generated an increased number of moderate and high-risk HCW contacts. Besides, the high proportion of positivity in the control SARS-CoV-2 RT-PCR tests that planned for the return to work criteria of the recovered HCWs was also noteworthy in the second phase peak.

The newly established COVID-19 surveillance system provided weekly reports of admission, hospitalization and number of deaths of COVID-19 cases for the hospital. The main challenge was the repetitive analysis of dynamically changing data with the limited number of staff. Extensive data cleaning of refreshed surveillance data and analysis of the basic descriptives was a daily necessity. During the surveillance period, standard data entry was provided by the hospital information system. Hospital information systems, of course, contain databases and facilitates the sharing of dynamic data in any export format. Once surveillance parameters had been

selected, we obtained nearly all of the data in the analyze-ready format. Data cleaning and the analytical process involved was also an issue. As the pandemic is ongoing, the amount of data being collected constantly increases and attempting to analyze such data volumes across multiple, disjointed sources was not sustainable. Inherently, clinicians are accustomed to analyzing data with menu-driven interfaces. Because manually performing this data cleaning process is far too time-consuming and unnecessary in days of limited personnel, syntactic data manipulation and data visualization has become the preferred method.

There is a general preference to present the surveillance outcomes clearly and easily comprehensible. They are usually expressed as simple counts, proportions, rates or ratios. Our primary goal was to see the new number of SARS-CoV-2 patients with histograms. Time-series forecasting and incidence modelling (11) would help us to predict the number of new cases. However, making these predictions requires baseline knowledge of infectious disease modelling and a multidisciplinary approach. Integration of modelling into the surveillance system to predict the future number of cases is an ambition that we would like to consider in the future.

The surveillance system has some limiting factors. Firstly, the data input did not include patients with SARS-CoV-2 RT-PCR negative test results that were epidemiologically, clinically and/or radiologically compatible with COVID-19. Secondly, following September 4, only our lab data was used. Thus, some of the SARS-CoV-2 PCR negative patients in COVID-19 clinics during the second phase may have been misclassified. Finally, the deaths related to COVID-19 during the defined period were only determined via the outcome of their last hospital admission. No final clinical assessment for any underlying diseases and/or evaluation of death certificates for the exact cause of death was undertaken.

In conclusion, by establishing a new surveillance system in the early phase of the pandemic, valuable time was saved and staff workloads were reduced. Communicable diseases surveillance systems in hospitals

should be adapted to handle the (nearly) big data that arose in the COVID-19 pandemic.

### Acknowledgements

We thank F. Sultan Ergun (Dokuz Eylül University Hospital, Archive and Medical Statistic Unit) and Fatih Mahmut Kara (Dokuz Eylül University Hospital, Hospital Information Technology Department) for their tireless efforts on the surveillance process.

### REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-51. [Accessed: 2020 October 9]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)
2. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [Accessed: 2021 April 17]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Worldometers.info [Accessed 2021 April 17]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. Coronavirus Pandemic (COVID-19) – the data - Statistics and Research. Our World in Data. [Accessed: 2021 April 17]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>
5. Koca F. Turkey's Management of Covid-19: Measures and Strategies of Health Policies. *IT*. 2020;22:55–65.
6. Turkish Ministry of Health. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. [Accessed: 2020 October 9]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemioloji-ve-tani.html>
7. World Health Organization. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19: interim guidance, 7 March 2020. 2020 [Accessed 2021 April 17]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331422>
8. World Health Organization. Report of the technical discussions at the twenty-first World Health Assembly on “national and global surveillance of communicable diseases.” [Accessed 2021 April 17]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/143808>
9. World Health Organization. Communicable disease surveillance and response systems: guide to monitoring and evaluating. [Accessed 2021 April 17]. Available from: [https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO\\_CDS\\_EPR\\_LYO\\_2006\\_2.pdf](https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_CDS_EPR_LYO_2006_2.pdf)
10. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2005–11.
11. Kamvar ZN, Cai J, Pulliam JRC, Schumacher J, Jombart T. Epidemic curves made easy using the R package incidence. *F1000Res*. 2019;8:139.

# Radiology examination of increasing importance during the pandemic: Low-dose chest CT; diagnostic efficacy and exposure to ionizing radiation dose compared to standard-dose chest CT in COVID-19 cases

PANDEMİ SIRASINDA ÖNEMİ ARTAN RADYOLOJİ TETKİKİ: DÜŞÜK- DOZ GÖĞÜS BT; COVID-19 OLGULARINDA STANDART- DOZ GÖĞÜS BT' YE KIYASLA TANISAL ETKİNLİK VE MARUZ KALINAN İYONLAŞTIRICI RADYASYON DOZU

 Abdullah TAYLAN<sup>1</sup>,  Banu KÜÇÜK TAYLAN<sup>2</sup>,  Özgür GÜNAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Özel El Mikrocerrahi, Ortopedi ve Travmatoloji Hastanesi (EMOT), Radyoloji Bölümü, İzmir, TÜRKİYE

<sup>3</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Samsun, TÜRKİYE

## ABSTRACT

**Objective:** We aimed to observe the diagnostic efficacy of low-dose chest computed tomography (CT) scans in COVID-19 patients and to compare radiation doses and imaging findings with routinely used standard-dose chest CT.

**Materials and Methods:** This retrospective study included 115 SARS-CoV-2 RT-PCR confirmed cases under 50 years of age who were examined with two different chest CT protocols, low and standard dose. CT findings and effective dose values were evaluated and compared for the two techniques.

**Results:** Radiological findings were found to be consistent with COVID-19 pneumonia in 52 (80%) of 65 cases examined with low-dose CT protocol and in 44 (88%) of 50 cases examined with standard-dose CT protocol. Mean effective dose values were  $0.60 \pm 0.05$  mSv for the low-dose CT protocol and  $4.10 \pm 1.81$  mSv for the standard-dose CT protocol, and a statistically significant difference was found. No statistically significant difference was found between the two groups in the incidence of characteristic COVID-19 lung lesions, which showed a peripheral distribution pattern, defined as round-shaped, multifocal ground-glass opacities and/or patchy consolidations, and less frequently interlobular septal thickening, crazy-paving pattern, and reverse-halo sign. In most cases, involvement of both lungs (69.7%) and more frequent involvement in the lower lobes were found. Only one lobe involvement was detected in 27 (28.1%) of 96 cases.

**Conclusion:** Chest CT is the primary imaging tool for diagnosing COVID-19

## Abdullah TAYLAN

Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Radyoloji AD  
İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE

E-posta: dr.abdullahtaylan@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3053-943X>



pneumonia. An important limitation of CT imaging, particularly for the young population, is exposure to ionizing radiation. Low-dose chest CT is a feasible imaging technique that significantly reduces radiation exposure.

**Keywords:** coronavirus, pneumonia, tomography, viral

### ÖZ

**Amaç:** COVID-19 hastalarında düşük doz tekniğiyle elde olunan göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) taramalarının tanınabilirliğini gözlemlemeyi, radyasyon dozlarını ve görüntüleme bulgularını rutin olarak kullanılan standart doz göğüs BT ile karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya, düşük ve standart doz olmak üzere iki farklı göğüs BT protokolü ile tetkik edilen 50 yaş altındaki 115 SARS-CoV-2 RT-PCR ile doğrulanmış olgu dahil edildi. BT bulguları ve efektif doz değerleri değerlendirildi ve iki teknik için karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Düşük doz BT protokolü ile tetkik edilen 65 olgunun 52'si (% 80) ve standart doz BT protokolü ile tetkik edilen 50 olgunun 44'ünde (% 88) COVID-19 pnömonisi ile uyumlu radyolojik bulgular saptandı. Ortalama efektif doz değerleri, düşük doz BT protokolü için  $0,60 \pm 0,05$  mSv, standart doz BT protokolü için  $4,10 \pm 1,81$  mSv bulunmuş olup istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Periferik dağılım paterni gösteren, yuvarlak şekilli, çok odaklı buzlu cam opasiteleri ve/veya yamasal konsolidasyonlar, daha az sıklıkta görülen interlobüler septal kalınlaşma, Arnavut kaldırımı görünümü, ters- halo işareti olarak tanımlanan karakteristik COVID-19 akciğer lezyonlarının görülme sıklıklarında iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Çoğu olguda her iki akciğer (% 69,7) tutulumu ve alt loblarda daha sık tutulum saptandı. 96 olgunun 27'sinde (% 28,1) yalnızca bir lob tutulumu saptandı.

**Sonuç:** Göğüs BT, COVID-19 pnömonisinin teşhisi için birincil görüntüleme aracıdır. Özellikle genç nüfus için BT görüntülemenin önemli bir sınırlaması iyonlaştırıcı radyasyon maruziyetidir. Düşük doz göğüs BT, radyasyon maruziyetini önemli ölçüde azaltan uygun bir görüntüleme yöntemidir.

**Anahtar Sözcükler:** koronavirüs, pnömoni, tomografi, viral

The novel coronavirus 2019 disease (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was first reported in Wuhan, Hubei Province, China, and has since spread globally (1). On March 11, 2020, the World Health Organization declared the disease a pandemic. By March 25, 2021, the number of confirmed COVID-19 cases had reached 125 million worldwide, and the disease had caused over 2.74 million deaths in more than 215 countries. The main transmission route is respiratory tract infection following the inhalation of droplets or touching contaminated surfaces (2). The most common symptoms are fever, dry cough, fatigue, myalgia, and sore throat. Still, it may also present with other nonspecific symptoms (e.g., headache, diarrhea, loss of appetite) (3). The reference standard for diagnosis is real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) of viral nucleic acid, but this has some limitations:

availability, false negatives, delayed results, shortage of testing kits, etc. More available, rapid, and accurate diagnostic methods are required to timely diagnose, isolate, and treat patients, reducing the viral spread and mortality rates. Chest CT plays an important role in the early diagnosis and evaluation of the disease (4). Although CT indications differ in many countries, chest CT has been one of the most frequently performed examinations in emergency radiology departments since the beginning of the pandemic. An important limitation of chest CT use as a screening method is ionizing radiation exposure, such as other radiologic examinations based on X-ray. Therefore, in clinical indications, for the patients suspected of COVID-19 pneumonia, the use of low-dose CT protocols in emergency radiology departments has come into question. Low-dose chest CT protocols have been used for variable clinical

indications (lung cancer screening, nodule follow-ups, etc.) to date, and the benefits are well known.

This study retrospectively analyzed the initial chest CT images performed with the low- and standard-dose CT protocols of 118 RT-PCR-confirmed COVID-19 patients. We aimed to search and compare the effectiveness of the low-dose and standard-dose chest CT protocols in COVID-19 patients. We also calculated the effective dose (ED) values for each patient to compare the radiation exposure in both techniques.

## MATERIAL and METHODS

### General Information

This single-center, retrospective, observational study was approved by the institutional review board (protocol no: GOKA/2020/6/1). During the pandemic overflow, low-dose chest CT was recommended at triage by the national science board guide (published April 14, 2020) for patients suspected of COVID-19, fever complaint, under 50 years of age, without severe comorbidities, and with negative or unclear chest x-rays. A standard-dose thin-section chest CT was recommended for patients over 50 years old or with severe comorbidities (5). At our institution, serving as a tertiary referral hospital, a standard-dose thin section chest CT protocol had been used routinely at the triage for adult patients until this guide was published. Then, we implemented a low-dose chest CT protocol for patients suspected of COVID-19 under 50 years of age and without severe comorbidity. Viral nucleic acid-confirmed 118 COVID-19 patients enrolled from April 5 to May 25, 2020. The inclusion criteria were: (a) Patients younger than 50-year-old with positive SARS-CoV-2 RT-PCR tests, (b) Patients admitted to the hospital for the first time and who underwent a chest CT examination at triage. The exclusion criteria were: (a) Patients more than 50-year-old, (b) Patients previously diagnosed and treated for COVID-19. The low-dose CT protocol was not applied in obese patients, with a body mass index  $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ , due to artifacts (mostly photon starvation artifacts) and low image quality. Clinical data were recorded including age, gender, clinical symptoms, the time between symptoms' onset and admission to the hospital, and time elapsed for positive RT-PCR results. All RT-PCR tests were performed within 8

hours of the CT examination. In all 118 Viral nucleic acid-confirmed COVID-19 patients, two patients whose images had motion artifacts, and one patient with an incidentally detected lung mass and bilateral multiple lung metastases, were excluded. The remaining 115 patients included 64 men (55.6%) and 51 women (44.4%), ranging in age from 18 to 50 with a median age of  $35 \pm 9.8$  years. Twelve of 115 patients (10.4%) with COVID-19 had underlying diseases, including, hypertension (5 patients, 4.3%) diabetes (4 patients, 3.4%), cardiovascular disease (3 patients, 2.6%).

**Table 1.** Demographic and Clinical Characteristics of 115 RT- PCR proved COVID-19 patients

Characteristic	Value
Age*	35 $\pm$ 9.8 years
Gender	
Male	64 (55.7%)
Female	51 (44.3%)
Comorbidities	12 (10.4%)
Hypertension	5 (4.3%)
Diabetes	4 (3.4%)
Cardiovascular disease	3 (2.6%)
Duration of symptoms*	3 $\pm$ 0.8 days
Clinical symptoms	
Fever	83 (72.1%)
Cough	64 (55.6%)
Myalgia or fatigue	29 (25.2%)
Sore throat	21 (18.2%)
Shortness of breath	18 (15.6%)
Chest pain	14 (12.1%)
Loss of appetite	11 (9.5%)
Headache	8 (6.9%)
Diarrhae	5 (4.3%)

Note: The counting data were presented as count (percentage of total in parentheses), \* data are means  $\pm$  SD

### Computed Tomography Scanning

CT examinations were performed with a 128-slice CT scanner (GE Revolution EVO; GE Medical Systems, Milwaukee, USA) without contrast medium within two hours after hospital admission. CT examinations were

obtained with the patient in the supine position at full inspiration. The scan range was from the lungs' apex to the basis of the lungs, including costophrenic sinuses. Two chest CT protocols were applied.

1) The low-dose scanning protocol, with tube voltage: 100 kVp, tube current: 70 mA, rotation time: 0.4 s, detector coverage: 40 mm, slice thickness: 2.5 mm, pitch: 1.375, and table speed: 55 (mm/rot). The reconstruction kernel was with a thickness and an interval of 2.5 mm.

2) The standard-dose scanning protocol, with tube voltage: 120 kVp, tube current: 70–400 mA automated tube current modulation), rotation time 0.5 s, detector coverage: 40 mm, slice thickness: 1.25 mm, pitch: 1.375, and table speed: 55 (mm/rot). The reconstruction kernel was with a thickness and an interval of 1.25 mm.

In both protocols, iterative reconstruction algorithms (ASiR-V) were used. All images were viewed in both lung (width, 1500 HU; level, - 400 HU) and mediastinal (width, 350 HU; level, 40 HU) settings with a FOV of 450 mm and a matrix size of 512 x 512 pixels. Osirix MD v.8.0.2 (Geneva, Switzerland) DICOM viewer software was used to evaluate the images.

### Image Analysis

Two radiologists with five and eight years of chest radiology experience viewed the images and decided on positive or negative CT findings by consensus. In the national guidelines, the characteristic CT imaging features of COVID-19 pneumonia were described as bilateral, multilobar, predominantly in the lower lobes, peripheral, round ground-glass opacities (GGO). At the later stages of the disease, the dissemination of GGO and consolidation was defined. Additionally, interlobular septal thickening, representing interstitial edema, crazy-paving pattern when with concomitant GGO, and reversed halo sign, as organizing pneumonia pattern may be present. Each patient was evaluated according to the findings defined in the guideline as to the presence of GGO (increased attenuation of the lung parenchyma with preserved vascular markings), consolidation (increased attenuation of the lung parenchyma obscuring vascular-bronchial markings), or both (GGO and consolidation); interlobular septal thickening (linear or reticular opacities representing

thickened interlobular septum); crazy-paving pattern (GGO with interlobular and intralobular septal thickening); and reversed halo sign (GGO, surrounded with complete or incomplete denser consolidation). The presence of at least one of the findings above was accepted as a positive finding for COVID-19 pneumonia. In addition, the shapes of the lesions (round or irregular) were recorded. The lesion characteristics were recorded as positive or negative for the CT-positive patients separately for the two protocols (low- and standard-dose). The two groups were pooled for lesion distribution features. Involved lungs, lobes, and the predominant lesion distribution (peripheral: outer 1/3, central: the rest of the lung parenchyma) were noted. Extrapulmonary findings such as pleural or pericardial effusion and mediastinal lymphadenopathy (lymph nodes measuring more than 1 cm in the short axis diameter) were also recorded.

### Dose Calculation

Dose length product (DLP) values for each patient were recorded. The ED values were calculated by multiplying the DLP by 0.014 mSv/mGy x cm, which is defined as the constant k-value for thoracic imaging (6, 7).

### Statistical Analysis

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) software was used for statistical analysis and comparisons between groups. Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normal distribution of the data.  $\chi^2$  test and Fisher's exact test were used for the evaluation of categorical data. Student's t-test was used for counting data. P values of < 0.05 were defined as statistically significant.

## RESULTS

### Clinical Symptoms

Among the 115 patients, the most frequent clinical symptoms were fever (> 38°C, in 83 patients, 72.1%), cough (in 64 patients, 55.6%), and myalgia or fatigue (in 29 patients, 25.2%). Patient demographics and clinical symptoms are shown in Table 1. The mean time between symptoms' onset and hospital admission was 3 ± 0.8 days and ranged from 1 to 7. In 66 of 115 patients (57.3%), RT-PCR assay results were positive at the first sampling. For

the remaining 49 patients (42.6%), the RT-PCR assay was positive at the second (37 patients, 32.2%) or third sampling (12 patients, 10.4%) after hospitalization.

### CT Manifestations

Ninety-six of 115 patients (83.4%) with positive SARS-CoV-2 RT-PCR assays had findings suggestive of COVID-19 pneumonia, and 19 patients (16.6%) had normal chest CT findings at initial imaging. Sixty-five patients were examined with the low-dose protocol, and 52 of 65 (80%) had positive CT findings, while 44 of 50 patients (88%) who underwent the standard-dose CT had positive findings. Fifteen of 19 (78.9%) CT- negative and RT-PCR-positive patients were within two days of symptoms' onset.

Lesion distribution (shown in Table 2) was as follows: 67 of 96 CT- positive patients (69.7%) had findings in both lungs, and in 29 patients (31.3%), lesions were found in one lung. In 19 patients (19.7%), they were found only in the right lung, and in 10 patients (10.4%), only the left lung was involved. The left lower lobe was most-often affected in 78 patients (81.3%), and the right middle lobe was least affected in 41 patients (42.7%). In 27 patients (28.1%), only one lobe was involved. Predominant lesion distribution was peripheral in 83 of 96 patients (86.4%).

Among all CT positive COVID-19 patients, GGO (Figure 2, 3, 4a) was the most common finding observed in 88 of 96 patients (91.6%), GGO and consolidation (Figure 5b) in 28 patients (38.5%), only consolidation (Figure 1) in 8 patients (8.3%). Most of the lesions were round (in 79 of 96 patients, 81.2%). Other CT findings were as follows: interlobular septal thickening (Figure 2d, 5a, 5c, 5d) in 60

patients (62.5%), crazy-paving pattern (Figure 2d, 5a, 5c, and 5d) in eight patients (8.3%), and reversed halo sign (Figure 4) in two patients (2.1%). For the lesion characteristics and frequencies, there was no significant difference ( $P > 0.05$ ) between the two groups (shown in Table 3). Extrapulmonary findings were observed in three patients, mediastinal lymphadenopathy in two patients (2%) and pleural effusion in one patient (1%).

**Table 2.** Lesion distribution of 96 patients with COVID-19 pneumonia

Distribution	Value
<b>Affected Lung</b>	
Both lungs	67 (69.7%)
One lung	29 (31.3%)
Right lung	19 (19.7%)
Left lung	10 (10.4%)
<b>Affected Lobe</b>	
Right lower lobe	73 (76%)
Right middle lobe	41 (42.7%)
Right upper lobe	46 (47.9%)
Left lower lobe	78 (81.3%)
Left upper lobe	48 (50%)
Single lob involvement	27 (28.1%)
Multilobar involvement ( $\geq 2$ lobes)	69 (71.9%)
<b>Predominant lesion distribution</b>	
Peripheral (outer 1/3)	83 (86.4%)
Central (rest of parenchyma)	13 (13.5%)

Note: The counting data were presented as count (percentage of total in parentheses)

**Table 3.** Dose values and CT characteristics of the lesions in 96 patients with COVID-19 pneumonia for the two CT protocols

	Low-dose protocol (n = 52)	Standard-dose protocol (n = 44)	Total (n = 96)	p
<b>Dose values</b>				
DLP † (mGy x cm)	43.46 ± 4.11	293.4 ± 129.8		<0.001*
ED † (mSv)	0.60 ± 0.05	4.10 ± 1.81		<0.001*
<b>Lesion characteristics</b>				
GGO	47 (90.3%)	41 (93.1%)	88 (91.6%)	0.526**
GGO+Consolidation	15 (28.8%)	13 (29.5%)	28 (29.1%)	0.752**
Pure Consolidation	4 (7.6%)	4 (9%)	8 (8.3%)	1.000**
Interlobular septal thickening	28 (53.8%)	32 (72.7%)	60 (62.5%)	0.057**
Crazy-paving pattern	5 (9.6%)	3 (6.8%)	8(8.3%)	0.723**
Reversed halo sign	2 (3.8%)	0	2 (2%)	0.207**
<b>Lesion Shape</b>				
Round	42 (80.7%)	37 (84%)	79 (82.2%)	0.671**
Irregular	10 (19.2%)	7 (15.9%)	17 (17.7%)	0.771**
<b>Extrapulmonary findings</b>				
Pleural effusion	1 (1.9%)	0	1 (1%)	0.458**
Mediastinal lymphadenopathy	1 (1.9%)	1 (2.2%)	2 (2%)	1.000**

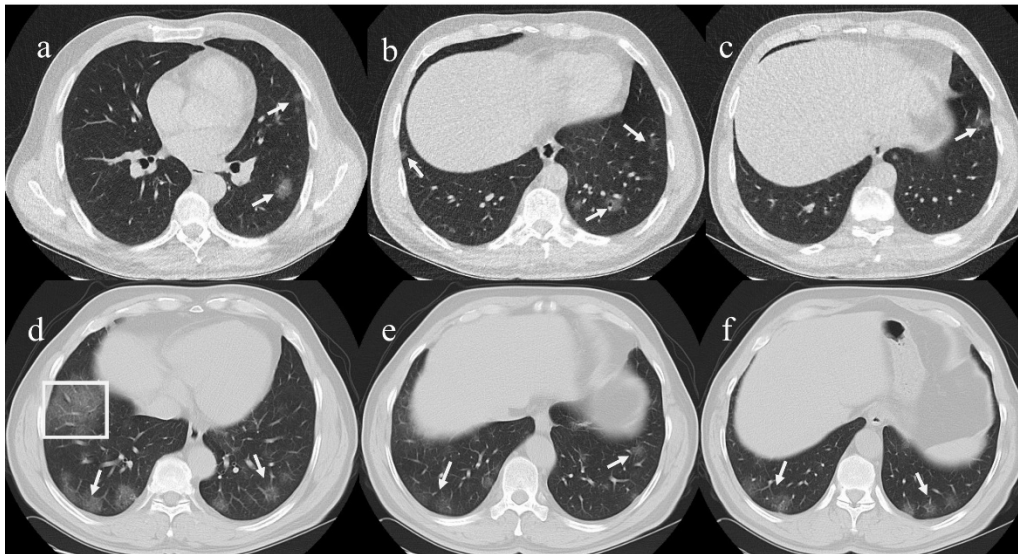
Note: The counting data were presented as count (percentage in parentheses), † data are means ± SD, \*p values were derived from Student's *t*-test. \*\*p values were derived from  $\chi^2$  test and Fisher's exact test.

Abbreviations: DLP: Dose length product, ED: Effective dose, GGO: Ground-glass opacity, n: number of patients

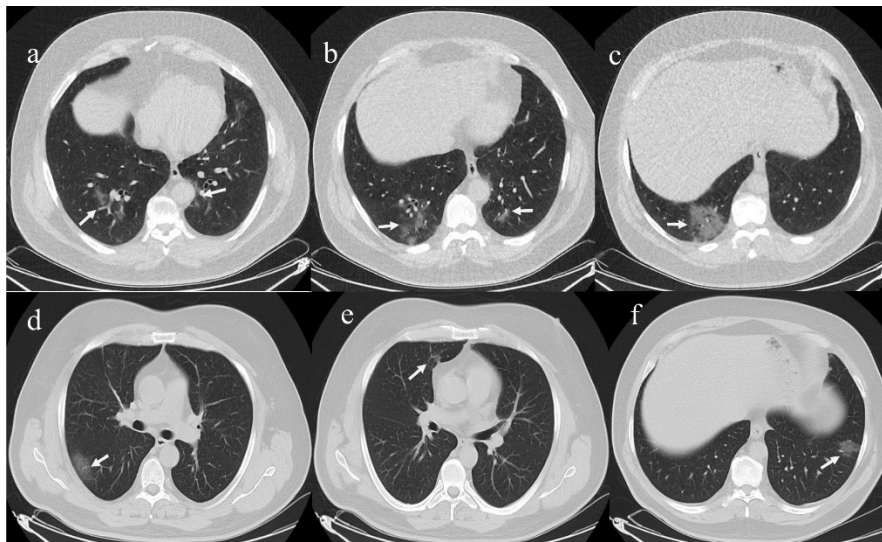


**Figure 1.** Axial CT images of two patients with COVID-19 pneumonia, performed with low- and standard-dose protocols. a, b, c: 24 years old female, performed with the low-dose protocol, peripheral, round consolidations in bilateral lower lobes (arrows). The effective dose value of the CT examination was 0.58 mSv. d, e, f: 26 years old female, performed with the standard-dose protocol, peripheral-subpleural, round, single focal consolidation in the right lower lobe (arrows). The effective dose value of the CT examination was 2.94 mSv.



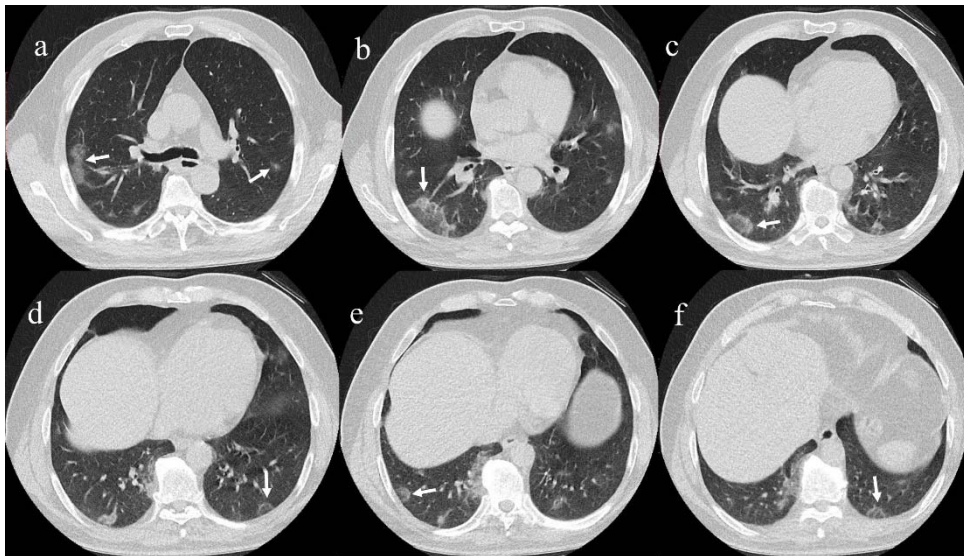


**Figure 2.** Axial CT images of two patients with COVID-19 pneumonia, performed with low- and standard-dose protocols. a, b, c: Images of 49 years old male, performed with the low-dose protocol, peripheral, round, multifocal GGO's in the two lower lobes (arrows). The effective dose value of the CT examination was 0.62 mSv. d, e, f: Images of 42 years old male, performed with the standard-dose protocol. d: GGO, interlobular and intralobular septal thickening, crazy-paving pattern (box). e, f: Round-shaped multifocal GGO's in the two lower lobes (arrows). The effective dose value of the CT examination was 4.70 mSv

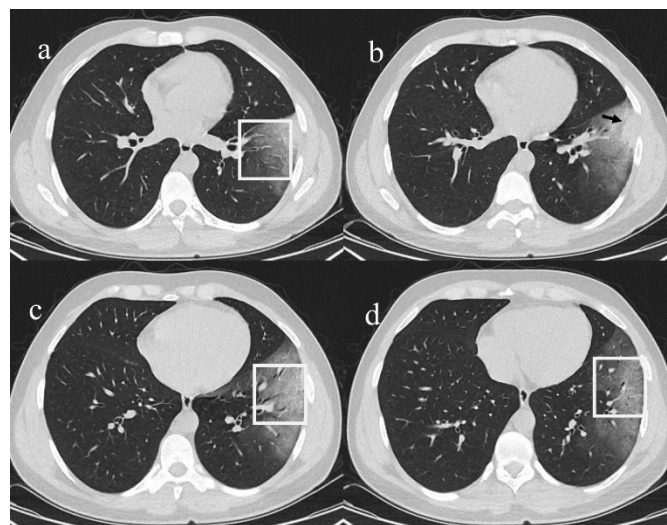


**Figure 3.** Axial CT images of two patients with COVID-19 pneumonia, performed with low- and standard-dose protocols. a, b, c: 42 years old male, performed with the low-dose protocol, bilateral peripheral, round, multifocal GGO's in the two lower lobes (arrows). The effective dose value of the CT examination was 0.57 mSv. d, e, f: 46 years old male, performed with the standard-dose protocol, multifocal round GGO's in the two lower lobes (arrows). The effective dose value of the CT examination was 5.56 mSv.





**Figure 4.** Axial CT images of 50 years old male patient with COVID-19 pneumonia, performed with the low-dose protocol a: Peripheral focal GGO (arrow). b, c, d, e, f: Peripheral GGO's surrounded with a denser consolidation seen (reversed halo sign, arrows). The effective dose of the CT examination was 0.49 mSv.



**Figure 5.** Axial CT images of a 20 years old male patient with COVID-19 pneumonia, performed with the low-dose protocol. Peripheral consolidation (arrow), surrounded by GGO, also interlobular and intralobular septal thickening seen as crazy-paving pattern (box). The effective dose of the CT examination was 0.64 mSv.

#### CT Doses

The mean DLP and ED values of the two groups (Table 3) were as follows: for the low-dose protocol group,

the mean DLP was  $43.46 \pm 4.1$  mGy  $\times$  cm, ranging from 35.51 to 55.56. The standard-dose protocol group was  $293.4 \pm 129.8$  mGy  $\times$  cm, ranging from 104.98 to 560.22. The mean ED value of the low-dose protocol group was  $0.60 \pm 0.05$

mSv, ranging from 0.49 to 0.74. For the standard-dose group, it was  $4.1 \pm 1.81$  mSv, ranging from 1.46 to 8.02. The DLP and ED values were significantly lower in the low-dose protocol group ( $P < 0.001$ ).

## DISCUSSION

Early diagnosis is crucial for the timely isolation and prevention of contamination in highly contagious COVID-19 disease. Accurate management of patient overload during a pandemic is essential in triage and emergency departments. The reference standard for the diagnosis of COVID-19 is still real-time RT-PCR assays; against that, some studies have shown initial chest CT findings in COVID-19 patients to be more sensitive than RT-PCR results (4). Ai et al. reported in their study of 1,014 patients that the positivity rates of chest CT imaging and RT-PCR assays for the diagnosis of COVID-19 were 88% and 59%, respectively (8). In a meta-analysis, including 13 studies and 2,738 COVID-19 patients, the CT's positive rate was reported as 89.7%, ranging from 84.4 to 93.8 (9). However, chest CT is not routinely recommended by most radiology societies and organizations as a screening tool for patients suspected of COVID-19 pneumonia (10, 11).

During pandemic overflow, chest CT was used to accelerate the triage procedure for adults suspected of COVID-19 pneumonia at our institution, based on national guidelines' advice. The results of our study were consistent with the current literature, as the overall positive rate of initial chest CT was 83.4%; for the low-dose protocol, it was 80%, and for the standard-dose protocol, it was 88%. The positive RT-PCR rate at the first sampling was 57.3 (8, 9, 12). In our study, 15 of 19 CT-negative and RT-PCR-positive patients (78.9%) were within two days of symptoms' onset. It is reported that CT findings for COVID-19 depend on the stage of the disease. In a study including 121 patients with positive RT-PCR tests, CT was found negative in 56% of patients scanned within two days of symptoms' onset (13). As a result, COVID-19 cannot be excluded with a normal chest CT, especially in the disease's early stage. In case of clinical suspicion, regardless of whether the CT is positive or negative, isolation and RT-PCR testing are required for a definitive diagnosis (14). As distinct from most other studies, we used two different chest CT protocols as; low-

and standard-dose protocols to evaluate patients younger than 50. There are only a few studies on low-dose chest CT in diagnosing COVID-19 pneumonia in the current literature. Dangis et al. reported in their study, which included 192 patients, that low-dose chest CT demonstrated better sensitivity (86.7%) compared to RT-PCR. They also noted that positive chest CT findings increased pre-test probability of  $> 90\%$  for COVID-19 patients at triage. They reported the mean ED value as  $0.56 \pm 0.25$  mSv (15). Our results were close to that, and we found the mean ED value of the low-dose protocol to be  $0.60 \pm 0.05$  mSv. The CT devices and scanning parameters we had used were different, but we found similar results; the ED values were submillisievert for each patient. Regarding the standard-dose CT, we found the mean ED value to be  $4.10 \pm 1.81$  mSv, consistent with the literature. Ataç et al. reported the ED values of standard-dose chest CT and HRCT (high-resolution computed tomography) scans as 4.0 mSv and 4.1 mSv, respectively; in their study about the radiation doses exposed in the CT scans of different anatomical regions (16).

Regarding the CT manifestations in our study (Table 3), both lungs were involved in most patients (69.7%). The two lower lobes were most affected, and the predominant lesion distribution was peripheral (86.4%). Our study consisted of a young population; single lobe involvement was found in 27 of 96 patients (28.1%). In a study including 150 COVID-19 patients, single lobe involvement was reported to be a more common finding among patients  $< 35$  years old, while lesions in both lungs were more common in patients over age 60 (17). Another study showed single lobe involvement in 30.2% of 63 COVID-19 patients with a mean age of  $44.9 \pm 15.2$  years (18). Unlike the literature, in our study, the left lower lobe was most-often affected. In the current literature, the right lower lobe is reported as the most-affected lobe in COVID-19 pneumonia (9). We assume this finding may be related to the limited number of patients in our study. The frequencies of right lower (73 of 96 patients, 76%) and left lower lobe (78 of 96 patients, 81.3%) were close. In this study, the frequencies of characteristic CT features of COVID-19 pneumonia (Table 3) were in accordance with the literature; ground-glass opacities with or without

consolidation was the most frequent finding observed in 88 patients (91.6%), interlobular septal thickening in 60 patients (62.5%) following (3,14,19). In recent studies, major CT findings of COVID-19 pneumonia were described as multifocal patchy GGO's with or without consolidation and interstitial changes with a peripheral distribution (1, 8, 14). We think the important result was; there was no significant difference in lesion frequencies in the images obtained with the low- and standard-dose protocols. Our study has shown that the characteristic CT findings of COVID-19 pneumonia could be detected with the low-dose protocol as well, preventing the patient's exposure to unnecessarily high doses of ionizing radiation. In radiology practice, exposed radiation dose and image quality should be optimized for each CT examination while answering the clinical question. We found that the effective dose values of chest CTs performed with the low-dose protocol were about six times less than the normal-dose protocol. There was no significant reduction in the performance of detecting COVID-19 lung lesions. In addition, in cases requiring control tomography, the advantage of low-dose CT examination becomes more evident. At this point, we think that, if technically available, the low-dose chest CT protocols should be used more widely and, emergency radiology departments should be aware of this issue.

The most common clinical symptoms in our study (shown in Table 1) were fever (75.3%), cough (63.7%), and myalgia or fatigue (26%). Fever and cough are the most common symptoms of COVID-19 pneumonia, as seen in other common viral pneumonia types (12, 20).

There were several limitations to our study. This retrospective study enrolled a relatively small number of patients. The low-dose and standard-dose CT images were not of the same patient; thus, a more accurate comparison could have been made for each elementary lung lesion for the two protocols. The low-dose protocol was not applied in obese patients. A convenient low-dose CT protocol can be settled for this population by using new iterative reconstruction algorithms.

In conclusion, in this study, we demonstrated that the low-dose chest CT protocol has no significant difference from routinely used standard-dose chest CT protocol for

determining the characteristic findings of COVID-19 associated pneumonia in patients with a body mass index < 30 kg/m<sup>2</sup>. Besides, the effective-dose values were significantly lower in the low-dose protocol. In clinical indications, low-dose chest CT is a feasible imaging method that features relatively high sensitivity while substantially reducing patient exposure to ionizing radiation.

## REFERENCES

1. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* 2020;30,4381–9. doi:10.1007/s00330-020-06801-0.
2. World Health Organization Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. [Access date: March 25, 2021]. Accession address: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology* 2020;295:210–7. doi:10.1148/radiol.2020200274.
4. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol* 2020;126:108961. doi:10.1016/j.ejrad.2020.108961
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid-19 Rehberi Bilim Kurulu Çalışması [Internet]. [Access date: May 12, 2020]. Accession address: [https://www.tjod.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19\\_Rehberi-14.04.2020.pdf](https://www.tjod.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19_Rehberi-14.04.2020.pdf)
6. Symons R, Pourmorteza A, Sandfort V, Ahlman M, Cropper T, Mallek M, et al. Feasibility of Dose-reduced Chest CT with Photon-counting Detectors: Initial Results in Humans. *Radiology*. 2017;285:980–9. doi:10.1148/radiol.2017162587.
7. McCollough C, Cody D, Edyvean S, Geise R, Gould B, Keat N, et al. The measurement, reporting, and management of radiation dose in CT. *Rep AAPM Task Gr* 2008;23:1–28.

8. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40. doi:10.1148/radiol.20200642.
9. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17:701–709. doi:10.1016/j.jacr.2020.03.006
10. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung J, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2:e200152. doi:10.1148/ryct.20200152
11. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne J, Raouf S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020;296:172–80. doi: 10.1148/radiol.202001365.
12. Liu F, Zhang Q, Huang C, Shi C, Wang L, Shi N, et al. CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients. *Theranostics* 2020;10:5613–22. doi:10.7150/thno.45985
13. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad Z, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295:200463. doi:10.1148/radiol.20200463.
14. Wang J, Xu Z, Wang J, Feng R, An Y, Ao W et al. CT characteristics of patients infected with 2019 novel coronavirus: association with clinical type. *Clin Radiol*. 2020;75:408–14. doi:10.1016/j.crad.2020.04.001.
15. Dangis A, Gieraerts C, Bruecker Y De, Janssen L, Valgaeren H, Obbels D et al. Accuracy and reproducibility of low-dose submillisievert chest CT for the diagnosis of COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2:e200196. doi:10.1148/ryct.20200196
16. Ataç GK, Parmaksız A, İnal T, Bulur E, Bulgurlu F, Öncü T, et al. Patient doses from CT examinations in Turkey. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:428–34. doi:10.5152/dir.2015.14306
17. Fan N, Fan W, Li Z, Shi M, Liang Y. Imaging characteristics of initial chest computed tomography and clinical manifestations of patients with COVID-19 pneumonia. *Jpn J Radiol* 2020;38:533–538. doi:10.1007/s11604-020-00973-x
18. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* 2020;30:3306–9. doi:10.1007/s00330-020-06731-x
19. Güneşli S, Atçeken Z, Doğan H, Altınmakas E, Atasoy KÇ Radiological approach to COVID-19 pneumonia with an emphasis on chest CT. *Diagn Interv Radiol*. 2020;26: 323-32. doi:10.5152/dir.2020.20260
20. Franquet T Imaging of Pulmonary Viral Pneumonia. *Radiology*.2011;260:18–39. doi:10.1148/radiol.11092149.





# COVID-19 enfeksiyonunda vertikal geçiş ve neonatal–perinatal yaklaşım: Tek merkez deneyimi

VERTICAL TRANSMISSION AND NEONATAL–PERINATAL PERSPECTIVES OF COVID-19 INFECTION: SINGLE CENTER EXPERIENCE

 Can AKYILDIZ<sup>1</sup>,  Burak DELİLOĞLU<sup>1</sup>,  Müge ÜSTKAYA SUNGUR<sup>1</sup>,  Özgür APPAK<sup>2</sup>,  
 Tuğba ÜÇÜNCÜ EGELİ<sup>1</sup>,  Meryem Merve CENGİZ<sup>1</sup>,  Funda TÜZÜN<sup>1</sup>,  Erkan ÇAĞLIYAN<sup>3</sup>,  
 Erdener ÖZER<sup>4</sup>,  Nurşen BELET<sup>5</sup>,  Ayça Arzu SAYINER<sup>2</sup>,  Nuray DUMAN<sup>1</sup>,  Hasan ÖZKAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

**Amaç:** Perinatal dönemde gebelerde saptanan yeni korona virüs (SARS-CoV-2) ve neden olduğu hastalığın (COVID-19) yenidoğan bebeğe etkileri henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu olgu serisi, ülkemizde pandeminin başlangıcından bugüne dek, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde, COVID-19 ile ilişkili gebeler ve bebeklerindeki klinik deneyimimizi paylaşmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 2020 – Şubat 2021 tarihleri arasında planlı doğum veya spontan başlayan doğum eylemi nedeniyle Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesine başvuran, nazofarengeal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 pozitifliği saptanan, birinde ikiz gebelik olan, toplam 12 gebe ve 13 bebek değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Yenidoğan yoğun bakımda takip edilen bu bebeklerin takipleri boyunca, COVID-19 ile ilişkili bir semptomları gelişmemiş; kord kanı, amniyon sıvısı, anne sütü ve nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral RNA saptanmamıştır. Değerlendirilen plasenta patolojilerinin altısında (%60) maternal vasküler malperfüzyon saptanmıştır.

**Sonuç:** Mevcut klinik sonuçlarımız perinatal COVID-19 enfeksiyonunda asemptomatik veya hafif semptomlu vakalarda vertikal geçişin düşük olasılıklı olduğunu, postnatal dönemde uygun koruyucu ekipman kullanımının ve temas önlemlerinin bebeğe intrapartum ve postpartum bulaş azaltmada oldukça önemli olduğunu desteklemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, neonatal, perinatal, vertikal geçiş

## ABSTRACT

**Objective:** The effects of the prelabor detected maternal novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection and the disease it causes (COVID-19), on the newborn babies are not clear yet. This case series is sharing the clinical experience of the Dokuz Eylül University Hospital with COVID-19 associated pregnant and

## Burak DELİLOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
Neonatoloji Bilim Dalı

İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE

E-posta: burakdeliloglu@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1914-6099>



newborns from the date pandemic set in Turkey to date.

**Materials and Methods:** 13 neonates born to 12 pregnant women who admitted to Dokuz Eylul University Hospital due to labor and detected SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swab sample based on RT-PCR between March 2020 and February 2021 were evaluated.

**Results:** No clinical signs of the COVID-19 were observed in newborns during hospitalization. Samples from cord blood, breast milk, amniotic fluid and nasopharyngeal swabs of neonates resulted negative for SARS-CoV-2. Maternal vascular malperfusion features were detected in 60% (6/10) of examined placental pathology.

**Conclusion:** Current results are compliant with the previously published studies suggesting that COVID-19 infection in the third trimester may not be associated with vertical transmission. It indicates the importance of postnatal contact precautions and protective equipment in reducing intrapartum and postpartum transmission.

**Keywords:** COVID-19, neonatal, perinatal, vertical transmission

Aralık 2019'da Çin'de başlayıp pandemiye neden olan; Türkiye'de ilk kez Mart 2020'de saptanan yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) enfeksiyonu ve neden olduğu hastalık (COVID-19) ile ilgili virolojik, genetik, epidemiyolojik ve klinik bilgiler gün geçtikçe artmaktadır. Pediatrik hasta grubunda klinik olarak daha hafif seyrettiği belirtilse de tüm yaş gruplarında ciddi klinik sonuçlara neden olabilen COVID-19'un özellikle perinatal dönemde gebe, fetüs ve yenidoğan üzerine etkileri hala araştırılmaktadır (1).

Intrauterin dönemde vertikal geçişi destekleyen nadir olgular olmakla birlikte literatürdeki pek çok çalışma vertikal geçişin olmadığı yönünde bilgi sunmaktadır. Bu olguların amniyon sıvısı, kord kanı, anne sütü ve nazofarengal sürüntü örnekleri gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile SARS-CoV-2 RNA varlığı açısından çalışılmış fakat vertikal geçişle ilgili kesin bir yargıya varılamamıştır. Nadir vakalarda kordon kanı ve plasentada viral genomun saptanması ve kordon kanı ve anne sütünde anti-SARS-CoV-2 IgM ve IgG antikorlarının varlığının gösterilmesi vertikal geçiş ihtimalinin de göz ardı edilmemesi yönünde uyarıcıdır (2-4). Anne ve bebeklerin çoğu herhangi bir majör komplikasyon olmaksızın taburcu edilmiş olmasına rağmen, COVID-19 sonucu ağır maternal morbidite ve perinatal ölümler de bildirilmiştir (5). Bu çalışmanın amacı ülkemizde pandeminin başlangıcından günümüze dek, Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Hastanesi'ne doğum eylemi ile

başvurup SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği saptanan anne bebeklerindeki klinik deneyimimizi paylaşmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

DEÜ Hastanesinde Mart 2020- Şubat 2021 tarihleri arasında SARS-CoV-2 RNA varlığı RT-PCR ile pozitif saptanan gebelerden doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılarak tetkik ve tedavi edilen bebeklerin verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu vakalar merkezimizin de katıldığı ulusal çok merkezli "Türkiye'de Toplumsal Kökenli Neonatal COVID-19 Vakalarının ve COVID-19 Gebelerin Bebeklerinin Klinik ve Epidemiyolojik Özelliklerinin Araştırılması" başlıklı prospektif gözlemsel çalışmada yer alan vakalardı (6). Maternal ve neonatal demografik, klinik ve laboratuvar verilerine DEÜ Hastanesinin elektronik ve yazılı hasta dosyalarından ulaşıldı.

Laboratuvar verilerinden bebeğe ait hemogram, C-Reaktif Protein (CRP) ve nazofarengal sürüntü, amniyon sıvısı, kord kanı, anne sütü örneklerinden RT-PCR ile çalışılan SARS-CoV-2 sonuçları ile anneye ait hemogram, CRP ve plasental histopatolojik değerlendirmeleri kaydedildi.

## Moleküler tanı

SARS-CoV-2 RNA tespitinde, "COVID-19 RT-qPCR Tespit Kit" (Bio-speedy, Ankara, Türkiye) kullanıldı. Hedef bölge SARS-CoV-2 RNA bağımlı RNA polimeraz (RbRp) gen fragmanı, internal kontrol insan ribonükleaz P (RNase

P) gen fragmanı idi. "Cycle threshold" (Ct) değeri <40 olan örnekler pozitif olarak değerlendirildi. Nükleik asit ekstraksiyonu için EZ1 Virüs Mini Kit V 2.0 (QIAGEN, Ref No: 955134, Almanya) kullanıldı. Ekstraksiyon işlemi üretici firmanın talimatları doğrultusunda EZ1 Advanced XL (QIAGEN) cihazında yapılmıştır.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz bireysel verilerin detaylı sunumu dışında merkezi eğilim ölçülerinin hesaplanmasında kullanıldı. Skewness ve Kurtosis testleriyle normal dağılıma uygun olan sürekli veriler ortalama ve standart sapma (SS), uygun olmayan sürekli veriler ise ortanca ve çeyrekler açığı (ÇA) ile gösterildi. Kategorik veriler sayılar ve yüzdelikler olarak belirtildi. Analizlerde SPSS v24 IBM paket programı kullanıldı.

### BULGULAR

Mart 2020 – Şubat 2021 tarihleri arasında spontan veya planlanmış doğum nedeniyle DEÜ Hastanesi'ne başvurup, SARS-CoV-2 RNA pozitif olan 14 gebe ve bu gebelikler sonucunda 15 yenidoğan olduğu saptandı. 2 bebek dış merkeze sevk edilmesi nedeniyle değerlendirmeye alınmadı. Sonuç olarak toplam 12 gebe ve 13 yenidoğan bebeğin bilgileri bu vaka serisinde sunulmuştur.

Nazofarengal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif saptanan toplam 12 gebenin yaş ortalaması 29±5 yıldır. Bir gebede obezite ve bir gebede hipotiroidi olmak üzere iki gebede (%16,6) morbidite saptandı. Çoğul gebelik oranı %8,3 (n:1), sezaryen doğum oranı %91,6 (n:11) idi. Sezaryen doğum gerçekleştiren gebelerin 5'inde (%45) endikasyon olarak mükerrer sezaryen olduğu saptandı. İki gebede (%16,6) fetal distres bulguları saptanması nedeniyle doğum sezaryen gerçekleştirilmiştir. Gebelerin 5'inde (%42) COVID-19 ilişkili semptomlar saptandı. En sık saptanan semptomlar nefes darlığı (%40), öksürük (%20), ateş (%20) ve anozmiydi (%20). Gebelerin maksimum serum C-Reaktif Protein (CRP) değerlerinin ortancası 15,2 (5,2-15,2) mg/L saptandı. Gebelerin lenfosit sayılarının ortancası 1150/mm<sup>3</sup> (775-1800), trombosit sayılarının ortancası 177x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (131-300) idi. 7 gebede (%58) lenfopeni, 5 gebede (%41) trombositopeni saptandı. 10 gebenin (%83) plasenta patolojisi incelenmiş olup; 6

plasentada (%60) maternal vasküler malperfüzyon (MVM) bulguları ve 1 plasenta (%10) kronik villitis bulguları olduğu görüldü. 3 plasentanın histopatolojik incelemesinde anormallik saptanmadı. Gebelerin klinik izleminde COVID-19 nedeni ile antiviral tedavi, sistemik kortikosteroid tedavi, ek solunum destek tedavisi ve yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimi olmadığı görüldü. Gebelerin hepsine doğum sonrası enoksaparin tedavisi uygulanmış olduğu görüldü. Değerlendirilen olgularda maternal mortalite izlenmedi. Maternal demografik, klinik ve laboratuvar veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Vaka serimizdeki toplam 13 bebeğin ortalama gestasyon yaşı 38+2/7±1+1/7 hafta, doğum ağırlığı ortalaması 3283±428 gram olarak saptandı. Bebeklerin Apgar skoru ortanca değerleri 1. dakika 9 (9-10), 5. dakika 10 (9-10) olarak saptandı.

12 bebeğin (%92) doğum sonrası klinik izlemlerinin uygun izolasyon koşullarında birinci düzey yenidoğan yoğun bakımda, antenatal kritik konjenital kalp hastalığı tanımlı bir bebeğin doğum sonrası izlemine uygun izolasyon koşullarında üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirildiği görüldü.

11 (%84) bebekte çalışılmış olan hemogram sonuçlarında ortalama beyaz küre sayısı 13.663±4.012/mm<sup>3</sup>, lenfosit sayısı 3.790±1.253/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 219.072±81.878 /mm<sup>3</sup> saptandı. Bebeklerin hepsinde yatış sırasında serum CRP değeri görülmüş olup ortanca değeri 0,3 (0,2-0,3) mg/L olarak saptandı. Bebeklerden, ilki postnatal 12-36 saat arasında olmak üzere 24 saat arayla iki kez alınan nazofarengal sürüntü örneğinde SARS-CoV-2 RNA açısından RT-PCR çalışıldı ve tamamı negatif olarak sonuçlandı. 9 bebeğin (%69) kord kanından, 6 bebeğin (%46) amniyon sıvısından ve 5 bebeğin (%38) anne sütünden RT-PCR ile SARS-CoV-2 çalışılmış olduğu ve tüm örneklerin negatif olarak sonuçlandığı görüldü.

Yatışları süresince 11 bebeğin (%85) sağlanmış anne sütü ile beslendiği, 2 bebeğin (%15) ise formül mama ile beslendiği gözlemlendi. Bebeklerin doğum sonrası klinik izlemlerinde COVID-19 ilişkili semptom gözlenmedi. Taburcu edilen 12 bebeğin (%92) ortanca yatış süresi 42 (37-51) saat saptandı. Kritik konjenital kalp hastalığı nedeniyle 3. düzey yenidoğan yoğun bakıma yatırılan hastanın kalp

yetmezliği ve sepsis nedeniyle postnatal 17. gününde eksitus olduğu görüldü. Neonatal veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Maternal ve Neonatal Demografik ve Klinik Özellikler

OLGUNO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Maternal yaş, yıl	36	24	24	23	28	33	38	30	26	26	31	27	26
Gestasyonel yaş, hafta	39	37	37	40	37	38	38	38	39	38	40	40	37
Doğum ağırlığı, gram	3.365	2.600	2.995	4.225	2.620	3.600	3.600	3.217	3.115	3.490	3.111	3.348	3.400
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Kız	Erkek	Erkek	Kız	Erkek	Erkek	Kız	Kız	Erkek
Doğum şekli	C/S	C/S	C/S	C/S	NSVD	C/S	C/S	C/S	C/S	C/S	C/S	C/S	C/S
Apgar 1.dk	9	9	9	8	9	9	8	8	5	9	9	10	9
Apgar 5.dk	10	10	10	9	10	10	9	9	8	10	10	10	10
Maternal Komorbidite	Obezite	-	-	-	Hipertroidi	-	-	-	-	-	-	-	-
Maternal Semptom	-	-	-	-	Öksürük Nefes darlığı	-	Anosmi	Ateş	Nefes Darlığı	-	-	-	Öksürük
Gebelik Komplikasyonu	-	-	-	-	-	-	-	-	Fetal distress	-	Fetal distress	-	-
Maternal Laboratuvar Testleri													
Beyaz Küre Sayısı (/mm <sup>3</sup> )	5.600	3.000	3.000	8.400	10.600	10.800	9.400	5.200	16.700	11.100	9.300	19.200	4.200
Nötrofil Sayısı (/mm <sup>3</sup> )	4.100	2.100	2.100	6.100	6.900	5.400	4.200	3.600	10.700	6.500	6.600	10.700	2.800
Lenfosit Sayısı (/mm <sup>3</sup> )	700	700	700	1.200	2.700	1.800	1.100	1.100	500	3.300	1.800	1.500	1.000
Trombosit Sayısıx10 <sup>9</sup> (/mm <sup>3</sup> )	137	97	97	313	108	280	123	155	230	369	200	307	144
CRP (mg/L)	42	46	46	67	10,6	18,8	3	159	133	3,5	6,8	4,7	11,6
Plasenta Patolojisi	Kronik villitis	MVM	MVM	MVM	-	MVM	MVM	MVM	Normal	-	MVM	Normal	Normal
Neonatal Laboratuvar Testleri													
Beyaz Küre Sayısı (/mm <sup>3</sup> )	-	11.800	9.700	15.600	-	15.100	13.200	9.700	16.100	12.300	23.700	12.700	10.400
Nötrofil Sayısı (/mm <sup>3</sup> )	-	7.100	5.800	7.000	-	8.700	7.900	5.500	9.100	5.900	19.000	8.500	4.900
Lenfosit Sayısı (/mm <sup>3</sup> )	-	3.000	2.800	6.700	-	4.200	3.800	3.000	4.500	4.400	2.400	2.500	4.400
Trombosit Sayısı x10 <sup>9</sup> (/mm <sup>3</sup> )	-	190	259	244	-	294	267	280	277	227	218	246	164
CRP (mg/L)	0,3	0,9	0,9	0,2	1,1	0,2	0,3	0,3	0,5	0,3	0,2	0,3	0,2
Neonatal klinik izlem süresi, saat	48	51	51	42	40	25	42	5X	57	31	52	41	36

C/S: Sezeryan doğum, NSVD: Normal spontan vajinal doğum, CRP: C-Reaktif protein, MVM: Maternal vasküler malperfüzyon

## TARTIŞMA

Perinatal dönemde COVID-19 ile ilgili güncel bilgiler çoğunlukla tek merkez vaka serileri ve dâhil edildikleri meta analizlerden oluşmaktadır. Hastanemizde doğan ve takibi yapılan SARS CoV-2 RT-PCR pozitif anneden doğan 13 bebeğin temel klinik ve laboratuvar özelliklerinin yanı sıra kliniğimizin genel yaklaşımı paylaşılmalı istenmiştir. Küçük bir seri olmakla birlikte nazofarengeal sürüntü dışında kord kanı, amniyon sıvısı ve anne sütünü de içeren farklı çeşitlilikte biyolojik örneklerde viral genom çalışılması, plasentaların histopatolojik incelenmesiyle literatüre perinatal dönem COVID-19 ile ilgili katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

COVID-19'un gebelik üzerine etkilerinin araştırıldığı prospektif çalışmalarda ve geniş vaka serilerinde gebelerin çoğunluğunun asemptomatik veya hafif şiddette semptomatik olduğu gösterilmiştir (7). Semptomatik seyreden gebelerde ateş yüksekliği ve öksürük en sık klinik bulgular olarak bildirilmiştir (5). Sunduğumuz vaka serisindeki gebelerin literatüre benzer şekilde çoğunluğunun asemptomatik olduğu, semptomatik olanların da sık görülen bulgularının diğer serilerle uyumlu olduğu saptanmıştır.

COVID-19'lu gebelerde plasenta COVID-19'dan etkilenebilmektedir. Dikey geçiş olasılığı düşük görünmekle birlikte plasenta enfeksiyonunun fetüsü potansiyel olarak etkileyebileceğine işaret edilmiştir (8). Gebede saptanan SARS-CoV-2'nin vertikal geçişi henüz kesinlik kazanmasa da viral patojenin plasenta üzerine etkileri araştırılmaya devam etmektedir. COVID-19 teşhisi konulan ama bebeğinde klinik veya laboratuvar bir bulgu saptanmayan bir gebenin plasentasında kronik villitis bulguları saptanmış ve virüsün neden olduğu inflamasyona bağlı olduğu düşünülmüştür (9). Plasenta incelemesi yapılan olgularımız arasında çoğunlukla saptadığımız maternal vasküler malperfüzyon (MVM) bulguları dikkat çekicidir. Plasentada MVM bulgularının saptanması özellikle gebelerde eşlik eden morbiditeler olarak hipertansiyon ve preeklampsi ile ilişkilidir. Ancak bizim serimizde olduğu gibi SARS-CoV-2 enfekte annelerde bu komorbiditelerin nadir görülmesi MVM bulgusunun COVID-19 hastalığına spesifik olabileceğini düşündürmektedir (10).

COVID-19 enfeksiyonu olan gebelerde preeklampsi, gestasyonel diyabet, erken membran rüptürü, fetal distres, mekonyum boyalı amniyon sıvısı, neonatal asfiksi, spontan düşük ve preterm doğum riskinde anlamlı bir artış olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi preterm doğum ve yenidoğan yoğun bakım yatış gereksinimi riskinde artışı gösteren sistemik derlemeler de vardır (11, 12). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İspanya'da yapılmış çok merkezli geniş vaka sayılı iki çalışmada COVID-19 pozitif olan gebelerde gebelik ilişkili komplikasyonlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır, ancak semptomatik COVID-19 pozitif gebelerde preterm doğum oranı ve intrapartum fetal distres sıklığında artış gözlenmiştir (7, 13). Ağır-kritik hastalığı olan gebelerde gebelik ilişkili hipertansiyon, C/S ile doğum ve preterm doğum riskinde artış saptanmıştır (13). Ancak bazı çalışmalarda hastaların test yapılmadan sadece klinik bulgular ile COVID-19 tanısı alması, hastaların çoğunun asemptomatik olması ve COVID-19 pozitif hastaların klinik ciddiyetinin tanımlanmamış olması sonuçların değerlendirilmesinde kısıtlılık yaratmaktadır. Serimizdeki bir semptomatik ve bir asemptomatik olmak üzere toplam iki gebede (%16) intrapartum fetal distres bulguları gelişmiş olması dikkat çekicidir, ancak neonatal komplikasyona neden olmadığı gözlenmiştir. Değerlendirmeye alınan 12 gebedeki düşük maternal morbidite ve hafif semptomatik klinik nedeniyle gebelikle ilişkili majör komplikasyon veya preterm doğum görülmediği düşünülmüştür.

Pandeminin başlangıç dönemindeki görüşlerin aksine, neonatal enfeksiyon oranının vajinal doğum ile artmadığı görülmüştür (14, 15). Vaka serimizde bir bebek dışında doğumların sezaryenle yapılmasında annelerin mükerrer sezaryen olmaları veya fetal distres gibi eşlik eden ek faktörler rol oynamaktadır. Hastanemiz perinatal COVID-19 yönetiminde bebekler doğar doğmaz gecikmiş kordon klemplenmesi yapılmadan plasentadan ayrılıp steril örtülere sarılarak annenin vücut sıvılarından en kısa sürede uzaklaştırıldı. Operasyon odasından ayrı olarak yan odada hazırlanan radyant ısıtıcı altında Neonatal Resüsitasyon Programı (NRP) başlangıç basamakları uygulanan bebekler COVID-19 için ayrılan özel kuvözlerle yoğun bakım ünitesine hastane içi transfer edildi. Sağlık

personelinin virüse maruziyetini minimuma indirmek için gerekli kişisel koruma ekipmanları kullanıldı.

SARS CoV-2 virüsünün anneden bebeğe aktarılmasının 3 temel potansiyel mekanizması tanımlanmıştır:

- i. transplasental hematogen yayılma veya amniyon sıvısındaki viral partiküller yoluyla intrauterin bulaşma,
- ii. annenin enfeksiyonlu sekresyonlarına veya dışkısına maruz kaldıktan sonra intrapartum bulaşma,
- iii. enfekte anne, aile üyesi veya sağlık çalışanı vasıtasıyla doğum sonrası bulaşma (16).

SARS-CoV-2'nin vertikal geçişinin nadir (>% 1) oluşunun altında yatan sebepler olarak viremi görülmeysi ve asetilkolinesteraz 2 (ACE-2) / transmembran serin proteaz 2 ekspresyonunun örtüşmemesi düşünülmektedir (17). Annenin doğumdan 14 günden daha uzun süre önce pozitif saptanması durumunda bebekte enfeksiyon olasılığı daha da düşüktür (18). SARS-CoV-2 virüsünün anneden bebeğe vertikal geçişini araştırmak için kord kanı, amniyon sıvısı ve anne sütü örneklerinden birçok çalışmada viral RNA tayini yapılmış fakat kesin bir yargıya varılamamıştır. Dokuz olgunun değerlendirildiği bir seride COVID-19'lu gebelerin altısında amniyon sıvı örneği, anne sütü, umbilikal kord ve bebeklerden nazofarengeal örnek çalışılmış ve negatif saptanmıştır (11). Buna karşın birkaç olgu raporunda COVID-19'lu semptomatik anneden doğan ve uygun şartlarda izole edilen bebeklerde de postnatal 6. saatte SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif saptanmıştır (19, 20). COVID-19'lu anneden uygun şartlarda izole edilmesine rağmen, SARS-CoV-2 saptanan bu bebeklerde olası geçişin nedeni annelerdeki şiddetli hastalık ve viral yük olabileceği düşünülmüştür. Bu serideki olgularda semptomatik olan 5 gebedeki hastalığın şiddeti yoğun bakım gerektirmeyecek düzeyde ve hafif olduğu için vertikal geçişe dair bir bulgu saptanmamış ve tüm örnekler negatif saptanmış olabilir.

COVID-19 şüphesi olan veya doğrulanmış annelerden doğan tüm yenidoğanlar için doğumdan 24 ve 48 saat sonra (veya 24 – 48 saatinde tek örnek) nazofarengeal, orofarengeal veya nazal sürüntü kullanarak SARS-CoV-RNA için RT-PCR ile test yapılması

önerilmektedir. Çalışmamızda güncel kılavuzların önerilerine uygun zamanlarda ikişer örnek alınmıştır (18, 21). Literatürde bazı vaka serilerinde amniyon sıvısı ve kord kanında PCR pozitifliği saptanmadan postnatal 16 – 48 saatinde alınan nazofarengeal sürüntü örneklerinde pozitiflik saptandığı bildirilmiştir. Amniyon sıvısı ve kord kanında saptanmayıp izlemde nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV-2 saptanması etkenin vertikal geçişten ziyade postnatal sağlık çalışanı, bakım veren veya hastane ortamından kaynaklı olarak bulaştığını düşündürmektedir (22). İtalya'da yapılan 5 COVID-19'lu anne ve SARS-CoV-2 pozitifliği saptanan bebeklerin anne ile aynı odada kaldığı belirtilmiştir (23). Bu durum yalnızca doğum sürecinde değil postnatal süreçte de uygun bir izolasyon gerekliliğini göstermektedir.

Antikor testlerinin sonuçlarının yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları nedeniyle bu hastalara klinik yaklaşımımızda biyolojik örneklerden gönderilen IgM ve IgG antikorları yer almamaktadır. Serimizdeki olgularda COVID-19 antikorları analiz edilmemiştir. Penisilvanya'da doğum için başvuran 1.714 gebede yapılan ve 83'ünün COVID-19 tanısı aldığı bir çalışmada, COVID-19'lu gebelerin 82'sinde PCR pozitifliği, 78'inde IgG pozitifliği, 48'inde IgM pozitifliği saptanmıştır. Seropozitif olanların %87'sinin bebeğinde IgG pozitif fakat IgM negatif iken, seronegatif olan gebelerin bebeklerinin tamamının seronegatif olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular IgG'nin plasental perfüzyonla geçtiğini dolayısıyla neonatal IgG'nin tanıda güvenilir olmadığını ve bebeklerde IgM saptanmadığı için vertikal geçişin olmadığını destekler niteliktedir (24).

SARS-CoV-2'nin enfekte olmuş bir anneden yenidoğana anne sütü yoluyla bulaşabileceğini gösteren geçerli bir kanıt yoktur. Çalışmalarda neonatal enfeksiyonun emzirme ile artmadığı görülmüştür (14, 15). Tam tersine anne sütünün, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyucu antikorlar sağlayarak faydalı olabileceği düşünülmektedir. Yenidoğanların, enfekte olmuş bir anne veya başka bir bakıcıdan yatay geçiş yoluyla enfeksiyon kapma olasılığı daha yüksektir. Güncel kılavuz önerilerine göre enfekte bir anne ameliyat maskesi takmalı, emzirmeden önce ellerini ve göğüslerini sabun ve suyla yıkamalı ve bebeği emzirmelidir. Alternatif olarak, bebeğe



sağlıklı bir refakatçi tarafından sağlanmış anne sütü verilebilir. Beslenmeler arasında, bebeğin beşiği (veya kuvöz) enfekte olmuş bir anne yatağından yaklaşık 2 metre uzağa, tercihen fiziksel bir bariyerin arkasına yerleştirilmelidir. Gerek Türk Neonatoloji Derneği, gerekse DSÖ ve AAP dâhil uluslararası kılavuzlar pandemi sırasında emzirmenin sürdürülmesini desteklemektedir (18, 21, 25). Kliniğimizde de pandemi süresince bebeklerin aileleri bilgilendirilip anne sütüyle beslenmesine ilişkin onay alındı. Hastanemiz koşulları nedeniyle anneler pandemi servisinde izlendiğinden annelerin hastanede yatışı süresince bebekler sağlanmış anne sütüyle beslenmiştir. Ancak taburculukla birlikte anneye temas ve anne sütüyle beslenme konusunda Sağlık Bakanlığı ve Türk Neonatoloji Derneğinin güncellenmiş önerileri doğrultusunda gerekli bilgilendirme yapılarak optimal koşullarda emzirme teşvik edilmiştir (21). Antiviral kullanımı olan annelerde anne sütünün bebeğe etkisi tartışmalı olup çalışmamızdaki gebelerin hiçbirine antiviral verilmemesi bebeklere anne sütü verilmesini kolaylaştırmıştır. Taburcu edilen bebeklerin poliklinik takiplerinde COVID-19 enfeksiyonuyla ilişkili problemle karşılaşmamıştır.

Sonuç olarak, perinatal COVID-19 yönetimi bu popülasyonun göreceli savunmasızlığı, eşlik eden morbiditeler, yüksek kaliteli kanıt eksikliği, ebeveynlerin ayrılması veya izolasyon gereksinimi açısından oldukça zorludur. Perinatal COVID-19 enfeksiyonunda mevcut klinik sonuçlarımız asemptomatik veya hafif semptomlu vakalarda vertikal geçişin düşük olasılıklı olduğunu, postnatal dönemde uygun koruyucu ekipman kullanımının ve temas önlemlerinin bebeğe intrapartum ve postpartum bulaşı azaltmada oldukça önemli olduğunu desteklemektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Trevisanuto D, Moschino L, Doglioni N, Roehr CC, Gervasi MT, Baraldi E. Neonatal Resuscitation Where the Mother Has a Suspected or Confirmed Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection: Suggestion for a Pragmatic Action Plan. *Neonatology*. 2020;1-8.
2. Gao W, Deng Z, Zeng L, Yang Y, Gong H, Liu J, et al. A newborn with normal IgM and elevated IgG antibodies born to an asymptomatic infection mother with COVID-19. *Aging* (Albany NY). 2020;12(17):16672-4.
3. Fenizia C, Biasin M, Cetin I, Vergani P, Mileto D, Spinillo A, et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nat Commun*. 2020;11(1):5128. doi:10.1038/s41467-020-18933-4
4. Schopper D, Ravinetto R, Schwartz L, Kamaara E, Sheel S, Segelid MJ, et al. Research ethics governance in times of Ebola. *Public Health Ethics*. 2017;10(1):49-61.
5. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):823-9.
6. Oncel MY, Akin IM, Kanburoglu MK, Tayman C, Coskun S, Narter F, et al. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):733-42.
7. Crovetto F, Crispi F, Llurba E, Pascal R, Larroya M, Trilla C, et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis*. 2021:ciab104. doi: 10.1093/cid/ciab104.
8. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):246-50. doi:10.1080/15513815.2020.1747120
9. Ozer E, Cagliyan E, Yuzuguldu RI, Cevizci MC, Duman N. Villitis of unknown etiology in the placenta of a pregnancy complicated by COVID-19. *Turkish J Pathol*. 2020;1-5.
10. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(1):23-32.
11. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: Maternal coronavirus



- infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(7):799–805.
12. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: A report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(1):111.e1-111.e14. doi:10.1016/j.ajog.2020.04.014
  13. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.*2021;137(4):571-80.
  14. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG.* 2020;127(11):1324–36.
  15. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020;4(10):721–7. doi:10.1016/S2352-4642(20)30235-2
  16. Sankaran D, Nakra, N, Cheema R. Perinatal SARS-CoV-2 Infection and Neonatal COVID-19: A 2021 Update. *Neoreviews.* 2021; 22(5):e284-95.
  17. Edlow AG, Li JZ, Collier ARY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw open.* 2020;3(12):e2030455.
  18. American Academy of Pediatrics [Internet]. AAP Clinical Guidance: Management of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed COVID-19 [Erişim tarihi: 18 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>
  19. Pessoa FS, do Vale MS, Marques PF, da Silva Figueira S, da Silva Cruz Salgado IA, et al. Probable vertical transmission identified within six hours of life. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(12):1621–4.
  20. Algadeeb KB, AlMousa HH, AlKadhem SM, Alduhilan MO, Almatawah Y. A Novel Case of Severe Respiratory Symptoms and Persistent Pulmonary Hypertension in a Saudi Neonate With SARS-CoV-2 Infection. *Cureus.* 2020;19(9):1–7.
  21. Türk Neonatoloji Derneği [Internet]. COVID-19 Enfeksiyonu veya Şüphesi Olan Yenidoğan Bebeklere Perinatal ve Neonatal Dönemde Yaklaşım Önergesi. [Erişim tarihi: 12 Şubat 2021]. Erişim adresi: [https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2021/01/YENI%CC%87-KAPAK-V3-2.-TASARIM\\_merged.pdf](https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2021/01/YENI%CC%87-KAPAK-V3-2.-TASARIM_merged.pdf)
  22. Mohakud NK, Yerru H, Rajguru M, Naik SS. An Assumed Vertical Transmission of SARS-CoV-2 During Pregnancy: A Case Report and Review of Literature. *Cureus.* 2020;12(9):1–5.
  23. Olivini N, Calò Carducci FI, Santilli V, De Ioris MA, Scarselli A, Alario D, et al. A neonatal cluster of novel coronavirus disease 2019: Clinical management and considerations. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):180. doi: 10.1186/s13052-020-00947-9.
  24. Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC, et al. Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. *JAMA Pediatr.* 2021:e210038. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0038.
  25. World Health Organisation [Internet]. Scientific Brief Breastfeeding and COVID-19. [Erişim tarihi: 20 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-COVID-19>.

# COVID-19 pandemi döneminde Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniğimizin değişim süreci

THE CHANGE PROCESS OF OUR PLASTIC, RECONSTRUCTIVE AND AESTHETIC SURGERY CLINIC DURING THE COVID-19 PANDEMIC PERIOD

<sup>1</sup>Süleyman ÇAKMAK<sup>1</sup>, <sup>2</sup>Fatih Alp ÖZTÜRK<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Hüseyin Emre ULUKAYA<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Merve ÖZGER<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Hasan Basri ÇAĞLI<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Safa Eren ATALMIŞ<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Merve TERZİ<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Tahir BABAHAN<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Cenk DEMİRDÖVER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

**Amaç:** COVID-19 salgını ve sonrasında sağlık sisteminde alınan kararlarla birlikte, sürecin kliniğimize olan etkisini incelemek için, salgın dönemi, bir önceki yılın aynı dönemi ile karşılaştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada kliniğimizde, 18 Mart 2020-30 Haziran 2020 tarihleri arasında ve 1 Temmuz 2020-18 Kasım 2020 tarihine kadar olan dönemlerde; yapılan operasyonlar, poliklinik ve acil hizmetleri bir önceki yılın aynı dönemleri ile retrospektif olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Kısıtlamalarla birlikte, beklenildiği üzere, hasta başvurusunda büyük bir azalma görüldü. Tüm hasta bakıları ve operasyonlar kişisel koruyucu ekipmanlar sağlanarak gerçekleştirildi. Operasyonların öncesinde tüm hastalardan nazal sürüntü örneği gönderildi; çok acil vakalar ise test sonucu beklenmeksizin operasyona alındı. Acil operasyonların yanı sıra ertelenmemesi gereken malignite hastalarının da pandemi sürecinde tedavileri gerçekleştirildi. Normalleşme dönemiyle birlikte, daha önce randevu oluşturulan ancak kısıtlamalar nedeni ile iptal edilen vakalar öncelik sırası belirlenerek opere edildi.

**Sonuç:** Pandemi süreciyle birlikte başta estetik vakaların başvurusu ve operasyonları olmak üzere elektif vakaların kısıtlanması ile poliklinik ve vaka sayısında büyük bir düşüş görüldü. Bu dönemde takip edilen hastalar ve yapılan cerrahi prosedürlerin genel olarak acil el cerrahisi operasyonları ve malignitelerden oluştuğu görüldü. Normalleşme ile birlikte vaka çeşitliliği artsa da, alınan Covid-19 tedbirleri nedeni ile geçen yıla göre vaka sayısının daha az olduğu görüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Covid-19, Plastik Cerrahi, acil, operasyon

## ABSTRACT

**Objective:** Together with the COVID-19 pandemic and subsequent decisions taken in the health system, the pandemic period was compared with the same period of previous year to examine the impact of this process on our clinic.

## Süleyman ÇAKMAK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD  
İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE

E-posta:suleymancakmak17@hotmail.com

<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0002-3958-5304>

**Materials and Methods:** A retrospective research of the medical records between March 19, 2020 to July 1, 2020 and between July 1, 2020 to November 18, 2020 was carried out and compared with the same time interval of 2019.

**Results:** With the restrictions, as expected, there was a large reduction in patient admission. All patient care and operations were carried out by providing personal protective equipment. Nasal swab samples were sent from all patients before the operations; very urgent cases were taken into operation without waiting for the test result. In addition to emergency operations, malignancy patients who should not be postponed were also treated during the pandemic process. With the normalization period, cases for which appointments were made but canceled due to restrictions were operated by determining the priority order.

**Conclusion:** Along with the pandemic process, the number of outpatients and cases decreased significantly with the restriction of the elective cases; especially the application and operations of aesthetic cases. It was observed that the patients followed up and surgical procedures performed during this period generally consisted of emergency hand operations and malignancies. Although the variety of cases increased with normalization, it was observed that the number of cases was less than previous year due to COVID-19 measures.

**Keywords:** Covid-19, Plastic Surgery, operation, emergency

Dünya üzerinde ilk olarak 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde bir grup insanda ortaya çıkan yeni beta koronavirüs suşu, filogenetik olarak şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) benzeri etkileri gösteren yarasa virüsleridir (1). Kısa sürede dünya genelinde çok hızlı yayılan ve etkilerinin tam olarak kestirilemediği COVID-19 salgını, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak kabul edilmiştir (2). Türkiye'de ilk COVID-19 olgusu 10 Mart 2020 tarihinde görüldü. İlk olgunun görülmesinden bir hafta sonra 17 Mart 2020 tarihinde Türkiye genelinde tüm elektif operasyonlar durduruldu ve sağlık sistemi pandemi koşullarına adaptasyonu sağlandı. COVID-19 salgını, bu tarihten itibaren Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi gibi cerrahi bölümler dâhil tüm branşları etkilemiştir.

COVID-19'un klinik belirtileri asemptomatik taşıyıcıdan, şiddetli pnömoniye kadar değişmekle birlikte en sık görülen semptomlar sırasıyla ateş, öksürük, anosmi ve yorgunluktur (2, 3). Hastalığın şiddeti yaş ile artarken, ek hastalığı olan yaşlı popülasyonda morbidite ve mortalite daha da artmaktadır. Aralık 2020 sonuna doğru toplam 80 milyonun üzerinde olgu ve 1,8 milyon ölüm rapor edilmiştir (4). COVID-19 belirtileri çoğu zaman subklinik semptomlar şeklinde ya da asemptomatik olmaktadır. Bu nedenle hastalığın önlenmesi ve kontrolü çok zorluk içerir. Hastalığın kontrolü için dünya genelinde ülkelerin salgını yavaşlatmak ve önlemek için aldığı karantina, sosyal

uzaklaşma stratejileri, temas takibi ve izolasyon stratejileri, birçok ülkede hastalığın yayılmasını azaltmada etkili olmuştur (5, 6). COVID-19 salgını, tüm sağlık sistemini etkilemekle birlikte, hastanelerde ve muayenehanelerde nasıl bir hizmet verileceği bilinmezliğe sürüklemiştir ve hastalığa yönelik alınan kararlar ve uygulamalar ile sağlık sisteminin birincil hedefi olmuştur (5, 6). Alınan kararlar tüm temel ve klinik birimleri kapsamakla birlikte, bu süreçte kliniğimizde olan etkileşim, uygulamalar, verilen hizmetler salgın öncesi dönemlerle bu çalışmada karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Pandemi koşullarının başladığı 18 Mart 2020 tarihinden itibaren Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği'nde verilen acil servis, poliklinik ve ameliyathane hizmetleriyle birlikte asistan eğitimi değerlendirildi. Elde edilen Pandemi dönemi verileri bir önceki yılın aynı tarih aralıklarında elde edilen veriler ile retrospektif olarak karşılaştırıldı. Ayrıca COVID-19 tanısı alan elektif hastalara cerrahi hazırlık yaklaşımı ile tüm hastaların ameliyat öncesi hazırlığı ve operasyon sırasında alınan önlemler incelendi.

Hastanemizin hizmet önceliklerini COVID-19 salgının mücadelesine ayırmasıyla birlikte vaka sayılarıyla birlikte normalleşme sürecine geçilmesi nedeni Pandemi süreci iki dönem halinde incelendi. Bu kapsamda 2020

birinci dönem olarak 18 Mart 2020 tarihinden 30 Haziran 2020 tarihine kadar olan kısıtlamaların olduğu dönem kabul edilirken, 2020 ikinci dönem olarak 1 Temmuz 2020'den 18 Kasım 2020 tarihine kadar olan normalleşme sürecindeki dönem kabul edildi. Aynı tarih aralıkları bir önceki yılda ise 2019 birinci dönem ve 2019 ikinci dönem olarak isimlendirildi.

Verilen Acil Servis hizmetleri, Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Bilgi ve Otomasyon Sistemi kullanarak retrospektif olarak Erişkin Acil servis ve Çocuk Acil servisten tarafımıza konsültasyonu yapılan hastalar üzerinden belirlenen tarih aralıklarında değerlendirildi. Konsültasyon nedenleri doğrultusunda hastalar el yaralanması, izole travmatik yüz laserasyonları, maksillofasiyal fraktürler, yanık, kronik yara ve diğer hastalar olarak gruplandırıldı. Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ihtiyacı gerektirmeyen konsültasyonlar çalışmanın dışında bırakıldı.

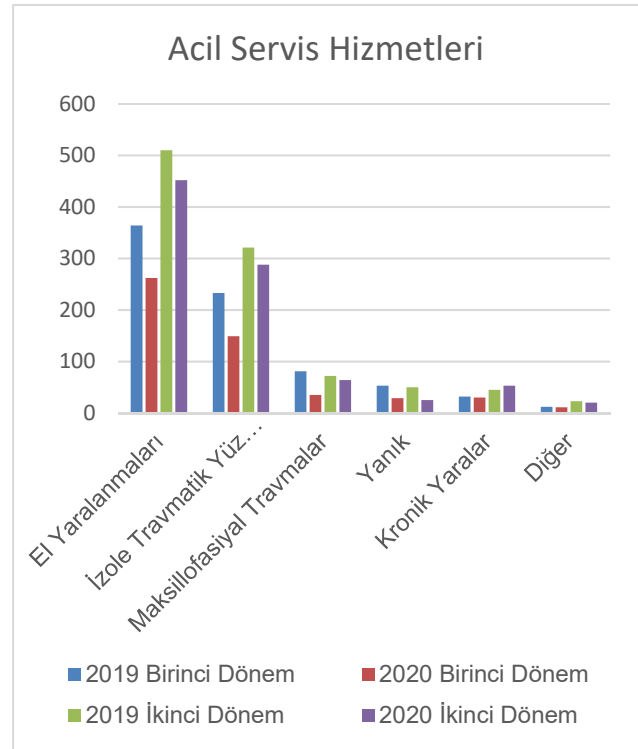
Poliklinik hizmetleri, yine Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Bilgi ve Otomasyon Sistemi kullanarak retrospektif olarak belirlenen tarih aralıklarında değerlendirildi. Başvuran hastalar öncelikle ilk başvuru ve kontrol hastaları olarak gruplandırılırken, başvuru nedenleri doğrultusunda hastalar başlıca estetik, malignite, travma, rekonstrüksiyon, yarık-dudak damak ve diğer hastalar olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ihtiyacı gerektirmeyen başvurular çalışmanın dışında bırakıldı.

Ameliyathane hizmetleri, Hastanemiz Bilgi ve Otomasyon Sistemi kullanarak retrospektif olarak değerlendirildi. Yapılan ameliyathane el cerrahisi, maksillofasiyal cerrahi, benign tümör ve lezyonlar, malign tümörler, estetik cerrahi, yarık dudak-damak ve diğer cerrahi işlemler olarak gruplandırıldı.

## BULGULAR

Acil servis başvurularında 2020 birinci dönemde tarafımızca değerlendirilen 516 hastanın 262'si (%53,7) el ve ön kol yaralanması, 149'u (%30,5) izole travmatik yüz laserasyonu, 35'i (%7,1) maksillofasiyal fraktür, 30'u (%6,1) diyabetik ayak ve bası yarası, 29'u (%5,9) yanık, 10'u (%2) alt ekstremitte travması ve 1 tanesi de ekstremitte travması nedeniyle tedavi edildi. Bu tarih aralığında izole travmatik

yüz laserasyonu saptanan 149 hastanın 134'ü pediatrik hasta grubunda yer alırken, yara nedeniyle danışılan 30 hastanın 21'inde diyabetik ayak saptandı. Bir önceki yılın aynı tarih aralığında değerlendirilen hasta sayısı 775 iken bu hastaların 364'ü (%46,9) el ve ön kol yaralanması, 233'ü (%30) izole travmatik yüz laserasyonu, 81'i (%10,4) maksillofasiyal fraktür, 53'ü (%6,8) yanık, 32'si (%4,1) diyabetik ayak ve bası yarası, 10'u (%1,2) alt ekstremitte travması ve 2'si (%0,2) nekrotizan fasiit nedeniyle tedavi edildi. Yine bu tarih aralığında izole travmatik yüz laserasyonu saptanan 233 hastanın 192'si pediatrik hasta grubunda yer alırken, yara nedeniyle danışılan 32 hastanın 19'unda diyabetik ayak saptandı. (Şekil 1)



Şekil 1. 2019 ve 2020 yıllarında acil servis başvurularının sayısal dağılımı

Acil servis başvurularında Temmuz ayı itibarıyla alınan önlemlerin değişimi ve izolasyon politikasındaki rahatlatma sonrası 1 Temmuz 2020 ve 18 Kasım 2020 tarihleri arasında tarafımızca değerlendirilen 902 hastanın 452'si (%50,1) el ve ön kol yaralanması, 288'i (%31,9) izole

travmatik yüz laserasyonu, 64'ü (%7) maksillofasiyal fraktür, 53'ü (%5,8) diyabetik ayak ve bası yarası, 25'i (%3) yanık, 15'i (%1,6) alt ekstremitte travması ve 5 tanesi de diğer sebeplerle tedavi edildi. Bu tarih aralığında izole travmatik yüz laserasyonu saptanan 288 hastanın 270'i pediatrik hasta grubunda yer alırken, yara nedeniyle danışılan 53 hastanın 35'inde diyabetik ayak saptandı. Bir önceki yılın aynı tarih aralığında değerlendirilen hasta sayısı 1021 iken bu hastaların 510'u (%49,9) el ve ön kol

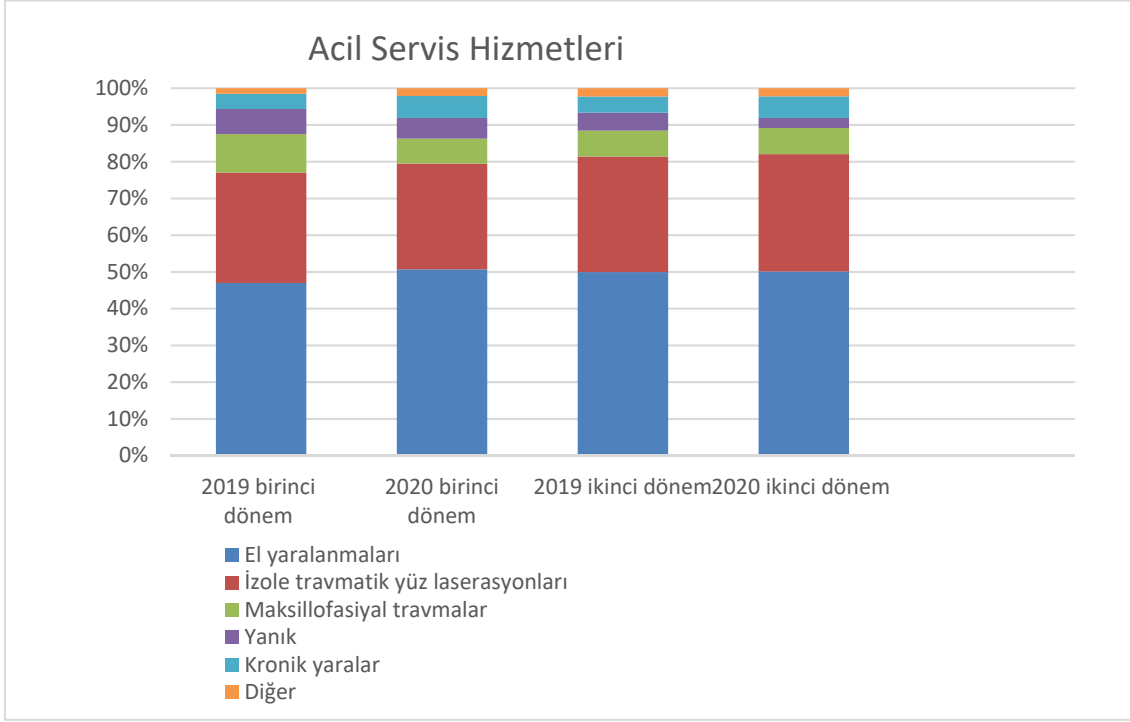
yaralanması, 321'i (%31,4) izole travmatik yüz laserasyonu, 72'si (%7) maksillofasiyal fraktür, 50'si (%4,8) yanık, 45'i (%4,4) diyabetik ayak ve bası yarası, 20' si (%1,9) alt ekstremitte travması ve 3'ü (%0,2) diğer nedenlerle tedavi edildi. Yine 2019 yılında bu tarih aralığında izole travmatik yüz laserasyonu saptanan 321 hastanın 300'ü pediatrik hasta grubunda yer alırken, yara nedeniyle danışılan 45 hastanın 27'sinde diyabetik ayak saptandı (Şekil 1) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Pandemi dönemi ve bir yıl önceki aynı dönemde verilen acil servis hizmeti analizi

	2019 birinci dönem	2020 birinci dönem	2019 ikinci dönem	2020 ikinci dönem
El yaralanmaları	364 (%46,9)	262(%50,7)	510(%49,9)	452 (%50,1)
İzole travmatik yüz laserasyonları	233 (%30,1)	149 (%28,8)	321 (%31,4)	288 (%31,9)
Maksillofasiyal travmalar	81 (%10,5)	35 (%6,8)	72 (%7,0)	64 (%7,0)
Yanık	53 (%6,8)	29 (%5,7)	50 (%4,8)	25 (%3,0)
Kronik yaralar	32 (%4,2)	30 (%5,8)	45 (%4,4)	53 (%5,8)
Diğer	12 (%1,5)	11 (%2,2)	23 (%2,2)	20 (%2,2)
<b>Toplam</b>	<b>775</b>	<b>516</b>	<b>1021</b>	<b>902</b>

Veriler değerlendirildiğinde 18 Mart 2020 – 30 Haziran 2020 tarihleri arasında tarafımızca acil serviste değerlendirilen hasta sayısı 2019 yılının aynı tarih aralığına göre %38 azalma göstermiş olup başvuru nedenleri değerlendirildiğinde el cerrahisi ihtiyacı açısından değerlendirilen hastaların yüzdesinde artma görülürken diğer başvuru nedenlerinde belirgin fark izlenmedi. Paiva ve arkadaşları tarafından yapılan 18 Mart-30 Haziran 2020 yılları arasındaki acil servisten Plastik Rekonstrüktif ve

Estetik Cerrahi bölümüne konsülte edilen hastaların sayısında 2019 yılının aynı döneminde başvuran hastalara göre %36 azalma saptanmış olup çalışmamızda da bu orana benzer bir azalma gözlemlendi (7). Normalleşme dönemiyle birlikte 1 Temmuz 2020 ve 18 Kasım 2020 tarihleri arasında tarafımızca acil serviste değerlendirilen hastaların sayısında 2019 yılının aynı tarih aralığına göre yalnızca %12 azalma görüldüğü saptandı. İki dönemde de başvuran hastaların başvuru nedenleri arasında belirgin oransal farklılıkları gözlenmedi. (Şekil 2)



Şekil 2. 2019 ve 2020 yıllarında acil servis başvurularının oransal dağılımı

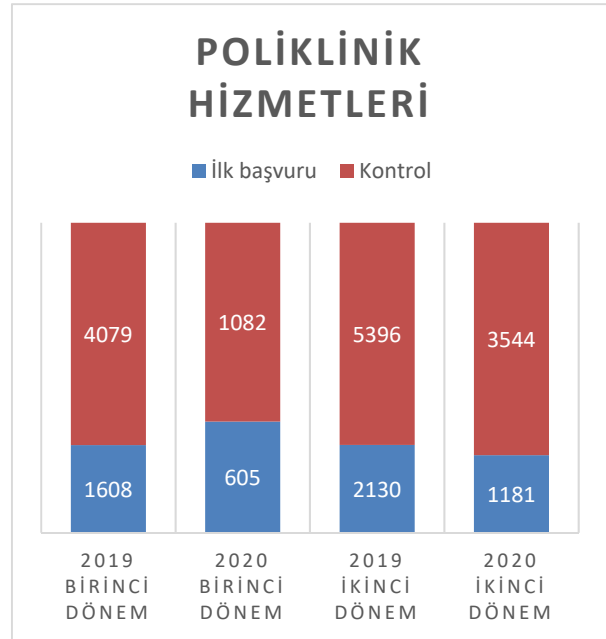
COVID-19 nedeni 18 Mart – 30 Haziran 2020 arası Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi tarafından alınan önlemler kapsamında poliklinikte bakılan hastalar; onkolojik hastalar, acil hastalar ve enfeksiyon nedeni başvuran hastalar ile kısıtlandırıldı. Bu kapsamda 19 Mart-30 Haziran 2020 tarihleri arasında poliklinikte; ilk başvuru yapan 605 hasta, kontrol amaçlı 1082 hasta olmak üzere toplamda 1687 hastaya hizmet verildi. (Şekil 3)

COVID-19 olgularının azalmasıyla birlikte normalleşme süreci kapsamında 1 Temmuz 2020 tarihi ile ikinci dalgayla birlikte pandemi düzenine geçilen 18 Kasım 2020 tarihleri arasında poliklinikte; ilk başvuru yapan 1181 hasta, kontrol amaçlı 3594 hasta olmak üzere toplamda 4725 hastaya hizmet verildi. (Şekil 3)

Bir önceki yılın 18 Mart 2019 – 30 Haziran 2019 tarihleri arasında poliklinikte; ilk başvuru yapan 1608 hasta, kontrol amaçlı 4079 hasta olmak üzere toplamda 5687 hastaya hizmet verildi. (Şekil 3)

Bir önceki yılın 1 Temmuz 2019- 18 Kasım 2019 tarihleri arasında poliklinikte; ilk başvuru yapan 2130

hasta, kontrol amaçlı 5396 hasta olmak üzere toplamda 7526 hastaya hizmet verildi. (Şekil 3)



Şekil 3. 2019 ve 2020 yıllarında poliklinik başvurularının sayısal dağılımı



Veriler değerlendirildiğinde 2020 yılının birinci dönemi ile 2019 yılının birinci dönemi karşılaştırıldığında başvuran hasta sayısında yaklaşık olarak %71,3 azalma olduğu görüldü. Geçen yıl belirtilen tarihlerde poliklinik başvurularının yaklaşık beşte birini oluşturan estetik olguların, 18 Mart 2020- 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında alınan kararlar neticesinde hiç başvurmadığı görüldü.

Normalleşme süreciyle birlikte 1 Temmuz 2020 – 18 Kasım 2020 estetik hastaların tekrar başvurmaya başladığı görüldü; ancak geçen yıla göre başvuran estetik hastalarda sayısının yanında oranında da azalma olduğu görüldü. Tüm başvuruların azalması yanında, rekonstrüksiyon ve travma nedenli başvuru oranlarının arttığı görüldü (Tablo 2).

**Tablo 2.** Pandemi dönemi ve bir yıl önceki aynı dönemde verilen poliklinik hizmeti analizi

	2019 birinci dönem	2020 birinci dönem	2019 ikinci dönem	2020 ikinci dönem
Travma	1571 (%27,6)	605 (%35,9)	2080 (%27,6)	1856 (%39,3)
Malign-benign tümör ve lezyonlar	1722 (%30,3)	413 (%24,5)	2275 (%30,2)	1182 (%25,0)
Estetik	1197 (%21,1)	159 (%9,4)	1586 (%21,1)	562 (%11,9)
Elektif rekonstrüksiyon	449 (%7,9)	191 (%11,3)	594 (%7,9)	562 (%11,9)
Yarık dudak-damak	186 (%3,3)	96 (%5,7)	248 (%3,3)	169 (%3,6)
Diğer	562 (%9,8)	223 (%13,2)	743 (%9,9)	394 (%8,3)
<b>Toplam</b>	<b>5687</b>	<b>1687</b>	<b>7526</b>	<b>4725</b>

Acil servis ve poliklinik başvurularının azalması yanında alınan pandemi kararlarıyla birlikte yapılan operasyonları da etkilemiştir. Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi bölümü olarak geniş ameliyat yelpazesi içinde ameliyatların önceliklendirilmesinde ulusal ve uluslararası düzeyde önerilen sınıflamalar takip edilmiş, hastane yönetimi ile Anestezi ve Reanimasyon bölümünce ortak bir yol haritası çizilmiştir. Hastanemizde 18/03/2020 tarihli yazıyla birlikte elektif ameliyatlar durdurulmuş ve sadece acil olgular için ameliyat düzenlemesi yapılmıştır. Önlemlerin hafifletilmesi ile normalleşme sürecinin başlamasıyla 1 Temmuz 2020 tarihinde elektif operasyonlara başlanmıştır. Ancak ikinci dalga ile 18 Kasım 2020 tarihinden itibaren elektif ameliyatların durdurulması kararı ile tekrar revize edilmiştir. Bu kapsamda pandemi döneminin Mart ile Kasım ayları

arasındaki süreci iki dönemde incelendiğinde birinci dönem, elektif ameliyatların durdurulduğu ve ameliyathane hizmetlerinin büyük oranda kısıtlandığı dönem olarak; ikinci dönem ise normalleşmeye yönelik alınan karar ile sağlıklı ve güvenli bir ortamda ameliyatların yeniden planlandığı dönem olarak tanımlandı.

Pandemi süresince önceliklendirilen başlıca cerrahi işlemlerin operasyon endikasyonu taşıyan hastalıklar; el yaralanmaları ve diğer mikrocerrahi uygulamaları, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi disipliniinde yer alan malign tümörler, operasyon endikasyonu taşıyan maksillofasial travmalar, acil olarak flep ya da greft ile rekonstrükte edilmesi gereken doku defektleriydi.

Pandemi döneminde, hastanemizde ameliyathane hizmetlerinin planlaması bakımından ayırdığımız

dönemlerden birincisinde tüm elektif ameliyatlar durdurulmakla birlikte acil ameliyatlar da önceliklendirilerek planlandı. Birinci dönemde toplam yapılan cerrahi işlem sayısı 77, günlük ortalama işlem sayısı 0,95 olarak saptandı. En sık yapılan cerrahi işlemler el cerrahisi (36, %46,8), malign tümör cerrahisi (23, %29,9)

ve maksillofasiyal travma cerrahisiydi (9, %11,7). (Tablo 4) Geçen yıl aynı dönemde ise yapılan ameliyat sayısı 584, günlük ortalama işlem sayısı 7,21 saptandı. Pandemi sürecinin ilk döneminde ameliyat sayısında geçtiğimiz yıla göre %86,8 azalma görüldü (Tablo 3).

**Tablo 3.** Pandemi dönemi ve bir yıl önceki aynı dönemde yapılan ameliyat sayıları analizi

	Ameliyat sayısı	Günlük ameliyat sayısı ortalaması
2019 yılı birinci dönem	584	7,21
Pandemi birinci dönem	77	0,95
2019 yılı ikinci dönem	921	5,94
Pandemi ikinci dönem	500	3,23
<b>Toplam</b>	<b>2.082</b>	<b>4,41</b>

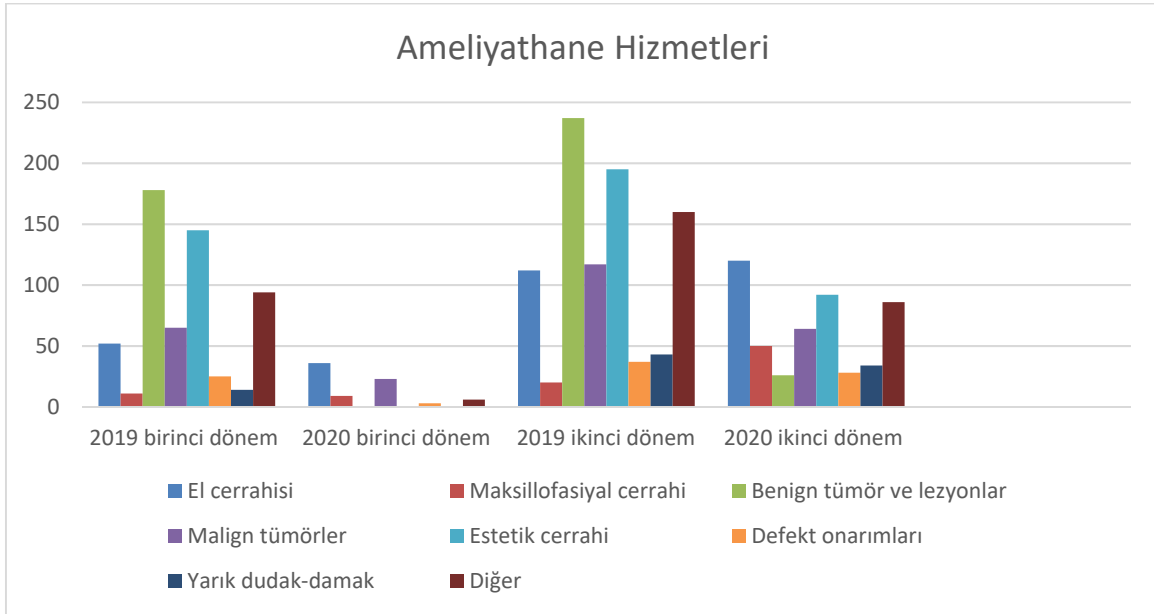
**Tablo 4.** Pandemi Dönemi ve Bir Yıl Önceki Aynı Dönemde Yapılan Ameliyat Çeşitliğinin Analizi

	2019 yılı birinci dönem	Pandemi birinci dönem	2019 yılı ikinci dönem	Pandemi ikinci dönem
El yaralanmaları	52 (%8,9)	36 (%46,8)	112 (%12,2)	120 (%24)
Maksillofasiyal travmalar	11 (%1,9)	9 (%11,7)	20 (%2,2)	50 (%10)
Benign tümör ve lezyonlar	178 (%30,5)	-	237 (%25,7)	26 (%5,2)
Malign tümörler	65 (%11,1)	23 (%29,9)	117 (%12,7)	64 (%12,8)
Estetik cerrahi işlemler	145 (%24,8)	-	195 (%21,2)	92 (%18,4)
Defekt onarımları	25 (%3,9)	3 (%3,9)	37 (%4)	28 (%5,6)
Yarı dudak-damak	14 (%2,4)	-	43 (%4,7)	34 (%6,8)
Diğer	94 (%16,1)	6 (%7,8)	160 (%17,4)	86 (%17,2)
<b>Toplam</b>	<b>584</b>	<b>77</b>	<b>921</b>	<b>500</b>

Önlemlerin azaltılarak normalleşmeye geçilen ikinci dönemde ameliyathanede toplamda 500 cerrahi işlem gerçekleştirilirken günlük ortalama cerrahi işlem sayısı 3,23 olarak saptandı. En sık yapılan cerrahi işlemler el cerrahisi (120, %24), estetik cerrahi (92, %18,4) ve malign tümör cerrahisiydi (64, %12,8). (Tablo-4) Normalleşme sürecinde ertelenen ameliyatlar acil olguları aksatmayacak şekilde ve hastaların görüşlerine saygı gösterilerek yeniden planlandı. Bu planlama yapılırken ertelenme tarihi, hastanın demografik özellikleri, cerrahi uygulamanın vücuttaki lokalizasyonu ve cerrahi işlemin erken dönemde yapılmasıyla elde edilebilecek faydaydı. Bu bakımdan normalleşme sürecinde baş-boyun bölgesinde bulaş riski yüksek olması nedeniyle öncelik verilmesi de önerilen takvim yaşında yapıldığında göreceği fayda göz önüne

alınarak gecikmiş yarık dudak-damak ameliyatları (25, %5) normalleşme sürecinde gerçekleştirildi. (Tablo-4)

Pandeminin ikinci dönemi olan normalleşme döneminde ameliyathane hizmetlerinde salon ve personel sayısı bakımından iyileştirme söz konusu olmakla birlikte önceki yıllar ile karşılaştırıldığında daha az miktardaydı. Bu bakımdan pandeminin ilk dönemine göre günlük cerrahi işlem sayısında belirgin artış olsa da 2019 yılı aynı dönemle karşılaştırıldığında azalma görüldü. Geçtiğimiz yıl aynı dönemde yapılan ameliyat sayısı 921, günlük ortalama işlem sayısı 5,94 olduğu görüldü. Estetik cerrahi uygulamaları normalleşmeyle birlikte takvimde öncelikle planladığımız ameliyat olmadığı için 2019 yılı aynı döneme göre hem sayı hem de yüzde olarak azaldı. (Tablo-3) Şekil 4'te 2019 ve 2020 yıllarında aynı dönemlerde yapılan operasyon çeşitliliği ve sayısal dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 4. 2019-2020 yıllarında yapılan operasyonların sayısal dağılımı

Hastaların değerlendirilmesi ve hazırlığı aşamasında, tüm hastalardan ameliyat öncesi nazaofarengeal sürüntü örnekleri kişisel koruyucu ekipmanlar (KKE) kullanılarak alındı. (Tablo-5) Acil serviste değerlendirilen hastalar FFP2 maske ve siperlik takıldıktan sonra muayene edildi (8). Acil serviste değerlendirilen ve acil olarak operasyona alınması gereken

hastalardan (uzuv dolaşım bozukluğu olan hastalar, amputasyonlar) nazaofarengeal sürüntü örnekleri alındı ancak sonuçları beklenmeden acil olarak operasyona alındı (9). PCR sonuçları operasyon sonrasında takip edildi ve acil olarak ameliyata alınan hastaların hiçbirinde PCR pozitifliği saptanmadı. PCR sonucu çıkmadan acil olarak operasyona alınan hastaların operasyonu sırasında KKE

eksiksiz kullanıldı. Ameliyathane sorumluları tarafından PCR sonucu kesinleşmemiş olan hastalar ve PCR pozitif hastalar için ayrı ameliyat salonları oluşturuldu (10). Acil ameliyata alınması gereken hastanın tüm operasyon süreci (hazırlık, anestezi, cerrahi işlem, uyandırma işlemleri ve salon temizliği), Covid-19 hastasıymuş gibi gerekli önlemler alınarak gerçekleştirildi. İster acil vakalar olsun, ister elektif vakalar olsun, tüm operasyonlardan sonra ameliyathane salonuna UV-C kullanıldı (11).

**Tablo 5.** Kişisel koruyucu ekipman

Kişisel Koruyucu Ekipmanlar
Bone
Gözlük
Yüz koruyucu şeffaf siperlik
Tıbbi maske/FFP2 maske
Eldiven
Önlük

Acil serviste değerlendirilen ve hayati tehdit oluşturacak, uzuv kaybına yol açacak yaralanması olmayan hastalar ilk müdahalesi yapılması ardından polikliniğe yönlendirildi. Poliklinikte değerlendirilen ve operasyon için hazırlanan hastaların hepsi operasyon gününün bir gün öncesinde sürüntü örneği almak ve hazırlamak için çağrıldı. Sürüntü örneği sonrası PCR testi pozitif çıkan hastalar servise yatırılmadı ya da sonuç öncesi yatırıldı ise taburcu edilerek pandemi polikliniğine yönlendirildi. Hastaların hepsi serviste veya hastane içinde herhangi bir yerde maskelerini çıkarmamaları konusunda uyarıldı. Salgının başından itibaren toplam beş hastada PCR pozitifliği çıktı ve tedavi planlaması için pandemi polikliniğine yönlendirildi. Bu hastaların demografik özellikleri Tablo-6'da gösterilmiştir. Bu hastalardan yanık travması ve maksilla fraktürü olan hastalar iki kez PCR negatifliği sağlanması ardından gerekli ameliyat öncesi hazırlık yapıldı ve gerekli önlemler alınarak ameliyat edildi. Diğer iki hastanın ise testi negatifleşti ve ikinci testin negatifleşmesi ardından operasyon randevuları oluşturuldu.

Ameliyat sonrası serviste takip edilen hastaların yara ve medikal tedavileri KKE kullanılarak gerçekleştirildi.

**Tablo 6.** PCR+ olan hastaların özellikleri

	Cinsiyet	Yaş	Operasyon Nedeni	Test Pozitifliği	Operasyon Tarihi
<b>Hasta -1</b>	Erkek	18	Mandibula fraktürü	25 Ekim	Başvurmadı
<b>Hasta -2</b>	Kadın	48	Karında lipodistrofi	4 Kasım	Süresiz Ertelendi
<b>Hasta -3</b>	Erkek	60	BCC	8 Kasım	Başvurmadı
<b>Hasta -4</b>	Erkek	70	Yanık Travması	30 Kasım	23 Aralık
<b>Hasta -5</b>	Erkek	37	Maksilla fraktürü	6 Aralık	13 Ocak

## TARTIŞMA

Avrupa'da da benzer sonuçların görüldüğü pandemi dönemiyle birlikte, tüm sağlık hizmetlerinin önceliği değişmiştir (5, 6). Plastik cerrahiye ilgilendiren operasyonlar için, aciliyetine göre 3 gruba ayrılan bir skala hazırlanmıştır (1, 2). Bu skala da göz önüne alındığında; progresif seyreden bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, malign melanom ve diğer malign

tümörler, kafa içi basınç artışına neden olan sendromik kraniosinostozlar, maksillofasiyal travmalar, arter-tendon-sinir yaralanmaları, amputasyonlar, septik tablo ve geniş doku nekrozuna neden olan bası yaraları, malign meme tümörleri, uzuvda dolaşım kaybına neden olan konjenital ekstremitte anomalileri ve kompartman sendromu gelişen hastaların operasyonları ertelenmemelidir (13, 14). Kliniğimizin yaklaşımı da aynı yönde olmakla birlikte yanık dudak ve damak hastaları solunum yolu aerosol

teması riski de göz önüne alınarak Anesteziyoloji bölümü tarafından ertelenmesi talep edilmiştir ve bu nedenle yarık dudak ve damak hastalarının operasyonları askıya alınmıştır. Ancak sürecin ne kadar süreceği, hastanenin pandemi çalışma düzeninin ne zaman normalleşmeye başlayacağı tahmin edilememektedir. Bu durumda belirli zaman aralıklarında operasyonu gerçekleştirilmesi gereken yarık dudak ve damak hastalarının durumları kritik elektif operasyonlar içinde yer almakla birlikte süreç yakından takip edilmektedir.

Covid PCR testi pozitif çıkan elektif olgular 14 gün izole edilmesi ardından yapılan tekrar PCR testi negatifliği hastaların opere olması için yeterli değildir (15). PCR testinin %10-30 arasında yalancı negatiflik sonucu bildirilmiştir.9 Yalancı negatiflik gibi durumları ortadan kaldırmak için düşük doz göğüs tomografisinin PCR testinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (16). Yapılan araştırmalarda hastalar test sonucu negatif olsa da yaklaşık 2-6 hafta süre ile havayolu hiperaktivitesinin devam ettiği ve bu hiperaktivitenin postoperatif pulmoner komplikasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (17). Bu yüzden olguların en az 4-6 hafta ertelenmesi önerilmiştir. Biz de en az 4 hafta süre ardından bir hafta süre ile yapılan iki test negatifliği sağlanması ardından yapılan düşük doz göğüs tomografisi ile operasyonlara karar vermekteyiz. Ancak yanık travması sonucu yüz ve skalpte oluşan yanık nedeni ile sol gözde keratite neden olacak ve kalıcı görme kaybı yaratabilecek göz kapağı yanık kontraktürleri olan hastanın cerrahi müdahalesi için hastanın tanı konulduktan 14 gün sonrasında bir hafta arayla yapılan PCR testinin negatif gelmesi ardından yapılan görüntülemelerde patoloji saptanmadı. Bunun üzerine hasta ameliyat edildi, göz kapağı kontraktürleri açıldı ve skalpteki yaraları greftlendi. Bu hasta örneğinde olduğu gibi; çok acil olmayan ancak ertelenemeyecek kadar yarı acil nitelendirilebilecek açık yarası olan hastalar, konjenital anomaliler, kapalı fraktürler, tendon rekonstrüksiyonları gibi zamanında yapılınca fonksiyonel yarar sağlayacak hastaların operasyon süresi, Covid-19 hastalığını nasıl geçirdiği de göz önüne alınarak, anestezi konsültasyonu ile birlikte daha erken planlanabilir.

Hastalık bulaşma riski daha yüksek olan baş-boyun cerrahisinde, kulak, burun, ağız ve boğaz muayenesi, nazal

tampon, trakeostomi bakımı veya mukozanın manipülasyonunu içeren herhangi bir prosedürde enfeksiyöz aerosoller odada üç saat veya daha fazla kalabileceğinden bu tür prosedürler net bir endikasyonu olan hastalar ile sınırlandırılmalıdır (8, 18).

Sonuç olarak, pandemiyle birlikte başvuran hasta sayısının azalması, önceliklerin değişmesi, hastane pandemi koşulları gibi nedenlerle elektif vakalarda özellikle estetik vakalarda azalma olmuştur. Pandemi öncesinde de olduğu gibi önceliğimiz olan malignite hastaları ve acil hastalarının hiçbir mağduriyet yaratılmadan tedavileri düzenlenmeye çalışılmıştır. Her ne kadar PCR testi ve hasta anamnezine göre Covid-19 açısından sorgulama yapılsa da yalancı negatiflik gibi durumlar göz önüne alınmalı, asemptomatik ve test edilmeyen hastalara COVID-19 pozitifmiş gibi yaklaşılmalı ve önlemler alınmalıdır ve KKE mutlaka kullanılmalıdır (2). Asemptomatik taşıyıcıların, özellikle baş-boyun cerrahisini ilgilendiren vakalarda, 7-11 gün boyunca orofarenkste ve nazofarinkste pozitif viral yüke sahip olabileceği unutulmamalıdır (19).

Malignite cerrahisi ve acil operasyonlar dışında hastanın yaşam kalitesini etkileyen durumlar (yanık, uzuvlarda hareketi engelleyen kontraktürler vb.) ya da çok geciktirmeden zamanında yapılması gereken durumlar (yarık dudak-damak, el konjenital anomalileri vb.) pandemi şartlarında tüm önlemler alınarak yapılmalıdır. Geç kalınmış durumlarda hastanın ileri dönemde elini kullanma becerisinin kısmi geriliği, konuşma problemleri görülebilir. Hasta, hasta yakını, anestezi ve bizler, hastanın mağduriyet yaşamaması için ortak bir karar vermeliyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res. 2020;24:91-8. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005
2. Kaye K, Paprottka F, Escudero R, Casabana G, Montes J, Fakin R, et al. Elective, Non-urgent Procedures and Aesthetic Surgery in the Wake of SARS-COVID-19: Considerations Regarding Safety, Feasibility and Impact on Clinical

- Management. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(3):1014-42. doi:10.1007/s00266-020-01752-9
3. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80(6):656-65. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.041
  4. Alliance G. COVID 19 Vaccines. 2020;2019:2020-2022.
  5. van Heijningen I, Frank K, Almeida F, Bösch U, Bradic N, Costa H, et al. EASAPS/ESPRAS Considerations in getting back to work in Plastic Surgery with the COVID-19 Pandemic - A European point of view. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2020;52(4):257-264. doi: 10.1055/a-1175-4169.
  6. Giunta RE, Frank K, Costa H, Demirdöver C, di Benedetto G, Elander A, et al. The COVID-19 Pandemic and its Impact on Plastic Surgery in Europe - An ESPRAS Survey. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2020;52(3):221-232. doi:10.1055/a-1169-4443.
  7. Paiva M, King VA, Crozier JW, King VA, Crozier JW, Liu PY, et al. Special Topic The Impact of the COVID-19 Pandemic on Plastic Surgery Consultations in the Emergency Department. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(12):e3371. doi:10.1097/GOX.0000000000003371
  8. Givi B, Schiff BA, Chinn SB, Iyer NG, Jalisi S, Moore MG, et al. Safety Recommendations for Evaluation and Surgery of the Head and Neck during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2020;146(6):579-84. doi:10.1001/jamaoto.2020.0780
  9. Dash S, Das R, Saha S, Singhal M. Plastic surgeons and COVID-19 pandemic. *Indian J Plast Surg.* 2020;53(2):191-197. doi:10.1055/s-0040-1715531
  10. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth.* 2020;67(5):568-76. doi:10.1007/s12630-020-01591-x
  11. Moore G, Ali S, Cloutman-Green EA, Bradley CR, Wilkinson MA, Hartley JC, et al. Use of UV-C radiation to disinfect non-critical patient care items: A laboratory assessment of the Nanoclave Cabinet. *BMC Infect Dis.* 2012;12:174. doi:10.1186/1471-2334-12-174
  12. Dorfman R, Saadat S, Gupta N, Roostaeian J, Da Lio A. The COVID-19 pandemic and plastic surgery: Literature review, ethical analysis, and proposed guidelines. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(4):482e-493e. doi:10.1097/PRS.0000000000007268
  13. Ozturk CN, Kuruoglu D, Ozturk C, Rampazzo A, Gurunian R. Plastic surgery and the COVID-19 pandemic: A review of clinical guidelines. *Ann Plast Surg.* 2020;85(2S):S155-S160. doi:10.1097/SAP.0000000000002443
  14. Chi D, Chen AD, Dorante MI, Lee BT, Sacks JM. Plastic Surgery in the Time of COVID-19. *J Reconstr Microsurg.* 2021;37(2):124-31. doi:10.1055/s-0040-1714378
  15. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000045.
  16. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/nejmoa2001017
  17. Thyagarajan R, Mondy K. Timing of surgery after recovery from COVID-19 infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020; 2019: 1-2. doi:10.1017/ice.2020.325
  18. Shokri T, Saadi RA, Liaw J, Bann DV, Patel VA, Goyal N, et al. Facial plastic and reconstructive surgery during the COVID-19 pandemic: Implications in craniomaxillofacial trauma and head and neck reconstruction.



Ann Plast Surg. 2020; 85 (2S): S166-S170.  
doi:10.1097/SAP.0000000000002492

19. Chan JYK, Wong EWY, Lam W. Practical Aspects of Otolaryngologic Clinical Services during the 2019 Novel Coronavirus Epidemic: An Experience in Hong Kong. JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.2020;146(6):519-520.  
doi:10.1001/jamaoto.2020.0488

# Decrease in ST segment elevation myocardial infarction rates in the first and second peak periods of the SARS-CoV-2 pandemic and comparison of these periods – Single center experience

SARS-CoV-2 PANDEMİSİNİN İLK VE İKİNCİ PİK DÖNEMLERİNDE ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ ORANLARINDA AZALMA VE BU DÖNEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI-TEK MERKEZ TECRÜBESİ,

 Tuba EKİN,  Ayşe ÇOLAK,  Asım Oktay ERGENE

Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, TURKEY

## ABSTRACT

**Objective:** During the ongoing pandemic caused by serious acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), reports have suggested a decrease in the number of patients presenting to hospitals because of acute myocardial infarction around the world. In the “first wave” of the pandemic in Turkey (March 15-April 15, 2020), we found a substantial decrease in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) cases in Dokuz Eylül University Hospital. In this study, we aim to investigate whether the number of STEMI cases decreased in the second wave as in the first wave of the pandemic.

**Materials and Methods:** We included patients with STEMI who admitted to our catheterization laboratory with the purpose of primary percutaneous coronary intervention (PCI) from May 1, 2020 to November 14, 2020 and from November 15, 2020 to December 15, 2020, in which the pandemic was exacerbated. This information was compared with a similar period from 2019.

**Results:** During the second wave of pandemic 14 cases were admitted to the catheterization laboratory due to STEMI. It was determined that 28 patients were admitted to the catheterization laboratory in the same period of 2019. PCI numbers were decreased by 50% due to STEMI. However, when comparing 2019 and 2020 (from May 1, 2020 to November 14, 2020), which we will call the year of the pandemic, the number of STEMI cases was similar.

**Conclusion:** We confirmed that the number of patients who admitted to the catheterization laboratory due to STEMI decreased in the second wave, as in the first pandemic wave, when the pandemic was exacerbated.


**Keywords:** COVID-19, acute myocardial infarction, ST elevation myocardial infarction

## Ayşe ÇOLAK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji AD

İnciraltı-İzmir/TÜRKİYE

E-posta: ayse.colak@deu.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0002-1958-6158>

**ÖZ**

**Amaç:** SARS-CoV-2'nin (Severe Acute Respiratory Syndrome causing Coronavirus) neden olduğu devam eden pandemi sırasında, dünya genelinde akut miyokard enfarktüsü nedeniyle hastanelere başvuran hasta sayısında azalma olduğu görülmüştür. Türkiye'deki pandeminin "ilk dalgası"nda (15 Mart - 15 Nisan 2020) Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) vakalarında önemli bir düşüş saptamıştık. Bu çalışmada pandeminin ilk dalgasında olduğu gibi ikinci dalgada da STEMI vakalarının sayısının azalıp azalmadığını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 1 Mayıs 2020 - 14 Kasım 2020 ile pandeminin şiddetlendiği 15 Kasım 2020 -15 Aralık 2020 tarihleri arasında (ikinci dalga) Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde kateterizasyon laboratuvarına primer perkütan koroner girişim (PKG) amacıyla başvuran STEMI'li hastalar dâhil edilmiştir. Bu veriler, 2019 yılının benzer dönemleri ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Pandemi döneminin ikinci dalgasında STEMI nedeniyle primer PKG için kateterizasyon laboratuvarına 14 vaka kabul edildi. 2019 yılının aynı döneminde 28 hastanın kateterizasyon laboratuvarına kabul edildiği belirlendi. STEMI nedeniyle yapılan PKG sayılarının % 50 azaldığı görüldü. Ancak, pandemi yılı diyebileceğimiz 2020'nin ara dönemi (1 Mayıs 2020-14 Kasım 2020) ile 2019 yılının aynı dönemi karşılaştırıldığında STEMI vaka sayıları benzer saptandı.

**Sonuç:** STEMI nedeniyle kateter laboratuvarına başvuran hasta sayısının, pandeminin şiddetlendiği birinci pandemi dalgasında olduğu gibi ikinci dalgada da azaldığını doğruladık.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, akut miyokart enfarktüsü, ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü

During the ongoing pandemic caused by serious acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), reports have suggested a decrease in the number of patients presenting to hospitals because of acute myocardial infarction around the world (1-3). In the "first wave" of the pandemic in Turkey (March 15-April 15, 2020), we found a substantial decrease in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) cases in Dokuz Eylül University Hospital (4). There are some speculations and theories about this reduction. The general belief was that the fear of contagion at the hospital has discouraged the patients to admit emergency medical services. Another hypothesis is that true reduction in the incidence of acute cardiovascular disease because of low physical activity and the prevalence of resting state during quarantine may have partially contributed to the lower number of admissions with acute myocardial infarction (AMI) to hospitals (1). In this study, we aimed to investigate whether the reduction we showed in the first wave also occurred in the second wave.

**MATERIAL and METHODS**

The first COVID-19 case has been reported on March 11, 2020, in Turkey. As of March 16, 2020, elective cardiac invasive interventions were postponed at Dokuz Eylül University Cardiology Department. This period was called the first wave during the pandemic period in Turkey. After the first wave, restrictions in our country were mitigated and the elective cardiac procedures in our hospital were resumed. Nevertheless, in November 15, 2020, the number of coronavirus cases in our country increased substantially, so the elective cardiac procedures were suspended again in our hospital. This period was called the second wave of the pandemic in Turkey. In this study, we included the patients with STEMI who admitted to catheterization laboratory of Dokuz Eylül University Hospital with the purpose of primary percutaneous coronary intervention (PCI) between May 1, 2020 to October 14, 2020 and October 15, 2020 to December 15, 2020, in which the pandemic was exacerbated. This

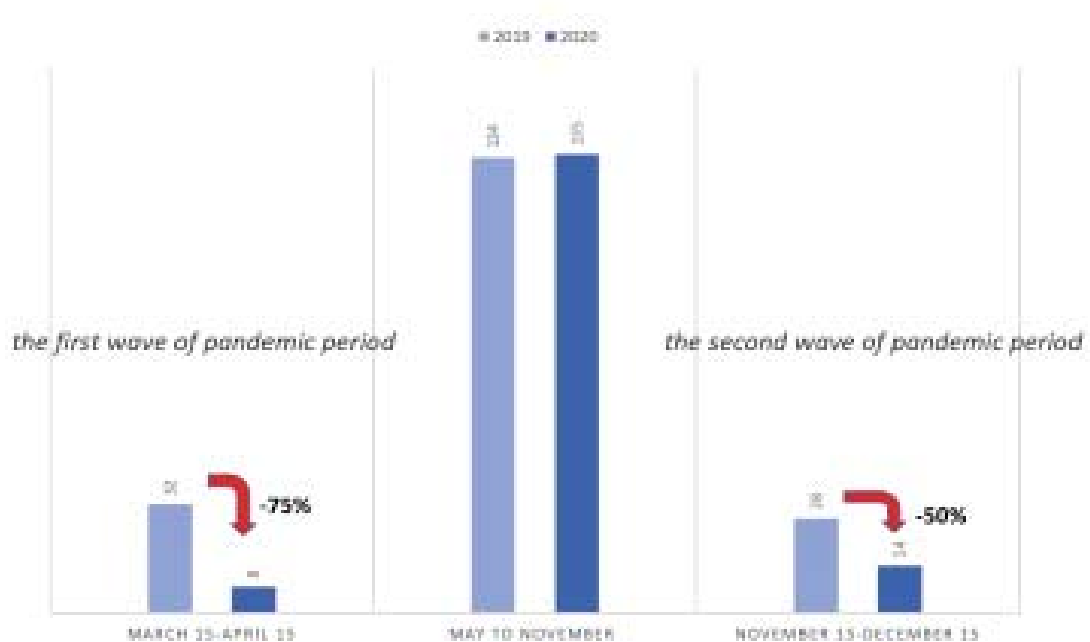
information was compared with a similar period from 2019 (May 1, 2019 to November 14, 2019 and November 15, 2019 to December 15, 2019). Data were collected retrospectively in this study. Information of patients admitted with STEMI was obtained from the angiography archive of our hospital on the specified dates. All patients who met the definition of STEMI were treated with primary PCI. The Institutional Review Board of Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Turkey (February 2020; 2021/04-32) approved the study protocol.

## RESULTS

During the first wave of pandemic period in Turkey (March 15, 2020, to April 15, 2020), eight cases were admitted to the catheterization laboratory for primary PCI, due to STEMI. It was determined that 32 patients were admitted to the catheterization laboratory in the same period of 2019 (March 15, 2019 to April 15, 2019). PCI numbers were decreased by 75% due to STEMI (Figure 1).

Similarly, during the second wave of pandemic period in Turkey (November 15, 2020, to December 15, 2020) 14 cases were admitted to the catheterization laboratory for primary PCI, due to STEMI. It was determined that 28 patients were admitted to the catheterization laboratory in the same period of 2019 (November 15, 2019 to December 15, 2019). PCI numbers were decreased by 50% due to STEMI (Figure 1).

However, when comparing 2019 and 2020, which we will call the year of the pandemic, the number of STEMI cases was similar. After the first wave, from May 1, 2020, to November 14, 2020, 135 consecutive patients with STEMI were admitted to the catheterization laboratory for primary PCI. In the same period of 2019 (May 1, 2019 – November 14, 2019) 134 patients were admitted to catheterization laboratory due to STEMI (Figure 1).



**Figure 1.** Number of ST-segment elevation myocardial infarction cases

## DISCUSSION

The main finding of this study is the marked reduction in the number of STEMI patients during the first and the second waves of the pandemic. However, when comparing 2019 and 2020, which we will call the year of the pandemic, the number of STEMI cases was similar between these two peaks.

During the first wave of the pandemic, we showed a 75% reduction in primary PCI numbers when compared to the same period in the previous year (4). Similar to our finding, data from northern Italy showed a dramatic reduction in the number of ACS at the time of the COVID-19 pandemic (5). The identical results were observed in the United States of America (U.S.), there was a 38% reduction of PCI in STEMI patients (6). In the largest nationwide registry conducted in 50 cardiology centers capable of 24/7 service for primary PCI in Turkey, it has been shown that there is a significant delay in the treatment of patients presenting with acute MI during the COVID-19 pandemic and it was observed that the time of patient admission to the hospital from the onset of symptoms significantly increased compared to the pre-pandemic period. There was 31.8% reduction in patients with STEMI and 56.4% in patients with non-STEMI (7). In our study, there was 75% reduction in STEMI in the first wave and 50% reduction in the second wave. The selectivity of emergency medical services in referring STEMI patients in the COVID 19 pandemic and the single center experience might explain this more pronounced reduction in STEMI cases our study. In this nationwide registry (7), there was no significant decline in the frequency of primary PCI treatment in STEMI between the pre-pandemic and pandemic periods (94.9% vs 92.1% respectively;  $p=0.075$ ). In our study, 22 patients who met the guideline definition of STEMI (8) in the first and second wave were treated with primary PCI as in the pre-pandemic period.

There are various hypotheses on the mechanisms for this decline. In some publications, it is suggested that patients avoid hospital admission because of the risk of infection and it is resulted in mortality in some patients before they reach the hospital (6). It is also thought that some patients are worried about unnecessary hospital

admissions. Less exposure to environmental and psychosocial stress factors due to the policy of staying home during the pandemic period may have contributed in this decline. In addition, skipping the diagnosis of STEMI due to selectivity in the perception of clinicians during pandemics seems to be another possible factor.

One of the distinctive results of this study is that the number of patients between the two waves, in which the pandemic period continues, is similar to the previous year. It might be speculated that patients do not avoid hospital admissions, except during the pandemic peaks. Our results might demonstrate that the society's fear of hospital admission is the main contributing factor in the decline during the first and second waves. This reduction in hospital admissions might cause substantial increase in case fatality and increased complication rates. The most worrying data from Italy were the three-fold increase in in-hospital mortality STEMI patients during the pandemic (8). Additionally, the number of out-of-hospital cardiac arrest cases were increased in the time course of Covid-19 outbreak in Italy (10). Centers for Disease Control (CDC) data also revealed that in the U.S, after mid-March, the number of people who died from ischemic heart disease and hypertension increased dramatically when compared with historical controls from the year before (11). Hospitalization rates for other cardiovascular diseases such as heart failure, atrial fibrillation, device malfunction and pulmonary embolism were also reduced during the pandemic period. The society's fear of hospital admission, especially in the peak periods, could be the major determinant of increased mortality in the future. A broad public health campaign is necessary to avoid these consequences. The media should have help to inform the public about the safety of hospitals and the potentially fatal consequences of acute myocardial infarction.

### Limitations

The most important limitation of our study is that it is a single-center study and therefore the sample size is small. A second limitation is that our study does not provide prognostic, time to treatment delays and door-to-balloon time informations. Finally, NSTEMI patients were

not included in our study so our results may not be generalizable to all acute MI patients.

In conclusion, we confirmed that the number of patients admitted to the catheter laboratory due to STEMI decreased in the second wave, as in the first pandemic wave, where the pandemic was exacerbated in Turkey.

#### REFERENCES

1. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al; Società Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2083-8.
2. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung SH, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2020;383(7):691-3.
3. Ibáñez B. Myocardial infarction in times of COVID-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020;73(12):975-7.
4. Ekin T, Ergene AO. Relationship between SARS-CoV-2 pandemic and ST-segment elevation myocardial infarction frequency. *Int J Cardiovasc Acad.* 2020; 6:147-9.
5. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med.* 2020;383(1):88-9.
6. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(22):2871-2.
7. Erol MK, Kayıkçıoğlu M, Kılıçkap M, Güler A, Yıldırım A, Kahraman F, et al. Treatment delays and in-hospital outcomes in acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A nationwide study. *Anatol J Cardiol.* 2020;24(5): 334-42.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119-77.
9. Spaccarotella CAM, De Rosa S, Indolfi C. The effects of COVID-19 on general cardiology in Italy. *Eur Heart J.* 2020;41:4298-300.
10. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383(5):496-8.
11. Leong DP, Eikelboom JW, Yusuf S. The Indirect Consequences of the Response to the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(2):186-8.





# COVID-19 pandemisinin akut koroner sendrom başvurularına ve kardiyologların tıbbi yaklaşımlarına etkisi

THE EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC ON ACUTE CORONARY SYNDROME APPLICATIONS AND MEDICAL APPROACHES OF CARDIOLOGISTS

 Hatice SOLMAZ<sup>1</sup>,  Zeynep ALTIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

**Amaç:** COVID-19 pandemisi, tüm dünyada COVID-19 dışı hastalıkların, hasta ve sağlık hizmeti sunucuları düzeyinde ötelenmesine neden olmuştur. Çalışmada, COVID-19 pandemisinin akut koroner sendrom başvurularına ve kardiyologların tıbbi yaklaşımlarına etkisi incelendi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada, ülkemizde ilk COVID-19 vakasının bildirildiği 11 Mart 2020 ile kontrollü normalleşmeye geçildiği 1 Haziran 2020 tarihleri arasında (Grup 1) ve 2019 yılının aynı döneminde (Grup 2) akut koroner sendrom tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatan hastalar retrospektif olarak tarandı. İki grup arasında demografik özellikler, akut koroner sendrom alt tanıları (ST elevasyonlu/ ST elevasyonu olmayan/subakut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, anstabil anjina pectoris) risk faktörleri, grace risk skoru, invaziv işlemleri, ekokardiyografi yapırlılığı, yatış süreleri, hastane içi mortaliteleri, birinci ay kontrol başvuruları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta sayıları Grup1'de (n=196) Grup2'ye (n=297) oranla %34 azalmıştır. Sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi Grup 2'de anlamlı yüksektir. ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü Grup 2'de (%35,6) Grup 1'e (%26,02) göre (p<0,05), subakut ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü Grup 1'de (%13,27) Grup 2'ye (%3,37) göre (p<0,001) anlamlı yüksektir. Grace risk skoru Grup 2'de (113,54±36,34) Grup 1'e (103,95±28,87) göre (p=0,013), hastane içi mortalite Grup 2'de (%6,7) Grup 1'e (%1,5) göre (p=0,007) anlamlı yüksektir. Birinci ay poliklinik kontrollü başvuruları Grup 2'de (%56,9) Grup 1'e (%36,73) göre (p<0,001) anlamlı yüksektir.

**Sonuç:** COVID-19 pandemisinin, acil ve ölümcül olan akut koroner sendrom başvuru sayılarında azalmaya neden olması, gelişebilecek kötü sonuçlar açısından kaygı vericidir. Pandemi, hekimlerin tıbbi yaklaşımında değişikliğe neden olmamışken başvuruları engelleyen veya geciktiren faktörlerin tespiti ve çözümüne yönelik çalışmaların gerekliliği ortaya çıkmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** akut koroner sendrom, COVID-19, pandemi

## Hatice SOLMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kardiyoloji Kliniği, İzmir/TÜRKİYE  
E-posta: hatice.solmaz@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-8474-1214>

**ABSTRACT**

**Objective:** The COVID-19 outbreak has caused diseases other than COVID-19 to be ignored by patients and healthcare providers worldwide. In our study, the impact of COVID-19 pandemic on acute coronary syndrome admissions and medical approaches of cardiologist was examined

**Materials and Methods:** Patients with acute coronary syndrome admitted to Coronary Intensive Care Unit between March 11-June 1, 2020, from the first COVID-19 case reported in our country till the controlled normalization, were included the study (Group-1) and compared with the patients at the same period of 2019 (Group-2). Demographic characteristics, acute coronary syndrome sub-types (ST elevation/ non-ST elevation/ sub-acute ST elevation myocardial infarction, unstable angina pectoris), risk factors, grace risk scores, invasive procedures, echocardiography imaging, hospitalization times, in-hospital mortality, control admissions were compared.

**Results:** The number of patients in Group 1 (n=196) were decreased by 34% compared to Group 2 (n=297). Smoking, hypertension and hyperlipidemia were significantly higher in Group 2. Non-ST elevation myocardial infarction in Group-2 (35.6%) compared to Group-1 (26.02%) (p<0.05), and sub-acute ST elevation myocardial infarction in Group-1 (13.27%) compared to Group-2 (3.37%) (p<0.001) was significantly higher. Grace risk score in Group-2 (113.54±36.34) compared to Group-1 (103.95±28.87) (p=0.013), in-hospital mortality in Group-2 (6.7%) compared to Group-1 (1.5%) (p=0.007), control admissions in Group-2 (56.9%) compared to Group-1 (36.73%) (p<0.001) were significantly higher.

**Conclusion:** The fact that the COVID-19 pandemic reduces the acute coronary syndrome admissions is alarming for the consequences that may occur in the future. Since the pandemic did not cause changes in the medical approach of cardiologists, then it is necessary to detect and solve the factors that block or delay hospital admissions.

Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilen virüs, 2019 yılının Aralık ayında Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletine bağlı Wuhan'da yeni bir koronavirüs olarak ortaya çıkmış, neden olduğu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) olarak adlandırılmıştır (1). Pandemiye yol açacak şekilde tüm dünyaya yayılan ve birçok ölüme yol açan COVID-19, yaşamsal seyrin ve sağlık hizmeti işleyişinin değişime uğradığı bir sürece neden olmuştur. COVID-19 ile enfekte hasta sayılarının fazlalığı, sağlık hizmetlerinin salgın ile mücadele edebilmek için bu alana yönelmesini zorunlu kılmıştır. Bu durum COVID-19 dışındaki hastalıklar için hizmet alımı ve sunumunda aksaklıklara neden olmuştur. Akut koroner sendrom (AKS) kliniğinin yaşamsal tehdit oluşturduğu, hızlı müdahale ve takip gerektirdiği düşünüldüğünde, AKS tanısıyla hastane başvurularının, hasta profillerinin ve hekimlerin bu hastalara tıbbi

yaklaşımlarının COVID-19 pandemisinde nasıl etkilendiği merak uyandırmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM****Çalışma Tasarımı ve Popülasyonu**

Çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesine, ülkemizdeki ilk COVID-19 vakasının bildirildiği 11 Mart 2020 tarihi ile kontrollü normalleşme sürecinin başladığı 1 Haziran 2020 tarihleri arasında (Grup 1) ve 2019'un aynı döneminde (Grup 2) Akut Koroner Sendrom alt tanuları ile yatışı yapılmış ardışık hastalar alındı.

**Verilerin Toplanması**

Çalışmaya dahil edilen her iki grubun verileri hastane kayıt sistemi üzerinden retrospektif olarak taranarak kaydedildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (non-STEMI), subakut STEMI (SaSTEMI), anstabil anjina pektoris (UAP) olmak üzere yatış tanuları, sigara kullanımı, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), koroner arter hastalığı (KAH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) varlığı olmak üzere AKS risk faktörleri, başvuru anındaki grace risk skoru (GRS), koroner anjiyografi (KAG), perkutan koroner girişim (PKG), koroner arter bypass greft cerrahisi (KABG) olmak üzere uygulanan invaziv işlemler, ekokardiyografi tetkikinin yapılması, hastane yatış süreleri, hastane içi mortalite oranları, birinci ay kontrol başvuruları iki grup arasında karşılaştırıldı. AKS açısından yukarıda belirtilen klasik risk faktörleri olmayan hastalar iki grup arasında ve ayrıca yatış tanuları baz alınarak karşılaştırıldı. Bu hastalarda inflamatuvar belirteç olarak nötrofil/lenfosit oranına bakıldı ve iki grup arasında karşılaştırma yapıldı.

STEMI için tanı kriterleri akut ve ısrarcı göğüs ağrısı ile beraber, 12 derivasyonlu EKG'de 20 dk'dan uzun süren, ardışık en az 2 derivasyonda 40 yaş altındaki erkeklerde  $\geq 2,5$  mm, 40 yaş ve üstündeki erkeklerde  $\geq 2$  mm, kadınlarda V2-V3 derivasyonlarında  $\geq 1,5$  mm ve/veya sol dal bloğu (LBBB) veya sol ventrikül hipertrofisi bulgusu olmadan diğer derivasyonlarda  $\geq 1$  mm ısrarcı ST segment elevasyonu, ayrıca posterior MI için tanımlayıcı olan, V1-V3 derivasyonlarda terminal T dalgasının pozitifliği ve ST segment depresyonunun ve V7-V9 derivasyonlarında  $\geq 0,5$  mm ST segment elevasyonunun eşlik etmesi olarak kabul edildi. İsrarcı göğüs ağrısı başlangıcı sonrasında çok erken başvurularda EKG'deki amplitüdü artmış sivri T dalgaları klinikle beraber değerlendirilerek hiperakut STEMI olarak değerlendirildi. Non-STEMI için tanı kriterleri, akut başlangıçlı göğüs ağrısıyla beraber, 12 derivasyonlu EKG'de tamamen normal bulguların varlığı veya ısrarcı ST segment elevasyonu olmamak kaydıyla, geçici ST segment elevasyonu, ısrarcı veya geçici ST segment depresyonu, T dalga inversiyonu, düzleşmesi ya da psödonormalizasyonuna eşlik eden troponin pozitifliği olarak kabul edildi. Subakut STEMI, EKG'de persistan ST elevasyonu, yeni gelişen Q-dalgası ve göğüs ağrısı başlangıcı üzerinden en az 12 saat geçmiş ve ısrarcı ağrının devam ettiği, gecikmiş başvuru STEMI olarak kabul

edildi. UAP için tanı kriterleri istirahat halinde ya da minimal egzersiz ile göğüs ağrısı varlığında, 12 derivasyonlu EKG'de tamamen normal bulguların veya ısrarcı ST segment elevasyonu olmamak kaydıyla, geçici ST segment elevasyonu, ST segment depresyonu, T dalga inversiyonu, düzleşmesi ya da psödonormalizasyonuna troponin pozitifliğinin eşlik etmemesi olarak kabul edildi.

Hastane içi mortalite tahmini için kullandığımız Grace risk skoru, hastalarda yaş, dakikadaki kalp hızı, sistolik kan basıncı, kreatinin düzeyi, EKG'de ST segment düzeyinde değişiklik durumu, başvuru esnasında kardiyak arrest olup olmadığı, kardiyak biyobelirteçlerin pozitifleşip pozitifleşmediği, Killip sınıfı parametreleri kullanılarak hesaplandı.

#### Etik Onay

Araştırma için Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul'undan 2020/14-34 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

#### İstatistik

Araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirmesinde Statistical Package for the Social Sciences 18 paket programı kullanıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenlerde hastaların dağılımını göstermek amacıyla sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Hastaların tanılara göre prevalansı hesaplandı. Sürekli değişkenler Kolmogrov-Smirnov test ile normal dağılım açısından analiz edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler Student's t-test ile normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizinde chi-square (Pearson Chi-Square, Fisher's Exact Test) test uygulandı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

Grup-1'de 196 hasta (%77,04 erkek), Grup-2'de 297 hasta (%72,73 erkek) vardır. Hasta sayısı Grup-1'de %34 oranında azalmıştır. Grup-1'de yaş ortalaması  $58,24 \pm 11,83$ ; Grup-2'de yaş ortalaması  $61,47 \pm 12,61$ 'dir. Yaş ortalaması Grup-2'de Grup-1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p=0,010$ ). Risk faktörleri açısından Grup-2'de Grup-1'e göre sigara kullanımı (sırasıyla

%51,85'e %29,59,  $p<0,001$ ), Hipertansiyon (sırasıyla %51,8'e %37,24,  $p<0,001$ ) ve Hiperlipidemi (sırasıyla %37,37'e %25,  $p=0,004$ ) varlığı anlamlı düzeyde yüksektir. DM, KAH, KBH varlığı iki grupta da benzerdir. AKS açısından belirlenen klasik risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hasta sayısı Grup-1'de Grup-2'ye göre (sırası ile %21,6'ya %4,4,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Grace risk skoru Grup-2'de Grup-1'e göre (sırasıyla  $113,54\pm36,34$ 'e  $103,95\pm28,87$ ,  $p=0,013$ ) anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo-1). Yatış tanıları karşılaştırıldığında STEMI VE UAP yatışları iki grup arasında benzerdir. Non-STEMI yatışları Grup-2'de Grup-1'e göre (sırasıyla %35,69'a %26,02,  $p<0,05$ ), SaSTEMI

yatışları Grup-1'de Grup-2'ye göre (sırasıyla %13,27'ye %3,37,  $p<0,001$ ) anlamlı düzeyde yüksektir. İnvaziv girişim oranları, ekokardiyografi yapılması, yatış süreleri iki grupta benzerdir. Hastane içi mortalite oranları Grup-2'de Grup-1'e göre (sırasıyla %6,7'ye %1,5,  $p=0,007$ ) anlamlı düzeyde yüksektir. Birinci ay kontrol başvuruları Grup-2'de Grup-1'e göre (sırasıyla %56,9'e %36,73,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo-2). AKS açısından belirlenen klasik risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hastalar tanılarına göre karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık yoktur (Tablo-3).

**Tablo 1.** Grupların demografik verileri ve risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Grup-1	Grup-2		p
Cinsiyet (Erkek), n (%)	151 (77,04)	216 (72,73)	$\chi^2 = 1,155$	0,283
Yaş (ortalama $\pm$ SS)	58,24 $\pm$ 11,83	61,47 $\pm$ 12,61	$z = -2,574$	0,010*
Sigara, n (%)	58 (29,59)	154 (51,85)	$\chi^2 = 23,871$	<0,001*
Hipertansiyon, n (%)	73 (37,24)	154 (51,85)	$\chi^2 = 10,141$	<0,001*
Diyabetes Mellitus, n (%)	50 (25,51)	73 (24,58)	$\chi^2 = 0,055$	0,815
Hiperlipidemi, n (%)	49 (25)	111 (37,37)	$\chi^2 = 8,274$	0,004*
Kronik Böbrek Hastalığı, n (%)	120 (61,22)	193 (65,2)	$\chi^2 = 0,806$	0,369
Koroner Arter Hastalığı, n (%)	56 (28,57)	78 (26,26)	$\chi^2 = 0,318$	0,573
Grace Risk Skoru (ortalama $\pm$ SS)	103,95 $\pm$ 28,87	113,54 $\pm$ 36,34	$z = -2,483$	0,013*
Risk Faktörü Yok, n (%)	43(21,6)	13 (4,4)	$\chi^2 = 36,037$	<0,001*

\* İstatistiksel olarak anlamlı,  $p<0,05$

**Tablo 2.** Grupların tanı, tetkik, tedavi ve klinik parametreleri açısından karşılaştırılması

	Grup-1	Grup-2		p
STEMI, n (%)	98(50)	142(47,81)	$\chi^2 = 0,226$	0,634
SaSTEMI, n (%)	26(13,27)	10(3,37)	$\chi^2 = 19,331$	<0,001*
Non-STEMI, n (%)	51(26,02)	106(35,69)	$\chi^2 = 5,087$	0,024 *
UAP, n (%)	23(11,73)	39(13,13)	$\chi^2 = 0,209$	0,647
Yatışta Ekokardiyografik Görüntüleme, n (%)	149(76,02)	240(80,81)	$\chi^2 = 1,626$	0,202
Koroner Anjiyografi, n (%)	193(98,47)	290(97,64)	$\chi^2 = 0,406$	0,524
Perkutan Koroner Girişim, n (%)	165(84,18)	240(80,81)	$\chi^2 = 1,442$	0,486
Medikal Tedavi Kararı, n (%)	25(12,76)	46(15,49)	$\chi^2 = 0,715$	0,398
KABG, n (%)	9(4,59)	20(6,73)	$\chi^2 = 2,470$	0,291
Ölüm, n (%)	3(1,5)	20 (6,7)	$\chi^2 = 7,1$	0,007*
Hastane Yatış Günü, (ortalama±SS)	3,74±2,06	4,11±2,51	$z = - 1,572$	0,116
1.Ay Kontrol Başvurusu, n (%)	72(36,73)	169(56,9)	$\chi^2 = 19,220$	<0,001*

STEMI: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, SaSTEMI: Subakut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, Non-STEMI: Non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, UAP: Anstabil anjina pektoris, KABG: Koroner arter bypass greft cerrahisi

\* İstatistiksel olarak anlamlı, p<0,05

**Tablo 3.** Klasik risk faktörü taşımayan hastaların klinik tanılarına ve inflamatuvar belirteçlerine göre karşılaştırılması

	Grup-1	Grup-2	$\chi^2$	p
STEMI, n (%)	31 (50)	6 (47,81)	1,006	0,634
SaSTEMI, n (%)	2 (13,27)	2 (3,37)	0,331	0,874
Non-STEMI, n (%)	5 (26,02)	3 (35,69)	1,087	0,789
UAP, n (%)	5 (11,73)	2 (13,13)	0,209	0,647
NLO (median)	2,72 (0,92-100)	6,2 (3,4-52,1)		0,232
Lökosit ( $10^3/mm^3$ ) (median)	10,6 (3,4-21,0)	10,3 (8,4-19,0)		0,334

STEMI: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, SaSTEMI: Subakut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, Non-STEMI: Non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, UAP: Anstabil anjina pektoris, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı

\* İstatistiksel olarak anlamlı, p<0,05

## TARTIŞMA

Bu çalışmada COVID-19 pandemisinin, erken müdahalenin hayat kurtarıcı olduğu AKS kliniği ile hastaneye başvurularda azalmaya neden olduğu buna karşılık hekimlerin tıbbi yaklaşımlarında değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. COVID-19'dan ciddi düzeyde etkilenen ülkelerde, bizim çalışmamıza benzer şekilde AKS başvurularında azalma olduğu bildirilmiştir (2-5). AKS başvuru sayılarındaki düşüş, kardiyak acillerin azalmasından ziyade, pandemi sürecinde 112 acil sağlık hizmetlerinin COVID-19 ile enfekte hastalara

yoğunlaşması, Koroner yoğun bakım ünitesi yataklarının bu hasta grubuna ayrılması, pandemi kontrolü kapsamında uygulanan sokağa çıkma yasakları ve enfekte olma korkusu ile hasta ve yakınlarının başvuruları ötelemesi nedeniyle olabilir (6). Ülkemizde COVID-19 pandemisinin 112 acil sağlık hizmetleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, pandemi döneminde trafik kazaları, adli olaylar, iş kazaları, yaralanmalar, yangın vakaları azalmasına rağmen, önceki yıl ile karşılaştırıldığında, aranma sayısında %90,8, görev ve vaka sayısında ise sırası ile %11,3 ve %9,8 oranında artış gözlenmiştir (7). Görev ve vaka sayısında artışın yanında,



daha dikkat çekici olan aranma sayısındaki artış, hastaların mevcut şikâyetleri ile ilgili hastaneye başvurmak yerine, sağlık profesyonellerini arayarak yardım talep etme ihtiyaçlarıyla açıklanmıştır. Aynı çalışmada pandemi döneminde, tüm 112 acil sağlık vakalarının %18,1'inin COVID-19 vakaları olduğu, bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzer şekilde kardiyak acil durumların (miyokard enfarktüsü ve pandemik dönemde anjina pektoris), bazı hastanelerde COVID-19 teması olmayan bu gruptaki hastalar için özel önlemler alınmasına ve bölümler ayrılmasına rağmen azalmış olduğu saptanmıştır. Bu önlemlere rağmen bu gruptaki hasta sayısının azalması, hastaların COVID-19 bulaşma korkusuyla sağlık hizmetlerini ertelemeleri ve hastaneye gitmek istememelerine bağlanmıştır (7). Ülkemizde Eskişehir il ambulans servisi başhekimliğinin faaliyet raporu verilerine göre ise, pandemi döneminde bir önceki yıl ile karşılaştırıldığında %20 oranında artan vaka sayısı olduğu ve bu artışın %89'unun olası-kesin covid vakaları olduğu ortaya koyulmuştur (8). Bu sonuçlar 112 acil sağlık hizmetlerinin COVID-19 ile enfekte hastalara yoğunlaştığının bir göstergesi olabilir.

Bizim merkezimizde Koroner Yoğun Bakım Ünitesine COVID-19 ile enfekte hasta yatışı yapılmamıştır. Ancak hastanemizin ağırlıklı olarak ekonomik imkânları sınırlı hastalara hizmet veriyor olması nedeniyle, hastalar sağlık hizmetine erişimde sorunlar yaşamış olabilir. Ülkemizde pandemi döneminde AKS tanılı hastaların covid öncesi dönem ile karşılaştırmalı verilerine ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmada yaş açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması, pandemi sürecinde özellikle 65 yaş ve üstü hasta grubuna uygulanan sokağa çıkma kısıtlılıklarına bağlanmıştır (9). Pandemi döneminde SaSTEMI başvurularında artma, Non-STEMI başvurularında azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. Braith ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde STEMI başvurularında iki grup arasında anlamlı fark izlenmezken, Non-STEMI başvuruları pandemi döneminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (4). Bir başka çalışmada, De Rosa ve arkadaşları, pandemi döneminde hem STEMI hem de Non-STEMI başvurularında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamışlardır. Bu azalma, bizim sonuçlarımıza

benzer şekilde Non-STEMI'da daha belirgindir (10). Araştırmada STEMI başvurularında iki grup arasında farklılık gözlenmemesini, bu hastalarda semptomların ertelenip ötelenemeyecek düzeyde dramatik seyretmesine bağladık. Diğer taraftan Subakut dönemde başvuran hasta sayısının pandemi öncesi döneme kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermesi, bu gruptaki hastaların şiddetli semptomlara rağmen gerek hastanelerden gerekse sağlık hizmeti sunucularından enfekte olma korkusuyla hastaneye geç başvurdukları, 112'ye geç ulaşmaları, hastanelerdeki doluluk oranlarından dolayı müdahalede geç kalınması, hastaneye yatırımları halinde korunma tedbirleri kapsamında aileleriyle görüşemeyecekleri korkusu, medya ve sağlık otoritelerinin sağlık sistemini meşgul etmeme konusundaki uyarılarını sorumluluk bilinci ile dikkate almaları nedeniyle olabilir.

Çalışmamızda hipertansif, sigara kullanan ve hiperlipidemik hasta başvurularının pandemi döneminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. Bu süreçte yapılan birçok çalışma, COVID-19 enfeksiyonu açısından ek hastalık varlığının riskini ortaya koymuş, HT'nin risk faktörlerinin başında geldiği özellikle vurgulanmıştır (11-13). Bu durum HT patofizyolojisi ile COVID-19 etkeni virüs hareketinin enzimatik, reseptör ya da immün yanıt düzeyindeki benzerliklerine bağlanmıştır (14). Gerek ulusal gerekse uluslararası kardiyoloji dernekleri bu dönemde HT'nin enfeksiyon açısından yüksek risk vurgusunu ve tedavi yönetiminde izlenmesi gereken yolu yazılı ve sözlü bilgilendirmelerle etkili şekilde yapmışlardır. Bu durum hipertansif hastalarda enfekte olma korkusunu tetikleyerek başvurularda azalmaya neden olmuş olabilir. Benzer şekilde sigara ve sigara ile ilişkili hastalıkların COVID-19 seyrinde prognostik rol oynadığı ortaya koyulmuştur (15-17) ve HT'de olduğu gibi sosyal ve yazılı medyada da sigara kullanımı ve COVID-19 enfeksiyonu riski ile ilgili bilgilendirmeler yapılmıştır. Özellikle solunum yolunu etkileyen koronavirüsün, vücuda nazal ve oral üst solunum yolu mukozasından girmesi, sigara içme aktivitesi sırasında sürekli elden ağza temasla kontaminasyon riskinin artması bulaş olasılığını arttırabilmektedir. Dünya sağlık örgütü COVID-19 pandemisinde tütün kullanımı ile ilgili bir açıklama yayınlanmış, sigara kullanımında seyrin ağır olduğuna

vurgu yaparak, özellikle bu dönem içerisinde sigara bırakma ve kanıtlanmış nikotin bırakma tedavi yöntemleri kullanılarak sigaranın bırakılması gerektiğini önermiştir. COVID-19 pandemisinin sigara bırakma başarısına etkisinin telefon ile iletişim kurularak araştırıldığı bir çalışmada, pandemi döneminde sigara bırakma oranının bir önceki yıla göre istatistiksel anlamlılığa ulaşan düzeyde arttığı bildirilmiştir (18). Çalışmamızda pandemi döneminde başvuran hastalarda sigara kullanım oranlarının, pandemi öncesi döneme göre düşük saptanmasının nedeni sigara kullanıcılarının enfekte olma kaygısı ile izole olma tercihleri olabilir. Hiperlipidemi laboratuvar bağımlı bir tanıdır. LDL düzeyinin değerlendirilmesi baz alınarak, tanı koyulurken hastaların DM veya KAH gibi mevcut diğer tanıları da göz önünde bulundurulmaktadır. Araştırmamızda hiperlipidemik hasta başvurularının pandemi döneminde istatistiksel olarak düşük gözlenmesinin nedeni, kontrolsüz komorbiditelere sahip hastaların bu süreçteki başvuru azlığı olabilir.

Çalışmamızda GRS, pandemi öncesi dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bizim bulgularımızın aksine Secco ve arkadaşları GRS'yi pandemi döneminde istatistiksel olarak daha yüksek saptamışlardır (2). Araştırmamızda pandemi öncesi dönemde GRS'yi daha yüksek saptamış olmamız; skor hesaplanırken kullanılan hasta yaşının ve HT bulunma oranının bu dönemde yüksek saptanmasından, Non-STEMI başvurularının pandemi öncesinde daha yüksek oranda iken; STEMI, UAP ve KBH'nın her iki grupta benzer olmasından ve pandemi öncesi dönemde AKS açısından klasik risk faktörlerine sahip olan hasta başvurularının daha yüksek oranda olmasından kaynaklanmış olabilir.

Araştırmada hastane içi ölüm oranları, GRS değerleri ile örtüşen şekilde, pandemi öncesi dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlenmiştir. Fransa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, STEMI tanılı hastalarda pandemi öncesi ve sonrası dönemde hastane içi mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (19). On çalışmalık bir metaanalizde STEMI'da hastane içi mortalitenin pandemi döneminde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşan düzeyde yüksek olduğu, bunun dışında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (20).

Tüm bunlara ek olarak yapılan güncel çalışmalar pandemi döneminde COVID-19 dışı vakalarda gerek hastane dışı arrestlerin, gerekse hastane dışı ölümlerin, pandemi öncesi döneme göre arttığını göstermiştir (21,22). Bunun nedeni pandemi sürecinde yaşanan sağlık sistemi işleyişindeki aksaklıklara ek sosyal, psikolojik, ekonomik, yönetsel, iletişim alanlarındaki değişikliklerin, kontrolsüz komorbiditelere sahip hastalarda, hastane başvuruları üzerine caydırıcı rolü olabilir. Araştırmada, pandemi döneminde hastaların 1. ay poliklinik kontrolü başvurularının istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptanmasını da aynı sebeplere bağlayabiliriz.

Çalışmada iki grup arasında tanı ve tedavi amaçlı uygulanan kateter laboratuvarı işlemleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hem AKS hem de STEMI başvuruları değerlendirilerek yapılan güncel çalışmalar bizim sonuçlarımızın aksine pandemi döneminde girişimsel işlem oranlarında düşüş saptamışlardır (23, 24). Avrupa Perkutan Kardiyovasküler Girişim Birliğinin hazırladığı kanıta dayalı protokoller, pandemi döneminde bütün hastalara enfekteymiş gibi yaklaşarak, STEMI'ların hepsinin, NSTEMI'ların ise çok yüksek riskli olanlarının kateter laboratuvarına alınmasını, yüksek riskli olanların ise imkânlar dâhilinde öncelikle Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjio (KBTA) ile değerlendirilmesini önermişlerdir (25). Merkezimizde KBTA için optimal koşullar sağlanamaması nedeniyle konvansiyonel yöntem tercih edilmiştir. 7/24 primer perkutan koroner girişim merkezi olan hastanemizde gerek acil ve poliklinik yatışları gerekse sevk edilen vakalar en düşük ihtimalle yüksek riskli hastalardır. Ek olarak, hastanemizin pandemi hastanesi olarak hizmet vermesi nedeniyle, merkezimize AKS başvurularının azalması, elektif vakaların iptal edilmesi, yapısal kalp hastalıkları ile ilgili girişimlerin ertelenmesi, kateter laboratuvarlarımızın mevcut hastalar için kullanılabilirliğini kolaylaştırmış olabilir. Merkezimizde kateter laboratuvarı işlemlerinde, kişisel koruyucu ekipman eksikliği yaşanmamış olması, girişim sayılarının düşmemesinin bir diğer nedeni olabilir.

Araştırmada uygulanan revaskülarizasyon yöntemleri bakımından iki grup arasında hem PCI hem de CABG ile revaskülarizasyon benzer saptanmıştır. Hastanede yatış süreleri açısından da anlamlı farklılık

saptanmamıştır. Bizim bulgularımızın tersine Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, pandemi döneminde CABG ile revaskülarizasyondan ziyade PCI ile revaskülarizasyon tercih edilmiş ve hastane yatış sürelerinde azalma gözlenmiştir (26).

Araştırmamızda iki grup arasında yatış sürecince ekokardiyografik görüntüleme yapılması açısından fark yoktur. Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneğinin COVID-19 pandemisinde kardiyak görüntüleme konusundaki önerileri, belirgin semptomatik akut kardiyak hastalıklarda, maruziyet süresini en aza indirecek şekilde ve koruyucu ekipman kullanımı ile belirli parametreler değerlendirilerek ekokardiyografik görüntüleme yapılması şeklindedir (27). Biz çalışmamızda ekokardiyografi yapılmasının pandemi döneminde azalmamasını gerek tedavinin optimal şekilde düzenlenmesinde gerekse komplikasyonların değerlendirilmesinde elimizi kuvvetlendiren temel tetkik olmasına bağladık. KYBÜ'ye yatırılan hastaların enfekte olmayışı da iki grup arasında istatistiksel açıdan farklılık gözlenmemesinin nedeni olabilir.

Araştırmamızın birtakım kısıtlılıkları olduğunu düşünmekteyiz. Bunlardan ilki COVID-19 ile enfekte AKS olduğu düşünülen hastaların çalışma grubumuza dâhil edilmemesidir. Bunun nedeni çalışma tasarımını yaparken COVID-19 hastalığının AKS kliniğine etkisini değil, pandemi sürecinin AKS hasta başvurularına ve hekimlerin yaklaşımına etkisinin hedeflenmesidir. Bilindiği gibi COVID-19 enfeksiyonu ile birlikte olan MI'ların çoğu tip-2 MI olup birincil enfeksiyon, hemodinamik instabilizasyon ve solunum düzensizliği ile ilişkilidir. Altta yatan stres kardiyomiyopatisi, olası miyokardit, non-koroner miyokard hasarı, enfeksiyona ikincil inflamatuvar ve hemodinamik tablodan kaynaklanan semptomlar, EKG değişiklikleri ve kardiyak enzim artışı, AKS tanısının net olarak konulmasını zorlaştıran etkenlerdir (28). Tip-1 MI'ın geliştiği hasta grubunda ise COVID-19 sürecinin inflamasyon, koagülasyon, platelet ve endotel fonksiyonları üzerinde oluşturduğu değişiklikler hastalığın natürü ile ilişkilidir (29, 30). Bu konudaki belirsizliklerin araştırmamızın sonuçlarını etkileyebileceği düşüncesi ile bu hasta grubu araştırmaya dâhil edilmemiştir. COVID-19 ile enfekte hasta grubunda AKS'nin incelendiği bir

araştırma tasarımının ülkemiz adına bilime katkısının olacağı kanısındayız. Mevcut araştırmamızın ikinci kısıtlılığı acil servise başvuran ve yoğun bakım doluluğu nedeniyle sevki gerçekleştirilen hastaların çalışmaya dahil edilmemesidir. Retrospektif, tek merkezli ve düşük hasta sayılı oluşu çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır. Çok merkezli ve geniş hasta popülasyonlu bir araştırma tasarımı ülkemizdeki genel eğilimi daha iyi yansıtabilir.

Sonuç olarak, pandemi döneminde tüm dünyada sağlık talebinde bir artış olmuştur. Mevcut sağlık kuruluşlarının kapasitesini aşan bu olağandışı durum birçok karşılanmayan sağlık talebine yol açmıştır. Sağlıklı bireylerin takipleri aksamış, hastalık erken tanılama çalışmaları askıya alınmış, kronik hastalıkların izlemleri aksamış, elektif girişimsel işlemler ertelenmiştir. Artan ölüm sayıları da değerlendirildiğinde acil ve ölümcül bir durum olan AKS hastalarının durumu toplum sağlığı açısından önemli bir araştırma konusu olmuştur. AKS kliniğinde, göz ardı edilemeyecek sayıda hasta sağlık hizmetine ulaşamamıştır. Hastane başvuru sayılarındaki azalma hem pandemiye hazırlıksız yakalanan sağlık sistemine bağlı aksaklıklara hem hasta kaynaklı tercihlere hem de tıp dışında birçok çalışma ile ortaya çıkarılacak sebeplere bağlı olabilir. Çalışmamız kardiyoloji profesyonelleri açısından bakıldığında bu zorlu süreçte dahi mevcut aksaklıkların sağlık hizmeti sunumu ile minimale indirilmesi için gereken tıbbi yaklaşımın kaçınılmadan gerçekleştirildiğini göstermiştir. Buna rağmen pandemi gibi, yükü mevcut sağlık sistemini aşacak olağandışı durumlar ile karşı karşıya kalınabileceği farkındalığı ile hasta başvurularını engelleyen veya geciktiren faktörlerin yakından incelenmesi, dijital teknoloji altyapısının hazırlanarak sağlık sistemine entegrasyonunun sağlanması halinde, AKS ve diğer hayati klinik durumların kötü sonuçlarının önüne geçilebileceği ve bu alanda yapılacak her çalışmanın insanlığa katkısının önemli olduğu kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. World Health Organization [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Erişim tarihi: 02.Mart.2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

2. Secco GG, Zocchi C, Parisi R, Roveta A, Mirabella F, Vercellino M, et al. Decrease and Delay in Hospitalization for Acute Coronary Syndromes During the 2020 SARS-CoV-2 Pandemic. *Can J Cardiol.* 2020;36:1152-5.
3. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med.* 2020;383:88-9.
4. Braiteh N, Rehman WU, Alom M, Skovira V, Breiteh N, Rehman I, et al. Decrease in acute coronary syndrome presentations during the COVID-19 pandemic in upstate New York. *Am Heart J.* 2020;226:147-51.
5. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J.* 2020;41:1852-3.
6. Indolfi C, Spaccarotella C. The outbreak of COVID-19 in Italy: fighting the pandemic. *JACC Case Rep.* 2020;15:1414-8.
7. Şan İ, Usul E, Bekgöz B, Korkut S. Effects of COVID-19 Pandemic on Emergency Medical Services. *Int J Clin Pract.* 2021;75:5:e13885.
8. Pala SÇ, Pala VG, Metintas S, Ozakin E, Eveyik Z, Bilge U. Eskişehir İl Ambulans Servisi Başhekimliği Covid-19 Pandemi Yönetimi Faaliyet Raporu (01/01/2020-30/06/2020). doi:10.13140/RG.2.2.27461.68327. Erişim adresi: <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/114277,covid-19-faaliyet-raporupdf.pdf?0%27%20target=>
9. Türkiye Cumhuriyeti İçişleri Bakanlığı [Internet]. 65 Yaş ve Üstü ile Kronik Rahatsızlığı Olanlara Sokağa Çıkma Yasağı Genelgesi. [Erişim tarihi: 02.Şubat.2020]. Erişim adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/65-yas-ve-ustu-ile-kronik-rahatsizligi-olanlara-sokaga-cikma-yasagi-genelgesi>
10. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* 2020;41:2083-8.
11. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020;33:373-4.
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020;395:1054-62].
14. Kamyshnyi A, Krynytska I, Matskevych V, Marushchak M, Lushchak O. Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *Int J Hypertens.* 2020;4:8019360.
15. Gülsen A, Yigitbas BA, Uslu B, Drömann D, Kilinc O. The Effect of Smoking on COVID-19 Symptom Severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Med.* 2020;2020:7590207.
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;28:1054-62.
17. Gupta I, Sohail MU, Elzawawi KE, Amarah AH, Vranic S, Al-Asmakh M, et al. SARS-CoV-2 infection and smoking: What is the association? A brief review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:1654-60.
18. Kayhan Tetik B, Gedik Tekinemre I, Taş S. The Effect of the COVID-19 Pandemic on Smoking Cessation Success. *J Community Health.* 2021;46:471-5.
19. Mesnier J, Cottin Y, Coste P, Ferrari E, Schiele F, Lemesle G, et al. Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after lockdown according to regional prevalence of COVID-19 and patient profile in France: a registry study. *Lancet.* 2020;5:536-42.

20. Rattka M, Dreyhaupt J, Winsauer C, Stuhler L, Baumhardt M, Thiessen K, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on mortality of patients with STEMI: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2020;2020;heartjnl-2020-318360. [published online ahead of print].
21. Rashid HM, Gale Hons CP, Curzen HN, Ludman HP, De Belder HM, Timmis HA, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on the Incidence and Management of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Patients Presenting With Acute Myocardial Infarction in England. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e018379.
22. Jacobson SH, Jokela JA. Non-COVID-19 excess deaths by age and gender in the United States during the first three months of the COVID-19 pandemic. *Public Health*. 2020;189:101-3.
23. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet*. 2020;396:381-9
24. Rodríguez LO, Cid AB, Ojeda S, Martín MJ, Rumoroso JR, López PR, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in Spain. *REC Interv Cardiol*. 2020;2:82-9.
25. Chieffo A, Stefanini GG, Price S, Barbato E, Tarantini G, Karam N, et al. EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J*. 2020;41:1839-51.
26. Chan DZL, Stewart RAH, Kerr AJ, Dicker B, Kyle CV, Adamson PD, et al. The impact of a national COVID-19 lockdown on acute coronary syndrome hospitalisations in New Zealand (ANZACS-QI 55). *Lancet Reg Health West Pac*. 2020;5:100056.
27. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Salvo GD, Donal E, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:592-8.
28. Cameli M, Pastore MC, Mandoli GE, D'Ascenzi F, Focardi M, Biagioni G, et al. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: Current Data and Future Implications. *Front Cardiovasc Med*. 2021;28:593496.
29. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-8.
30. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:405-7.



# Telemedicine-based early rule out electrocardiography algorithm: Hydroxychloroquine in COVID-19 patients

HİDROKSİKLOROKİN TEDAVİSİ ALACAK COVID-19 HASTALARINDA ELEKTROKARDİYOĞRAFİ TAKİBİNİ ERKEN SONLANDIRAN TELETIP TEMELLİ ALGORİTMA

 Oğuzhan Ekrem TURAN<sup>1</sup>,  Reşit Yiğit YILANCIOĞLU<sup>1</sup>,  Çetin ALAK<sup>1</sup>,  Ahmet Anıl BAŞKURT<sup>1</sup>,  Burak HÜNÜK<sup>2</sup>,  Esra DUĞRAL<sup>3</sup>,  Aylin ÖZGEN ALPAYDIN<sup>3</sup>,  Figen COŞKUN<sup>4</sup>,  Mehmet Birhan YILMAZ<sup>1</sup>,  Asım Oktay ERGENE<sup>1</sup>,  Emin Evren OZCAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Yeditepe University School of Medicine, Istanbul, TURKEY

<sup>3</sup>Department of Pulmonar Diseases, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

<sup>4</sup>Department of Emergency Medicine, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

## ABSTRACT

**Objective:** Drugs with the potential to prolong QT are used in the treatment of coronavirus 19 (COVID-19) pneumonia. We have developed a telemedicine-based corrected QT (QTc) follow-up algorithm that allows early rule out for follow up. In this study, we investigated the availability and safety of the algorithm.

**Materials and Methods:** Consecutive patients; administered hydroxychloroquine (HCQ) for COVID-19 pneumonia were enrolled into digital ECG recording program which includes QTc follow-up algorithm.

**Results:** Patients were classified into three groups as follows: Those excluded promptly from the QTc follow-up based on two consecutive ECG findings (early rule out, n=92) and those for whom the follow-up was continued (n=12) and the usual care group (n=68). Of note, 237 ECG tracings were performed in our algorithm population contrary to standard practice of daily-recommended ECG monitoring which could have yielded 975 ECG tracings along with accompanied risks of exposure. This way; we ended in 738 (75.7%) fewer ECG tracings. Sustained ventricular arrhythmia or sudden cardiac death was not observed in the entire patient population.

**Conclusion:** It is safe to rely on telemedicine-based early rule out algorithm in COVID-19 patients, receiving hydroxychloroquine treatment. This algorithm abolished the need for further ECG in majority of patients without increased risk during follow up. These algorithms can significantly reduce the healthcare worker exposures by eliminating the need for ECG follow-up promptly.

**Keywords:** COVID-19, QT, hydroxychloroquine, telemedicine, early rule out

## Oğuzhan Ekrem TURAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji AD

İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE

E-posta: [oguzhanekrem@gmail.com](mailto:oguzhanekrem@gmail.com)

 <https://orcid.org/0000-0003-3557-1682>



**ÖZ**

**Amaç:** Koronavirüs 19 (COVID-19)'a bağlı pnömoni tedavisinde QT'yi uzatıp ölümcül aritmik olay geliştirme potansiyeli olan ilaçlar telemetrik ya da elektrokardiyografik (EKG) düzeltilmiş QT (QTc) takibi ile kullanılmıştır. Yakın zamanda geliştirilen birçok algoritma sıkı QTc takibi önerirken biz QTc takibini erken sonlandıran teletıp temelli QTc takip algoritması geliştirdik. Bu çalışmada algoritmanın uygulanabilirliği ve güvenilirliğini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** COVID-19'a bağlı pnömoni tedavisinde en az 2 doz hidroklorokin almış ve dijital QTc takip platformunda EKG kayıtları paylaşılan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

**Bulgular:** Hastalar, birbirini izleyen iki EKG bulgusuna göre erken takipten çıkarılan (n = 92), takibe devam edilen (n = 12) ve EKG takibi olmayan olağan bakım hastaları (n= 68) gruplarına ayrıldı. Hastalara standart günlük EKG takibi yapılırdı 975 EKG çekilecekti. Erken dışlama algoritmasıyla, standart uygulamasının aksine 237 EKG izlemi gerçekleştirilmiştir. Bu sayede 738 (% 75,7) daha az EKG çekimi ile sağlık çalışanlarının COVID-19 hasta ile maruziyeti azaltılmıştır. Hasta popülasyonunda hiçbir olguda sürekli ventriküler aritmi veya ani kardiyak ölüm gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Hidroksiklorokin tedavisi gören COVID-19 hastalarında teletıp tabanlı erken dışlama algoritmasını uygulamak güvenlidir. Bu algoritma, riski arttırmadan bu hastalarda fazla EKG ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Benzer algoritmalar EKG takibini erken sonlandırarak EKG çekimini ve sağlık çalışanlarının COVID-19 hastaları ile maruziyetini önemli oranda azaltabilir.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, QT, hidroklorokin, teletıp, erken talipten çıkarma

The global pandemic associated with coronavirus disease (COVID-19) has led to the use of potentially QT-prolonging drugs such as hydroxychloroquine (HCQ) and azithromycine in the prophylaxis and treatment (1). Particularly, a combination of these drugs pose a potential risk for the development of torsades de pointes (TdP) and sudden cardiac death (SCD) via the summation of their effects of prolonging the corrected QT interval (QTc) (2-10). As the short and long-term untoward effects of the virus on the myocardium have not been established yet; the use of these drugs, which pose an increased risk for the development of TdP, may be a concern for clinicians (11). For this reason, various algorithms have been developed to predict and prevent arrhythmic complications in COVID-19 patients receiving treatment with hydroxychloroquine-based regimens (12-18). The main purpose of these algorithms is to stratify the patients into risk categories and to ensure that treatment should be given to appropriate patients along with maintained continuity. Essentially, the majority of patients to start treatment is expected to have QTc values within the normal range (males  $\leq$ 470, females

$\leq$ 480 ms) and the majority of them have a low risk for TdP or SCD (13). It may be appropriate to identify high-risk patients that should be followed up and to promptly exclude others from QTc follow-up via electrocardiography (ECG) tracings to reduce their contact with healthcare professionals. However, many algorithms still recommend QTc follow-up with daily ECG or telemetric methods for COVID-19 patients under treatment (13, 18)

Just at the beginning of the pandemic, we have developed a basic lean QTc follow-up algorithm for COVID-19 patients in our hospital by developing a digital platform, in which each ECG is evaluated online by a cardiologist and early rule out for ECG monitoring is allowed. In this study, we aimed to investigate the usability and safety of this algorithm.

**MATERIALS and METHODS**

Patients diagnosed with COVID-19 related pneumonia (n=174) and receiving at least two doses of HCQ were included in the study during the period between 18 March 2020 and 5 May 2020. Pre-treatment and follow-

up ECGs were recorded and uploaded to the digital QTc platform by blinded healthcare technicians, and were assessed online by a cardiologist who responded 24/7 and provided consultation about initiation of treatment by correcting the QT interval according to the Bazett's formula. The Tisdale score of each patient was calculated to assess the risk of QTc prolongation (19). Of note, before initiation of treatment, each patient with serum potassium levels lower than 4 mEq/L or magnesium levels lower than 0.6 mmol/L received replacement therapy. The concurrent use of other QT-prolonging drugs was not allowed. Two patients (1.2%) with pre-treatment QTc of > 550 ms could not receive HCQ treatment were excluded from the study (one patient had congenital heart disease and one had a basal QTc value of more than 600 ms). After the second dose of HCQ, ECG was consulted again via the same platform and the consultant cardiologist decided whether to continue the follow-up. In the absence of algorithm-based requirements, no further ECG was obtained and these patients were classified as early rule out group (n=92) (no QTc interval prolongation of more than 500 ms or

prolongation of the QTc interval by no more than 50 ms after the second dose of treatment compared to the pretreatment value) during treatment. Patients were then classified into two more groups as those, for whom the follow-up was continued (n=12) (a QTc interval of more than 500 ms or prolongation of the QTc interval by more than 50 ms after the second dose of treatment compared to the pretreatment value) and usual care no follow-up group (n=68) (had baseline ECG and then the treatment was continued without ECG follow-up due to pandemic conditions and/or follow-up ECGs and clinical data were not or late consulted via the system). Primary physician interface of the algorithm is shown in Figure 1 and the consulting cardiologist interface of the algorithm is shown in Figure 2. Data regarding sustained ventricular arrhythmia, sudden cardiac death, and all-cause death occurring during hospitalization for all patients were recorded. Our study was approved by local ethical committee (approval date: 18/01/2021 and number: 2021/02-54).

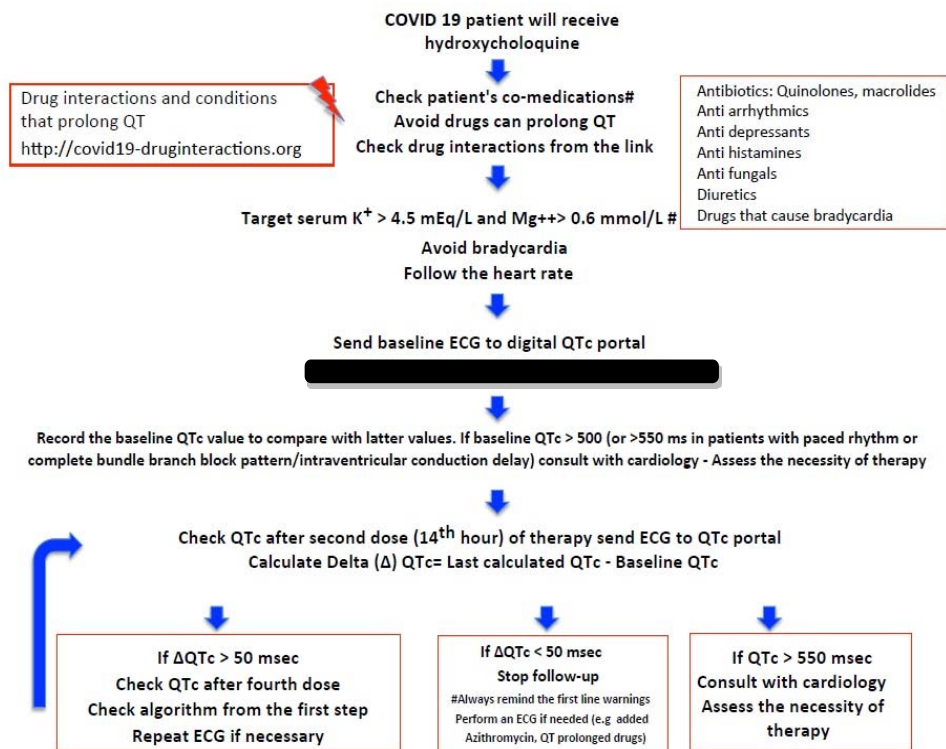
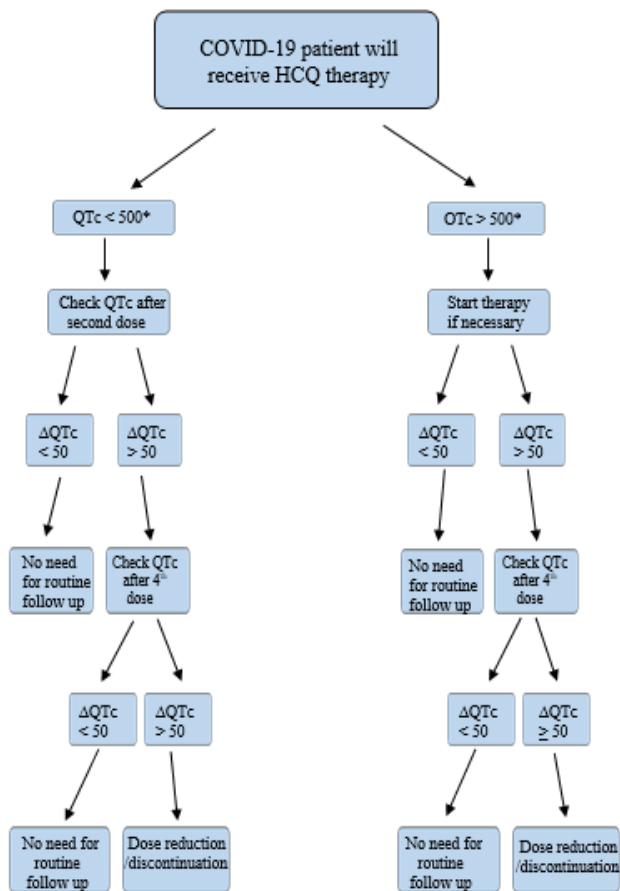


Figure 1. Primary physician interface of the algorithm on the digital QTc portal.



**Figure 2.** Consulting cardiologist interface of the algorithm on the digital platform.

\*If pretreatment QRS  $\geq 120$  msec apply QTc value according to 550 msec

Delta ( $\Delta$ ) QTc= After second dose of HCQ QTc minus pretreatment QTc value

## Statistical analysis

Statistical analyses were performed by using the SPSS software (Version 14.0, SPSS, Inc., Chicago, IL). Variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk's test) to determine whether they were normally distributed or not. Continuous variables were presented using means and standard deviations. All continuous variables were normally distributed; Student's t-test was used to compare the differences between variables. One-way ANOVA was used to compare among the "no follow-up", "early rule out" and "continue to follow-up" groups. P-values less than 0.017 were considered statistically significant. When an overall significance was observed, pairwise post-hoc tests were performed using Tukey's test. Chi-square test was used to compare categorical variables. P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

Although the baseline ECGs of 172 patients were consulted via the platform before the treatment, follow-up ECGs of only 104 (60.5%) patients were consulted via the system. All patients mean age was  $68.9 \pm 18.9$  and 95 (55.2%) of them were female. There were 107 (62.2%) confirmed cases with COVID-19 based on the results of molecular tests and 65 (37.8%) possible cases diagnosed based on clinical and radiological findings. An HCQ-based treatment regimen was started within  $2.8 \pm 1.9$  days from the onset of symptoms. HCQ was started with a loading dose (400 mg bid on the first day followed by 200 mg bid maintenance therapy for 4 days) in 156 (90.7%) of the patients and maintenance doses of HCQ (200 mg bid on 5 days) were administered to 16 patients. The most common comorbidity in all patients was hypertension (63.4%) and diabetes mellitus (29.7%). Demographic data of the patients are given in Table 1. At the time of diagnosis, 44 (25.6%) patients had SIRS and 17 (9.9%) patients required mechanical ventilation.

**Table 1.** Baseline clinical characteristics and in hospital follow-up findings of study population

Variables	All patients (n=172)	Continue Follow-up group (n=12)	Early Rule out group (n=92)	No follow-up group (n=68)	p-value
Age (years)	68.9±18.9	76.4±7.4	70±19.9	66.1±18.6	0.156
Female, n (%)	95 (55.2)	6 (50)	57 (60)	32 (33.7)	0.161
HT, n (%)	109 (63.4)	11 (91.7)	61 (66.3)	37 (54.4)	0.033
DM, n (%)	51 (29.7)	5 (41.7)	25 (27.2)	21 (30.9)	0.563
CAD, n (%)	42 (24.4)	3 (25)	23 (25)	16 (23.5)	0.976
CHF, n (%)	28 (16.3)	3 (25)	8 (8.7)	17 (25)	0.015
COPD, n (%)	32 (18.6)	3 (25)	15 (16.3)	14 (20.6)	0.663
CKD, n (%)	39 (22.7)	4 (33.3)	17 (18.5)	18 (26.5)	0.323
AF, n (%)	18 (10.5)	5 (41.7)	8 (8.7)	5 (7.4)	0.001
ACE inh. or ARB, n (%)	46 (26.7)	6 (50)	27 (29.3)	13 (19.1)	0.059
Loop diuretic before hospital, n (%)	12 (7)	2 (16.7)	5 (5.4)	5 (7.4)	0.352
Beta-blocker, n (%)	61 (35.5)	8 (66.7)	29 (31.5)	24 (35.3)	0.057
Loop diuretic in hospital, n (%)	30 (17.4)	3 (33.3)	13 (14.1)	13 (19.1)	0.230
HCQ loading, n (%)	156 (90.7)	11 (91.7)	83 (90.2)	62 (91.2)	0.972
Symptom presence prior to hospitalization, days	2.8±1.9	2.9±1.3	2.8±1.5	2.7±2.3	0.943
Length of stay, days	7.9±6.2	11.6±7	8±6.2	7.2±6	0.074
Temperature on day of treatment initiation, °C	37.2±0.8	37.4±0.9	37.2±0.8	37.1±0.7	0.333
Supplemental oxygen required, n (%)	58 (33.7)	5 (41.6)	31 (33.7)	22 (32.4)	0.820
Radiographic findings of pneumonia, n (%)	126 (73.3)	9 (75)	60 (65.2)	57 (83.8)	0.031
Patients transferred to ICU during the follow up, n (%)	25 (14.5)	3 (25)	10 (10.9)	12 (17.6)	0.275
Mechanically ventilated at time of initiation of therapy, n (%)	17 (9.9)	1 (8.3)	5 (5.4)	11 (16.2)	0.078
Vasopressor support, n (%)	16 (9.3)	1 (6.3)	5 (5.4)	10 (14.7)	0.135
SIRS, n (%)	44 (25.6)	7 (58.3)	18 (26.5)	19 (20.7)	0.019
AMI, n (%)	68 (39.5)	7 (58.3)	38 (40.2)	24 (35.3)	0.316
Mortality, n (%)	20 (11.9)	2 (16.7)	9 (9.8)	9 (14.1)	0.625
Tisdale Score	6±4.3	8.2±3.6	5.9±4	5.7±4.8	0.196
Tisdale Score > 11, n (%)	55 (33.5)	7 (58.3)	29 (31.5)	19 (31.7)	0.168
Obtained ECG count	1.7±0.9	3.1±1	2.2±0.4*	0.9±0.3*	<0.001

HT: Hypertension, DM: Diabetes mellitus, CAD: Coronary artery disease, CHF: Congestive heart failure, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CKD: Chronic kidney disease, AF: Atrial fibrillation, ACE: Angiotensinogen converting enzyme, ARB: Angiotensin receptor blocker, HCQ: Hydroxychloroquine, HR: Heart rate, ICU: Intensive care unit, SIRS: systemic inflammatory respiratory syndrome, AMI: Acute myocardial injury, ECG: Electrocardiography. Data are given as mean ± SD, number of patients and percentages. \* p value less than 0.05 for binary groups.

Ninety-two patients; who received treatment and had a delta QTc of <50 ms, or whose QTc did not exceed 500 ms according to the pretreatment value, constituted the group of patients of early termination to follow-up. In this group of patient congestive heart failure incidence was lower than the other groups. Other demographics and clinical status variables were similar to other groups. In this patient group QTc value decreased (mean 6.8±27 ms) after second dose of HCQ. New ECG tracings were obtained from only 18 of these patients after the start of another QTc prolonging medication (azithromycin in 5 patients and haloperidol in 13 patients) and these patients were excluded from the follow-up after a total number of 3 follow-up ECGs for each patient with QTc values in the normal range.

The group of patients; for whom the follow-up was continued, comprised 12 patients (7%). The follow-up was continued in 6 patients because of a delta QTc value of ≥ 50 ms in the follow-up ECG, and in 6 patients because of a QTc value of ≥ 500 ms in the follow-up ECG. Of this group of

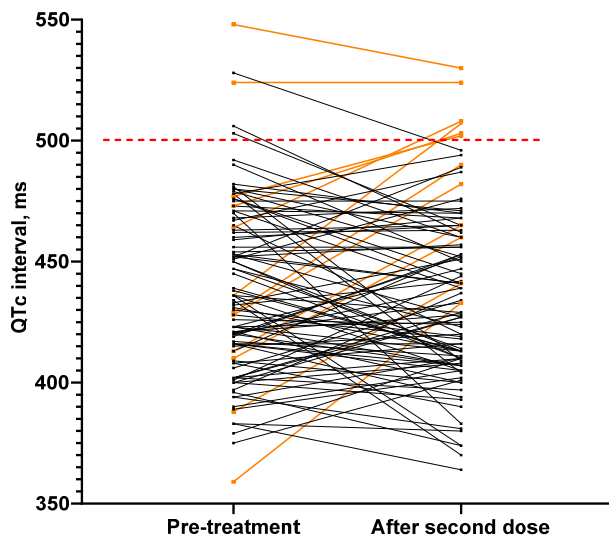
patients, 6 were excluded from the ECG follow-up when the follow-up delta QTc was <50 ms after the fourth dose (48th hour) (a total of three ECG tracings were obtained). The remaining 6 patients with QTc over 500 ms received treatment with daily ECG monitoring, although QTc values decreased. Continue to follow-up group had more SIRS rate than the others. However, fever, supplemental oxygen requirement, the need for mechanical ventilation, and the need for vasopressor support were similar across the three groups. The incidence of hypertension (HT) and atrial fibrillation (AF) was higher in the continued to follow-up group compared to the other group of patients. The Tisdale score, which predicts the potential for QTc prolongation, was at a mean of 6±4.3 in all patients and this value was similar to that found between three groups. Also pretreatment serum creatine level was higher than the other groups (Table 2). The mean QTc values of all patients changed from the pretreatment value of 437±36.9 ms to 435.8±35.7 ms (p=0.696) after the second dose of medication. All patients pre-treatment and after second dose of therapy QTc values change were given in Figure 3.

**Table 2.** Baseline laboratory findings of the study population.

Variables	All patients (n=172)	Continue Follow-up group (n=12)	Early Rule out group (n=92)	No follow-up group (n=68)	p-value
Creatinine, mg/dL	1.2±1.1	2.1±2.1*	1±0.8	1.2±1.2	0.009
Sodium, mEq/L	136.9±4.8	134.1±3.9	137.2±4	136.9±5.8	0.108
Potassium, mEq/L	4.4±2.9	3.96±0.4	4.2±0.7	4.7±4.6	0.471
Hypokalemia, n (%)	19 (11)	1 (8.3)	11 (12)	7 (10.3)	0.902
Magnesium, mmol/L	0.77±0.15	0.82±0.12	0.79±0.12	0.72±0.2	0.440
WBC <4 and >12, 10 <sup>3</sup> cells/mm <sup>3</sup> , n (%)	35 (20.3)	4 (33.3)	17 (18.5)	14 (20.6)	0.485
C-reactive protein, mg/L	68.4±78.8	110.3±114.2	66.7±76.7	63.1±73.2	0.155
Procalcitonin, ng/mL	1.2±6.8	1.5±3.3	1.5±9	0.7±2.2	0.737

WBC: White blood cell. Data are given as mean ± SD, number of patients and percentages.

\* p value less than 0.05 for binary groups



**Figure 3.** The individual QTc values change from the pre-treatment and after the second dose of HCQ therapy.

\*Orange lines are expressed continue to follow-up and black lines are expressed early rule out group.

In usual care group (n=68) there were 6 patients with a pretreatment QTc value above 500 ms. They did receive HCQ therapy without QTc follow-up. This group of patients had lower AF hypertension and SIRS rate. Their total hospital stay duration tend to be lower than the other groups.

Sustained ventricular arrhythmia or sudden cardiac death was not observed within all patients' group. During the follow-up period in the inpatient unit, 20 (14.5%) patients were transferred to the intensive care unit because of clinical deterioration. Mortality due to acute respiratory distress syndrome and multiorgan failure occurred in 20 (11.9%) patients during the intensive care monitorization. TdP was not observed in these patients. Early termination of the need for ECG follow-up was not associated with mortality compare to continue and no follow-up (9.8, 16.7 vs 14.1%, respectively,  $p = 0.625$ ).

## DISCUSSION

HCQ, used for the treatment of COVID-19, has also been used safely for a long time for the treatment of autoimmune diseases after its established use for the

treatment of malaria (20). It has been demonstrated that 600 milligrams of HCQ cause QTc prolongation of 9-23 ms in healthy adults, most commonly occurring four hours after the second dose (21). QTc monitoring with ECG is not a part of standard care when used in the treatment of malaria or rheumatic diseases as monotherapy (22). However, because of the prolonged half-life of the drug, its use in COVID-19 patients, especially in COVID-19 patients in a critical clinical condition, may differ from the use in malaria and rheumatic disorders. Moreover, the combined use of potentially QTc prolonging medications (such as HCQ, Azithromycine, favipiravir) in these patients may cause further prolongation (2-10). Based on these observations, the need for regular QTc monitoring becomes reasonable during the treatment process. Therefore, QTc follow-up algorithms have been developed right at the beginning of the pandemic, usually recommending strict follow-up to avoid TdP (12-18). However; along with the accumulation of clinical data and many studies reporting no or very few patients developing drug-related TdP, the strict follow-up recommendation in current meticulous follow-up algorithms has become questionable (23, 24). Short-term (5-10 days) treatment of COVID-19-associated pneumonia may have a low risk of developing arrhythmias because of low levels of drug accumulation compared to long-term treatments. This suggests that evaluating QTc once at a time before and after the treatment may be sufficient alone and that there may be no need for close QTc monitoring. Furthermore, only 3-10% of COVID-19 patients receiving HCQ treatment develop QTc prolongation of 60 ms or more on the first day (2, 23) and QTc remains stable throughout the treatment (25). In our study, only two patients (1.2%) with pre-treatment QTc of > 550 ms could not receive HCQ treatment. Moreover, QTc interval prolongation of more than 50 ms was observed only in 6 (5.8%) patients. Arrhythmic events or sudden cardiac death was not observed in any of the patients, including these 6 patients.

Physicians, who are at the forefront in the treatment of COVID-19 related pneumonia, are mostly from different fields of medicine other than cardiology such as pulmonary diseases, internal medicine and intensive care; therefore, they need a simple and easy-to-apply algorithm for QTc follow-up. With the emergence of the first case in our



country in March 2020, we created the simple and easily applicable QTc portal algorithm for QTc monitoring. We ensured a holistic cardiac assessment with QTc analysis on ECG tracings as performed by cardiologists on the online sharing platform. In our study, while the QTc values of 172 patients were measured before the treatment, the follow-up ECGs of only 60.5% of the patients were consulted via the system. Because of the healthcare workers' concerns about the exposure to COVID-19 and the intensity of work during the pandemic, follow-up ECGs after the second dose of the medication could not be either traced or transferred to the system in 39.5% of the patients. This ratio highlights the importance of telemetric measurements. Telemetric QTc monitoring may reduce healthcare worker exposure but the scarcity of proven methods and difficulties in their availability is a considerable issue globally. Moreover; even when QTc prolongation is detected via telemetry, there will be a need to confirm the findings with ECG.<sup>25</sup> Therefore, algorithms allowing for digital assessments for the early termination of the need for ECG follow-up may help reduce healthcare worker exposure. Our study has shown that early termination of the need for follow-up is safe and usable based on the absence of an increase of more than 50 ms between the pretreatment QTc value and the QTc value calculated after the administration of the second dose of the medication. Only 237 ECG tracings were obtained in our follow-up patient population. If the standard daily ECG follow-up schedule had to be performed, 975 ECGs would have been traced (in our study; the average number of ECGs traced per patient is  $1.7 \pm 0.9$  and the estimated average total number of ECG tracings per patient during the total hospitalization period is  $7.9 \pm 6.2$ ,  $p < 0.001$ ). So, only 738 (75.7%) ECGs were traced. This provides benefits beyond its economic advantages. Our study shows that early termination to follow-up practices can reduce the risk of contamination of healthcare workers without risking patients. In addition, the absence of any arrhythmic events or SCD in the no follow-up group also questioned that the necessity of QTc monitoring in COVID-19 patients who will receive only HCQ.

Ventricular arrhythmias may occur during the course of COVID-19 in association with several factors including direct myocardial injury, ion channel (K<sup>+</sup> and

Ca<sup>++</sup>) blockage resulting from hypoxia-induced apoptosis or cytokine storm, and pharmacological treatment-related QT prolongation (26). Aminoquinolones, including HCQ, inhibit the fast component of the delayed rectifier potassium channel (IKr) synthesized by the protein expressed by the KCNH2 gene (also known as hERG). The consequent delayed repolarisation may allow for early after depolarisations (EADs), which may cause torsades de pointes (27-28). In our study, no ventricular arrhythmias were observed in 172 COVID-19 patients receiving treatment with HCQ-based regimens. Moreover, no ventricular arrhythmias or sudden death occurred in our study although the study population consisted of both elderly patients with co-morbid diseases (mean age  $68.9 \pm 18.9$  years) and 55 (33.5%) patients with a pre-treatment Tisdale score above 11. The important issue is to prevent drug-related ventricular arrhythmias before the start of the treatment by the effective management of modifiable factors causing QT prolongation.

In conclusion, telemedicine-based early termination algorithms involving cardiologist support significantly reduce the number of ECG tracings and prevent the exposure of healthcare professionals to COVID-19 patients. The QTc follow-up algorithm based on the early rule out to follow-up principle seems to be usable and safe.

### Limitations

This is a single center study from a tertiary care center. Hence, such a digital platform might not be practical in every hospital. Secondly, the number of patients in all subgroups were low and hence definitive conclusions cannot be withdrawn from this study, though, a hypothesis about safety of this timesaving early rule out approach might be generated. However, the value remains to be validated in larger prospective cohorts.

### REFERENCES

1. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: What to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105938.
2. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy ZM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of

- hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* 2020; 5(9):1036-41. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
3. Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, et al. QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *Heart Rhythm.* 2020; 17(9):1425-33. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.014
  4. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Soo Kim B, Mansoor A, Mahmood E, et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(6):e008662. doi:10.1161/CIRCEP.120.008662
  5. van den Broek MPH, Möhlmann JE, Abeln BGS, Liebregts M, van Dijk VF, van de Garde EMW. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Neth Heart J.* 2020;28(7-8):406-9. doi:10.1007/s12471-020-01429-7
  6. Bessière F, Rocchia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1067-9. doi:10.1001/jamacardio.2020.1787
  7. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003-8. doi:10.1111/jce.14479
  8. Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH, Brown JD. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(2):483-6. doi:10.1016/j.sapharm.2020.04.016
  9. Carpenter A, Chambers OJ, El Harchi A, Bond R, Hanington O, Harmer SC, et al. COVID-19 Management and Arrhythmia: Risks and Challenges for Clinicians Treating Patients Affected by SARS-CoV-2. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:85. doi:10.3389/fcvm.2020.00085
  10. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilderschild LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020;323(24):2493-502. doi:10.1001/jama.2020.8630
  11. Javelot H, El-Hage W, Meyer G, Becker G, Michel B, Hingray C. COVID-19 and (hydroxy)chloroquine-Azithromycin combination: Should we take the risk for our patients? *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(6):1176-7. doi:10.1111/bcp.14335
  12. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(3):215-21. doi:10.1177/2048872620922784
  13. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1213-21. doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.024
  14. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1456-62. doi:10.1016/j.hrthm.2020.03.024
  15. Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients

- treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine. *HeartRhythm Case Rep.* 2020; 6(5):244-8. doi:10.1016/j.hrcr.2020.03.016
16. Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, Todros R, Steinberg C, Roberts JD, et al. Guidance on Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol.* 2020;36(6):948-51. doi:10.1016/j.cjca.2020.04.003
  17. Biernacka EK, Kosior DA, ZienciuK-Krajka A, Miszczak-Knecht M, Kempa M, Przybylski A. An opinion of the Heart Rhythm Section of the Polish Cardiac Society on safety of using antiviral and anti-inflammatory drugs prolonging QT interval in patients with COVID-19. *Kardiologia Pol.* 2020;78(5):493-7. doi:10.33963/KP.15354
  18. Asensio E, Acunzo R, Uribe W, Saad EB, Sáenz LC. Recommendations for the measurement of the QT interval during the use of drugs for COVID-19 infection treatment. Updatable in accordance with the availability of new evidence. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59(2):315-20. doi:10.1007/s10840-020-00765-3
  19. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes.* 2013;6(4): 479-87.
  20. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 145-53.
  21. Mzayek F, Deng H, Mather FJ, Wasilevich EC, Liu H, Hadi CM, et al. Randomized dose-ranging controlled trial of AQ-13, a candidate antimalarial, and chloroquine in healthy volunteers. *PLoS Clin Trials* 2007;2(1):e6
  22. Pastick KA, Okafor EC, Wang F, Lofgren SM, Skipper CP, Nicol MR, et al. Review: Hydroxychloroquine and Chloroquine for Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(4):ofaa130. doi:10.1093/ofid/ofaa130
  23. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. QT prolongation, torsades de pointes and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1472-9. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.008
  24. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, Capone F, Parolin M, Donato F, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with Hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol.* 2020;316:280-4. doi:10.1016/j.ijcard.2020.05.036
  25. Jain S, Workman V, Ganeshan R, Obasare ER, Burr A, DeBiasi RM, et al. Enhanced electrocardiographic monitoring of patients with Coronavirus Disease 2019. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1417-1422. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.04.047.
  26. Lazzarini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, Arrhythmic Risk and Inflammation: Mind the Gap! *Circulation.* 2020;142(1):7-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293.
  27. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004;350:1013-22.
  28. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol.* 2016;594:2459-68.

# Immune plasma therapy in COVID-19 infection: the experience of Siirt

COVID-19 ENFEKSİYONUNDA İMMÜN PLAZMA TEDAVİSİ: SİİRT DENEYİMİ

 Osman ÖZÜDOĞRU<sup>1</sup>,  Çiğdem GÜNGÖRMEZ<sup>2</sup>,  Mehmet UYUKLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Siirt Training and Research Hospital, Clinic of Internal Diseases, Siirt, TURKEY

<sup>2</sup>Siirt University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Siirt, TURKEY

<sup>3</sup>Siirt University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Siirt, TURKEY

## ABSTRACT

**Objective:** COVID-19 pandemic which is rapidly spreading in the world affects people in Turkey significantly. Various drug-methods for treatment are being tried and one of these applications is immune plasma transfusion.

**Materials and Methods:** In this study, 400cc immune plasma treatment was evaluated retrospectively to show the effect of treatment applied to 23 patients with COVID-19 diagnosis in Siirt Training and Research Hospital.

**Results:** It was observed that the use of mechanical ventilation was 47.82% before the immune plasma treatment, while this need decreased to 30.43% after 3 days. Nine out of 23 patients who received immune plasma therapy recovered by completing their treatment.

**Conclusion:** Although the immune plasma applied on patients contributes to the recovery of patients, the evidence is yet insufficient. Therefore, more COVID-19 patients need to be observed to document the efficiency of immune plasma transfusion therapy.

**Keywords:** COVID-19, immune plasma, Sars-Cov-2 infection

## ÖZ

**Amaç:** Dünyada hızla yayılan COVID-19 salgını Türkiye’de de insanları önemli derecede etkilemektedir. Tedaviye yönelik çeşitli ilaç-metodlar denenmekte olup bu uygulamalardan biride immün plazma transfüzyonudur.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde COVID-19 teşhisli tedavi gören 23 hastaya uygulanan 400cc immün plazma tedavisi, etkisini göstermek için retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** İmmün plazma tedavisinden önce hastaların mekanik ventilasyon kullanımı %47,82 iken, 3 gün sonra bu gereksinimin %30,43 e düştüğü gözlemlenmiştir. İmmün plazma tedavisi alan 23 hastadan 9’u tedavilerini tamamlayarak iyileşti.

**Sonuç:** Her ne kadar hastalar üzerinde uygulanan immün plazma tedavisi, hastaların iyileşmesine katkıda bulunsa da kesin olarak etki ettiğine dair kanıtlar yetersizdir. Bu nedenle immün plazma transfüzyon etkinliğini belgelemek için daha fazla sayıda COVID-19 hastası ile gözlem yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, immün plazma, Sars-Cov-2 enfeksiyonu

## Çiğdem GÜNGÖRMEZ

Siirt University Faculty of Medicine

Dept. of Medical Biology Siirt/TURKEY

E-posta: gungormezciğdem@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-7867-5356>

Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2 (COVID-19)), a member of the Coronavirus family, spread rapidly from Wuhan, China, to the whole world at the end of December, according to Chinese officials (1, 2). The infection is still uncontrolled in many countries and continues to spread and show its effects. Epidemiological data basically determined the route of person-to-person transmission in COVID-19, which is spreading rapidly and becoming a worldwide public health problem (3). Unfortunately, the predictions about the course are not enough yet.

Cytokine storm is a general term applied to discordant cytokine release in response to infection and other stimuli (4). Cytokine storm considered one of the major causes of ARDS and multiple organ failure (5). It plays an important role in the exacerbation of the disease. Clinical trials have detected cytokine storm in critically ill patients with COVID-19. Cytokine storm usually occurs in patients with aggravated cases (5). There are antibodies and proteins against the virus in the blood of patients who have had illness and regain their health. These proteins and antibodies are located in the blood plasma in the yellow fluid area called serum (6). In immune plasma (Convalescent plasma) therapy, blood plasmas taken from people who have had the disease and recovered are injected into patients with severe conditions. Thus, one of the fastest treatment options that can directly target SARS-CoV-2 and the easiest one involves the use of serum or plasma, which are considered to contain antibodies against this virus, for both protective and therapeutic purposes (7). This use, unlike vaccines, is included in the passive antibody treatment class and includes benefits and risks. When evaluated in terms of SARS-CoV-2, the main purpose in immune plasma is the rapid neutralization of viruses in infected patients (8). It is envisaged that blood-containing antibodies collected from people who have had the disease and recovered will be given to the sick person and treated (7). Thus, it is thought that it contributes to the improvement in the clinical course of the patients by affecting the decrease of cytokine release with the effect of antibody. In this study, the effect of immune plasma therapy, which is used as a predictor in the treatment of

COVID-19, on the course of the disease, was evaluated retrospectively.

## **MATERIALS and METHODS**

For this study, the data of 23 patients diagnosed with COVID-19 in Siirt Training and Research Hospital were evaluated retrospectively to show the effect of immune plasma therapy. The study was approved by the Siirt University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee with the decision number 2020/09.06 and the file registration 2020-06-26T13-15-05 from the Ministry of Health General Directorate of Public Health. In the study, blood lactate values, CRP (C-Reactif Protein), Ferritin, Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) score values and other vital signs of 23 patients whose clinics did not improve according to the treatment guidelines of the Ministry and were recommended immune plasma treatment as treatment were evaluated before and 3 days after treatment. The protocol applied for the use of immune plasma to the patients was applied according to the criteria in the guideline published on April 14, 2020, according to the principle of using those 7-10 days after the onset of symptoms in the first 14 days of the disease. It was obtained from the T.C Ministry of Health, General Directorate of Health Services, Department of Blood and Blood Products. Plasma donation was received in accordance with the donation conditions, in accordance with the conditions required for "Whole Blood Donation" by the Ministry of Health and in consideration of Plasma Supply and Clinical Usage Guidelines (9). Especially in immune plasma treatment, coronavirus diagnosed according to the criteria published by the Ministry and recovered after the end of the treatment process, not more than 3 months after the disease, taking care that the level of antibodies formed is not below 10 units, and by taking blood plasma from the patients and storing them in appropriate conditions for use in treatment. It is prepared for use. The transfusion plasmas taken were applied to the patients in a total volume of 400 cc, 2x200 cc.

## **RESULTS**

The age, gender, comorbidities, treatments, laboratory results and viral findings of the patients were obtained from the medical records. While the age range of



23 patients (15 females, 8 males) was 27-88, most of these patients had comorbidities (14/23). According to the records, nine of 23 patients did not have any disease (Table 1). It was found that after hospitalization, 95.7% of the patients started using antibiotics and antiviral drugs according to the protocol and immune plasma treatment was started on the third day (min-max 1-7 date) of the mean hospitalization. (Table 1). It was observed that the lung infiltration values of 23 patients before the initiation of immune plasma were between 0-30% in 6 of 23 patients, between 30-60% in 10 of them, and over 60% in 7 of them. During the treatment, 11 of the 23 patients were connected to a mechanical ventilator. It was observed that 16 of the 23 patients before plasma transfusion had a PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ratio less than <100 and this value did not change much after the transfusion. Lung infiltration rates of patients after transfusion could not be calculated since CT (Computed Tomography) could not be performed. When the SOFA score of vitals before and after plasma transfusion was compared, the change was not statistically significant (Table 2). It was also observed that CRP values improved after plasma treatment, but the change in Lactate level was not significant. Of the vital values, after the transfusion, nine of the 23 patients completed their treatment process and 14 patients died while leaving the hospital.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients (n=23)

<b>Age, years</b>	<b>66.21 ± 14.04 (27-88)*</b>
<b>Gender</b>	
<b>Male</b>	15/23 (65.2%)
<b>Female</b>	8/23 (34.8%)
<b>Chronic medical illness</b>	
<b>Diabetes</b>	9/23 (39.1%)
<b>Hypertension</b>	9/23 (39.1%)
<b>CHD</b>	7/23 (30.4%)
<b>COPD</b>	3/23 (13.1%)
<b>Nonchronic medical illness</b>	9/23 (39.1%)
<b>State of illness</b>	
<b>Severe (service)</b>	1/23 (4.3%)
<b>Critical (intensive care)</b>	22/23 (95.7%)
<b>Time to progression, days</b>	3.17 ± 1.64 (1-7)*
<b>Treatments</b>	
<b>Antiviral</b>	22/23 (95.7%)
<b>Antibiotic</b>	22/23 (95.7%)
<b>Corticosteroid</b>	21/23 (91.3%)
<b>Immune plasma</b>	23/23 (100 %)
<b>Tocilizumab</b>	0/23 (0.0%)
<b>Hospitalization duration, days<sup>†</sup></b>	12.60 ± 9.64 (2-39)*
<b>≤14</b>	16/23 (69.6%)
<b>14-21</b>	4/23 (17.4%)
<b>≥21</b>	3/23 (13.0%)
<b>Hospitalization in intensive care, days</b>	10.00 ± 7.54 (3-36)*
<b>Clinical outcome</b>	
<b>Discharge from hospital</b>	9/23 (39.1%)
<b>Death</b>	14/23 (60.9%)

CHD, coronary heart disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CKD, chronic kidney disease.

\* mean ± SD (range)

<sup>†</sup> Hospitalization days after the treatment with immune plasma.



**Table 2.** Laboratory tests before and after immune plasma therapy.

	Reference range	Before immune plasma	After immune plasma	P<
<b>Coagulation function</b>				
D-dimer, µg/L	80 - 500	2605 ± 3184	2082 ± 1568	ns
0-2000		16/23(69.5%)	12/23(52.2%)	
2000-6000		4/23(17.4%)	9/23(39.1%)	
>6000		3/23(13.1%)	2/23(8.7%)	
<b>Infection-related biomarkers</b>				
Serum ferritin, µg/L	10 - 291	744.04 ± 563.19	878.24 ± 515.77	ns
C-reactive protein, mg/L	0 - 10	166.38 ± 76.40	39.72 ± 32.78****	0.0001
Lymphocytes, x10 <sup>9</sup> /L	1.0 -4.8	0.48 ± 0.06	0.62 ± 0.09	ns
Lactate, mmol/L		2.64 ± 0.25	2.38 ± 0.23	ns
<b>Vital sign</b>				
Saturation		83.38 ± 3.93	87.71 ± 5.87**	0.0068
Respiratory rate, m		27.60 ± 6.04	27.09 ± 7.41	ns
Pulse, m		88.73 ± 13.50	98.50 ± 18.20*	0.0156
SOFA		7.82 ± 0.48	7.91 ± 0.47	ns
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>				
<100		16/23 (69.6%)	17/23 (73.9%)	
<200		7/23 (30.4%)	6/23 (26.1%)	

## DISCUSSION

All COVID-19 rapidly spreading epidemic in the world, people in Turkey are greatly affected. There is not yet a valid treatment to end this epidemic. Unfortunately, by stopping life, it left its mark on the future after 2020(10). This situation has been declared as a pandemic and emergency by the World Health Organization. The most important feature of the virus, whose origin has not yet been clarified, is that it spreads rapidly from person to person through droplets and from the contact environment. (11, 12). Thus, it affected large masses in a short time. Various drug trials and vaccination studies are ongoing in order to prevent the epidemic, to reduce the number of existing patients and to help treatment. Antibodies in blood plasma are used in the treatment of patients with more severe conditions. Thus, it is aimed to accelerate the recovery of severe cases and to overcome the disease for those who have just gotten a new disease before it progresses (13). Immune plasma transfusion therapy is used in many other city in Turkey. Erkurt et al. It was

observed that with immune plasma therapy applied to 26 patients, recovery in their vitals, decreased mechanical ventilation needs and 20 of these patients survived (14). Altuntas et al. In a retrospective study of 888 patients with COVID-19 diagnosis, it has been shown that early initiation of plasma treatment gives more effective results (15). Duana et al. studies showed that plasma transfusion therapy is well tolerated and can potentially improve clinical outcomes by neutralizing viremia in severe cases of COVID-19 (16). In our study, information about the course of treatment and clinics of plasma transfusion used in critically ill patients infected with COVID-19 is discussed. When the immune plasma treatment results of 23 patients were evaluated, it was observed that 14 of the patients who received treatment died. There is still no definitive treatment method for COVID-19 treatment. There is insufficient evidence that the immune plasma applied on current conditions has a definite effect on the recovery of the disease. Reported cases are still small and it is still difficult to use laboratory parameters to define disease activity. Moreover, the duration of treatment observed in

our study may not be sufficient to draw a definitive conclusion. Therefore, observation with a sufficient number of COVID-19 patients is required to document immune plasma transfusion efficacy. Although we respond well to patients, our results should be carefully evaluated.

## REFERENCES

1. Lu H, Stratton CW, Tang Y-W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92(4):401-2.
2. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105924.
3. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, Wang KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395:514–23.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 28;395(10229):1033-4.
5. Mc Gonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537.
6. Ripoll JG, Helmond NV, Senefeld JW, Wiggins CC, Klassen SA, Baker SE, et al. Convalescent Plasma for Infectious Diseases: Historical Framework and Use in COVID-19. *Clin Microbiol Newsl.* 2021;43(4):23-32.
7. Nomoto H, Kutsuna S, Okuma K, Kuramitsu M, Tezuka K, Ikebe E, et al. No SARS-CoV-2 RNA detected in the convalescent plasma of COVID-19 patients with different disease severity. *J Infect Chemother* 2021;27(4):653-5.
8. Alsharidah S, Ayed M, Ameen RM, Alhuraish F, Rouheldeen NA, Alshammari FR, et al. COVID-19 convalescent plasma treatment of moderate and severe cases of SARS-CoV-2 infection: A multicenter interventional study. *Int J Infect Dis.* 2021;103:439-46.
9. Kan Hizmetleri Genel Mudurlugu, Kan ve Kan Urunleri Dairesi Baskanligi[Internet]. [Erisim Tarihi: 01 Ocak2021] Erisim adresi: <https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-76536/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-guncellendi.html>
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507–13.
11. World Health Organization, [Internet]. [Erisim Tarihi: 11Subat 2020] Erisim adresi: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
12. Guan WJ, Liang Wh, Zhao Y, Liang Hr, Chen Zs, Li Ym, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID 19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55:2000547.
13. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):398–400.
14. Erkurt MA, Sarici A, Berber I, Kuku I, Kaya E, Ozgul M. Life-saving effect of convalescent plasma treatment in covid-19 disease: Clinical trial from eastern Anatolia. *Transfus Apher Sci.* 2020;59:102867.
15. Altuntas F, Ata N, Yigenoglu TN, Basci S, Dal MS, Korkmaz S, et al. Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19. *Transfus Apher Sci.* 2021;60: 102955.
16. Duan K, Liu B, Zhang H, Yu, T, Qu J, Zhou M, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(17):9490–6.



# Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) öncesi ve sonrası iki farklı dönemde web site içeriklerinin aşı tereddüdü/reddi açısından incelenmesi

ANALYSIS OF THE WEB SITE CONTENT IN TERMS OF VACCINE HESITANCY/REFUSAL IN TWO DIFFERENT TIME PERIODS BEFORE AND AFTER NOVEL CORONAVIRÜS DISEASE (COVID-19)

 Ebru ÇAKMAKÇI KAYA,  Kamer Billur YÜCEL ÖZDEN,  Hanife Ece ERİK,  Dilek ASLAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

## ÖZ

**Amaç:** Araştırmada Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) öncesi ve sonrası dönemi yansıtan iki farklı zaman diliminde aşı tereddüdü konusunda belirlenen anahtar sözcükler aracılığı ile erişilebilen web sitelerinin içerikleri değerlendirilmiştir.

**Yöntem:** Araştırma kapsamında Medical Subject Headings (MeSH) kriterlerine göre belirlenen “aşı kararsızlığı”, “aşı tereddüdü” ve “aşı reddi” anahtar sözcükler ile Google arama motorunda tarama yapılmıştır. Tarama 1 Ocak 2019-20 Haziran 2019 ve 1 Ocak 2020-20 Haziran 2020 dönemlerini kapsamıştır.

**Bulgular:** Araştırmada toplam 259 web sitesi içeriği incelenmiştir. İçeriğin 129'u ilk döneme ve 130'u ikinci döneme aittir. Arama yapılan dönemlerde web sitelerinin içeriklerinde COVID-19'un etkisi olan bir değişim saptanmamıştır. Her iki dönem için bulgular benzerdir ve aşı tereddüdü konusundaki literatür içeriği ile uyumludur.

**Sonuçlar:** Araştırmanın temel amacını oluşturan COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde erişilen web sitelerinin içeriklerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. COVID-19'un web sitelerinin içeriklerine olan etkilerinin analiz edilebilmesi ve içerikte yer alan yanlış bilgilere yanıt üretilebilmesi için ileriki dönemlerde de çalışmaların yapılması önerilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** aşı tereddüdü, aşı reddi, internet, COVID-19.

## ABSTRACT

**Objective:** In the study, content analysis of the websites which were accessed via the keywords about vaccine hesitancy were performed for two different time periods including “before” and “after” the Novel Coronavirus Disease (COVID-19).

**Method:** In this study, Google search was performed using the “vaccine

## Ebru ÇAKMAKÇI KAYA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Halk Sağlığı AD

06100 Sıhhiye-ANKARA/TÜRKİYE

E-posta: ebrucakmakci17@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-8977-4162>

hesitancy” and “vaccine refusal” keywords which were determined according to Medical Subject Headings (MeSH) criteria. Search was done for the time periods including January 1, 2019 - June 20, 2019 and January 1, 2020 - June 20, 2020.

**Results:** In total, 259 website content was examined in the study. 129 of the content belongs to the first term and 130 of them to the second term. No change arising from the COVID-19 influence has been determined within the content of the websites. Results were similar for the two periods and they were thought to be compatible with the current scientific literature on the vaccine hesitancy.

**Conclusion:** There was no significant difference in the content of the websites accessed before and after COVID-19, which was the main purpose of the study. Further studies are recommended to be conducted to analyze the COVID-19 influence on the website content and to respond to both misinformation and disinformation in the content.

**Key Words:** vaccine hesitancy, vaccine refusal, internet, COVID-19.

Aşılar virüs, bakteri vb. patojenlerin hastalık yapma özelliklerinden arındırılarak veya salgıladıkları toksinlerin etkileri ortadan kaldırılarak geliştirilen, bireylerin bağışıklık sistemini belirli bir hastalığa karşı bağışıklık kazanması için uyaran biyolojik ürünlerdir (1, 2).

Aşı, hastalıkları önlemenin en etkili yollarındandır. Bağışıklık sisteminin patojenleri tanımasına ve savaşmasına yardımcı olur. Aşılar, 25'ten fazla hastalığa karşı korunmayı sağlar (3). Ülkemizde 13 hastalığa karşı bağışıklama yapılmaktadır (4). Aşılar hem bireysel hem de toplum düzeyinde koruma sağlar. Dolayısıyla, bir toplumda önerilen bütün aşılardan eksiksiz uygulanması gerekmektedir. Beklenen aşılanma yüzdesinde düşüklük olduğunda toplumda ilgili hastalığın görülme sıklığı ve hastalığa bağlı istenmeyen etkiler artar.

Topluluğun korunması için gereken aşılanma yüzdelere düşük olduğu alt gruplarda kızamık, kabakulak, Haemophilus influenzae tip b, boğmaca ve çocuk felci salgınları olabilir (5). Örneğin; kızamık hastalığından toplumun korunabilmesi için (toplumsal bağışıklık), hedef grubun %93-95'inin aşılanması gerekmektedir (6).

Toplumda aşılanmanın başarıya ulaşmamasının çeşitli nedenleri vardır. Aşı ile ilgili yanlış bilgiler, sağlık

hizmetlerine erişememe, soğuk zincir vb. nedenlere bağlı olarak aşının etkinliğinin yeterli düzeyde olmaması bu nedenler arasında öne çıkar (7). Özellikle yanlış bilgi toplumda “aşı tereddüdü” kavramını öne çıkarmıştır (8). Aşı tereddüdü, Dünya Sağlık Örgütü tarafından aşı olmadan gecikmeyi ya da güvenli aşı hizmetlerinin varlığına rağmen aşı olmayı kabul etmemek/reddetmek olarak tanımlanmaktadır (9). Toplumda herhangi bir nedenle aşı tereddüdü olduğunda aşı ile önlenebilir hastalıklar birey ve toplum sağlığı için risk oluşturur (10).

Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) nedeniyle dünyada rutin aşılanma hizmetlerinde gerileme olduğu ifade edilmektedir. Bu da aşı ile önlenebilir hastalıkların salgınlar yapma riskini ortaya çıkarmaktadır (11, 12). Bu durumun sağlık kurumlarına başvurulduğunda hastalanma riskine dair algı, izolasyon kuralları nedeniyle evden çıkmama, aşılardan karantina, vb. nedenlere bağlı olarak ülke sınırlarından geçiş engeli gibi nedenlere bağlı olduğu bilinmektedir (13). Yeni Koronavirüs Hastalığı öncesi dönemde var olan eksik/yanlış bilgi de bu dönemde aşı tereddüdünün meydana gelmesine neden olabilir. Sağlık hizmetlerinin çok önemli bir parçası olan aşılanma/bağışıklama hizmetlerinin COVID-19 pandemi döneminde de aksatılmadan sürdürülmesi yaşamsaldır (14).

Aşı tereddüdü konusunda olağan ve olağan olmayan durumlarda dinamikler farklı olabilir. Bu durumun iyi anlaşılabilmesi için özellikle toplumda konuya dair algının bilinmesi yardımcı olabilir. Sağlıkla ilgili herhangi bir kriz varlığında algıdaki farklılıkların incelenmesi yararlı olur. Yeni Koronavirüs Hastalığı, son dönemde mevcut en önemli krizdir ve aşı tereddüdüne ilişkin mevcut durumu etkileyebilir. Dolayısıyla, bu dönemde aşı tereddüdüne ilişkin tespit ve analizler yapabilmek sürecin iyileştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu gerekçelerle, bu çalışmada, dünyada ve Türkiye’de en sık kullanılan arama motoru olan Google® (15) aracılığı ile COVID-19 öncesi ve sonrası dönemi yansıtan bir zaman diliminde “aşı kararsızlığı”, “aşı tereddüdü”, “aşı reddi” kelime taraması yapılarak erişilen internet sitelerinin içeriklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Araştırma kapsamında belirlenen anahtar sözcükler Google® arama motorunda zaman kısıtlaması seçilerek iki dönem olarak aranmış (1 Ocak 2019 – 20 Haziran 2019 ve 1 Ocak 2020 – 20 Haziran 2020) ve bulunan web siteleri aşı tereddüdü açısından incelenmiştir. İncelenen tarih aralıkları COVID-19 süreci temel alınarak belirlenmiştir. Araştırmanın planlandığı tarih olan Temmuz 2020 öncesindeki altı aylık süreç ve bu dönemin bir yıl öncesine denk gelen zaman aralığı belirlenmiştir.

Mevcut bilimsel literatürden de yararlanarak araştırma kapsamında kullanılan anahtar sözcükler Medical Subject Headings (MeSH) (16) kriterlerine göre “vaccine hesitancy” (17) ve “vaccine refusal” (18) İngilizce sözcüklerinin Türkçe karşılığı olan “aşı tereddüdü, aşı kararsızlığı, aşı reddi (19, 20) ” olarak belirlenmiştir.

Araştırmanın verileri araştırmacılar tarafından hazırlanan veri toplama formu aracılığı ile toplanmıştır.

Veri toplama aşamasından önce anket formunu değerlendirmek ve araştırmacılar arası varyasyonu en aza indirmek için ön deneme yapılmıştır. Farklı sözcükleri kullanılmasının nedeni mümkün olan en geniş içeriğe erişilmesi olmuştur. Veri toplama formu; yayınlanan web sitesi ile ilgili özelliklerin, yazı ile ilgili özelliklerin, yazının içeriği ile ilgili özelliklerin ve yorumlar ile ilgili özelliklerin değerlendirildiği dört bölümden ve toplam 31 sorudan oluşmuştur. Arama, sadece Türkçe anahtar sözcükler ile yapılmıştır; 10’dan az cümle içeren siteler, yalnızca resim, tablo veya video içeren siteler çalışma dışı bırakılmıştır. Araştırma değişkenleri aşağıda belirtilmiştir.

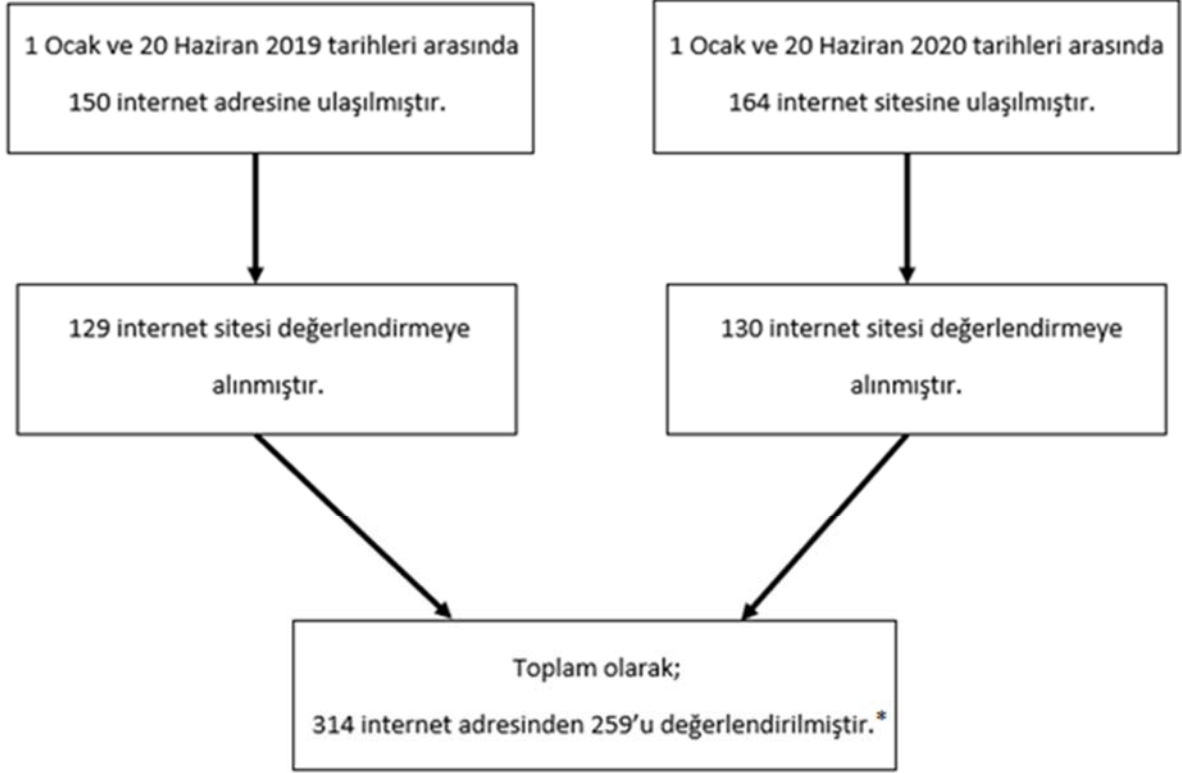
### Tanımlanan değişkenler,

- Aşı reddi/tereddüdü/kararsızlığı yazı başlığının olumlu ya da olumsuz olması,
- Aşı reddi/tereddüdü/kararsızlığı yazının olumlu ya da olumsuz içeriğe sahip olması,

### Tanımlayan değişkenler

- Yayın ve yayıncıya ait özellikler (yayın tarihi, yayın sitesi, yayıncı kurum kuruluş),
- Web sitesine ait özellikler (web sitesinin kuruluş tarihi, web sitesinin yöneticisinin statüsü, web sitesinde reklam veya pazarlama ürünü olma durumu),
- Yazara ait özellikler (isim, cinsiyet, meslek, kurumsal kimliğe sahip olması),
- Yazı içeriği ile ilgili özellikler (yazının web sitesinde yer aldığı alt kategori, yazının görüntülenme sayısı, yazının beğenilme sayısı, yazının basın yansımaları, aşı adı geçmesi, aşılama hakkında olumlu/olumsuz yorum sayısı ve içeriği),
- Yazının bilimsel kaynak gösterme durumu,
- Yazıda COVID-19’dan bahsedilme durumu.





Şekil 1. Araştırmanın Akış Şeması

\*10'dan az cümle içeren siteler, yalnızca resim, tablo veya video içerenler siteler çalışma dışı bırakılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde IBM Statistics Package for Social Sciences (SPSS ver. 23.0) istatistiksel paket programı kullanılmıştır. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, dağılım istatistikleri ise ortalama, standart sapma, ortanca, 1. çeyrek, 3. çeyrek, en küçük ve en büyük değer olarak belirtilmiştir. Araştırmada gruplar arası farklılıklar Ki-kare ve Fisher Exact Test ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata değeri %5'in altında ( $p < 0,05$ ) olan durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmada kamuya açık veriler kullanıldığı için etik kurul onayı alınmamış olup, etik ilkelere dikkat edilmiş ve çalışma verileri araştırma amacı dışında kullanılmamıştır.

## BULGULAR

Tablo 1'de web sitelerinin bazı teknik özelliklerine yer verilmiştir.

Tablo 1. İncelenen internet sitelerinin bazı teknik özellikleri (1 Ocak-20 Haziran 2019 ve 1 Ocak- 20 Haziran 2020)

Özellik	1 Ocak-20 Haziran 2019		1 Ocak- 20 Haziran 2020	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
<b>Aranan anahtar sözcükler</b>				
Aşı tereddüdü	6	4,7	9	6,9
Aşı reddi	93	72,0	95	73,1
Aşı kararsızlığı	30	23,3	26	20,0
<b>Toplam</b>	<b>129</b>	<b>100,0</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>
<b>Web sitesinin özelliği†</b>				
Haber sitesi	82	56,5	85	65,3
Uluslararası örgüt	1	0,7	-	-
Meslek örgütleri ve dernekler	15	10,3	-	-
Kişisel sayfalar	5	3,5	2	1,5
Forum sitesi	9	6,2	8	6,2
Ulusal organizasyon	17	11,7	13	10,0
Bilimsel yayın (makale, dergi, kongre sitesi)	10	6,9	9	6,9
Üniversite, kamu kurumu web sayfası	2	1,4	8	6,2
Diğer	4	2,8	5	3,9
<b>Toplam</b>	<b>145</b>	<b>100,0</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>
<b>Yayıncı kurum/kuruluşlar</b>				
Gazete	63	48,8	75	57,7
Resmi kurum	37	28,7	26	20,0
Kişisel web sayfası	4	3,1	12	9,2
Dergi	-	-	4	3,1
Diğer	9	7,0	7	5,4
Belirtilmemiş	16	12,4	6	4,6
<b>Toplam</b>	<b>129</b>	<b>100,0</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>
<b>Web sitelerinde yer alan reklamların özellikleri</b>				
Yok	86	66,7	99	76,2
Var	43	33,3	31	23,8
<i>Sağlık -medikal</i>	8	6,2	3	2,3
<i>Diğer</i>	35	27,1	28	21,5
<b>Toplam</b>	<b>129</b>	<b>100,0</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>
<b>Web sitesinde yer alan pazarlama ürünlerinin özellikleri</b>				
Yok	125	96,9	127	97,7
Var	4	3,1	3	2,3
<i>Dergi</i>	1	25,0	1	33,3
<i>Giyim</i>	-	-	2	66,7
<i>Reçete-İlaç firması</i>	2	50,0	-	-
<i>Vakıf</i>	1	25,0	-	-
<b>Toplam</b>	<b>129</b>	<b>100,0</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>
<b>Web sitesinin yer aldığı alt kategori</b>				
Alt kategori belirtilmemiş	74	57,4	51	39,2
Kategori belirtilmiş	55	42,6	79	60,8
<i>Sağlık</i>	40	31,0	39	30,0
<i>Diğer</i>	15	11,6	40	30,8
<b>Toplam</b>	<b>129</b>	<b>100,0</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>

\* Kolon yüzdesi alınmıştır.

† Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinden 6'sına (%4,7) 'aşı tereddüdü', 93'üne (%72,0) 'aşı reddi', 30'una (%23,3) 'aşı kararsızlığı' anahtar kelimeleriyle ulaşılmıştır.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinden 9'una (%6,9) 'aşı tereddüdü', 95'ine (%73,1) 'aşı reddi', 26'sına (%20,0) 'aşı kararsızlığı' anahtar kelimeleriyle ulaşılmıştır.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında ulaşılan web sitelerinin 82'si (%30,0), 1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında 85'i (%31,1) haber sitesidir.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinin yayıncı kurum ve kuruluşlarının 63'ü (%55,8) gazete, 37'si (%32,7) resmi kurum, 4'ü (%3,5) kişisel web sayfasıdır.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinin yayıncı kurum ve kuruluşlarının 75'i (%60,5) gazete, 26'si (%21,0) resmi kurum, 12'si (%9,7) kişisel web sayfası, 4'ü (%5,6) dergidir.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinin 86'sında (%66,7)

reklam unsuruna rastlanmamıştır. 1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinin 99'unda (%76,2) reklam unsuruna rastlanmamıştır.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinin 125'inde (%96,9) herhangi bir ürün pazarlanmamaktadır.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinin 127'sinde (%97,7) herhangi bir ürün pazarlanmamaktadır.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan içeriklerin 74'ü (%57,4) için herhangi bir alt kategori belirtilmemiştir. Sağlık alt kategorisinde (%31,0) en fazla bulunan alt kategoridir.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan içeriklerin 51'i (%39,2) için herhangi bir alt kategori belirtilmemiştir. Sağlık alt kategorisi (%30,0) en fazla bulunan alt kategoridir.

Tablo 2'de incelenen web sitelerinde yer alan yazıların teknik bazı özelliklerine yer verilmiştir.

**Tablo 2.** İncelenen internet sitelerinde yer alan yazıların teknik bazı özellikleri (1 Ocak - 20 Haziran 2019 ve 1 Ocak - 20 Haziran 2020)

	1 Ocak – 20 Haziran 2019		1 Ocak – 20 Haziran 2020	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
<b>Yazının görüntülenme sayısı</b>				
Yok	113	87,6	104	80,0
Var	16	12,4	26	20,0
0-500	6	37,5	15	57,7
501-1000	5	31,2	4	15,4
1001 ve üzeri	5	31,2	7	26,9
<b>Yazının beğenilme sayısı</b>				
Yok	121	93,8	116	89,2
Var	8	6,2	14	10,8
0-10	4	50	9	64,3
10-50	4	50	4	28,6
50-150	-	-	1	7,1
<b>Yazının basın yansımaları</b>				
Yok	129	100,0	128	98,4
Var	-	-	2	0,6
Farklı ulusal gazetelere yansımış			2	0,6
<b>Toplam</b>	<b>129</b>	<b>100,0</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan içeriklerin 113'ünde (%87,6) görüntülenme sayısı belirtilmemiştir. 1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan içeriklerin 104'ünde (%80,0) görüntülenme sayısı belirtilmemiştir.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinden 121'inde (%93,8) yazının beğenilme sayısı belirtilmemiştir, 8'inde (%6,2) beğenilme sayısı belirtilmiş olup 0-10 beğenilme sayısı olan 4 (%3,1), 10-50 beğenilme sayısı olan 4 (%3,1) yazı bulunmaktadır.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinden 116'sında (%89,2) yazının beğenilme sayısı belirtilmemiştir. 14'ünde (%10,8) beğenilme sayısı belirtilmiş olup, 0-10 beğenilme sayısı olan 9 (%6,9), 10-50 beğenilme sayısı olan 4 (%3,1), 50-150 beğenilme sayısı olan 1 (%0,8) yazı bulunmaktadır.

Tablo 3'de incelenen web sitelerinde yer alan yazıların içeriklerine yer verilmiştir.

**Tablo 3.** İncelenen internet sitelerinde yer alan yazının içeriği ile ilgili özellikleri (1 Ocak - 20 Haziran 2019 ve 1 Ocak - 20 Haziran 2020)

Özellik	1 Ocak- 20 Haziran 2019		1 Ocak- 20 Haziran 2020	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
<b>Başlığın aşılama hakkında olumlu/olumsuz içeriğe sahip olma durumu</b>				
<i>Yorum yapılamıyor</i>	76	58,9	76	58,5
<i>Olumlu</i>	51	39,5	51	39,2
<i>Olumsuz</i>	2	1,6	3	2,3
<b>Yazı metninin aşılama hakkında olumlu/olumsuz içeriğe sahip olma durumu</b>				
Olumlu	128	99,2	121	93,1
Olumsuz	1	0,8	2	1,5
Yorum yapılamıyor	-	-	7	5,4
<b>Yazı metninin aşı ismi bulunma durumu</b>				
Herhangi bir aşı adı yok	23	17,8	34	26,2
Aşı adı var*	106	82,2	96	73,8
<i>Çocukluk çağı aşıları</i>	104		92	
<i>Kızamık</i>	74		92	100,0
<i>Diğer</i>	30		-	-
<i>Erişkin Çağı aşıları</i>	6		15	
<i>Grip</i>	4	66,7	9	60,0
<i>HPV</i>	2	33,3	-	-
<i>Kuduz</i>	-	-	4	26,7
<i>COVID-19</i>	-	-	2	13,3
<b>Yazının kaynağının bulunma durumu</b>				
Kaynağı yok	12	9,3	21	16,2
Kaynağı var*	117	90,7	109	83,8
<i>Kanıtı dayalı epidemiyolojik çalışmalar ( İn vitro çalışmalar, Hayvan çalışmaları Klinik görüşler, editör yazıları Vaka raporları Vaka serileri Vaka-kontrol çalışmaları Kohort çalışmaları Randomize kontrollü çalışmalar Sistemik derlemeler Meta analizler</i>	11	7,8	13	9,3
<i>Uzman görüşü</i>	80	56,7	52	37,1
<i>Ulusal resmi organizasyon (bakanlık, BM kuruluşu, meslek örgütü, vb.)</i>	32	22,7	25	17,9
<i>Uluslararası resmi organizasyon (bakanlık, BM kuruluşu, meslek örgütü, vb.)</i>	17	12,1	34	24,3
<i>Haber sitesi</i>	1	0,7	16	11,4
<b>Toplam</b>	<b>129</b>	<b>100,0</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>

\*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında ulaşılan web sitelerindeki içeriklerin başlıklarından 51'inin (%39,5) aşılama hakkında olumlu içeriğe sahip olduğu, 2'sinin (%1,6) olumsuz içeriğe sahip olduğu görülmüştür.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında ulaşılan web sitelerindeki içeriklerin başlıklarından 51'inin (%39,2) aşılama hakkında olumlu içeriğe sahip olduğu, 3'ünün (%2,3) olumsuz içeriğe sahip olduğu saptanmıştır.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında ulaşılan web sitelerindeki yazı metinlerinden 128'inin (%99,2) aşılama hakkında olumlu içeriğe sahip olduğu, 1'inin (%0,8) olumsuz içeriğe sahip olduğu belirlenmiştir.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında ulaşılan web sitelerindeki yazı metinlerinden 121'inin (%93,1) aşılama hakkında olumlu içeriğe sahip olduğu, 2'sinin (%1,5) olumsuz içeriğe sahip olduğu saptanmıştır.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında ulaşılan web sitelerindeki yazı metinlerinden 23'ünde (%17,8) herhangi bir aşı adı bulunmamakta, %82,2 aşı adı bulunmaktadır.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında ulaşılan web sitelerindeki yazı metinlerinden %26,2 herhangi bir aşı adı bulunmamaktadır.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında ulaşılan web sitelerinden %67,3'ünde ve 1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihlerinde ise tamamında kızamık aşısının isminin bulunmakta ve en çok ismi bulunan aşı kızamık aşısıdır.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında ulaşılan 129 web sitesinin 117'sinde (%90,6) kaynak gösterilmiş olup bunların 80'i (%68,3) uzman görüşü, 32'si (%27,3) ulusal resmi organizasyon, 17'si (%14,5) uluslararası resmi organizasyon, 11'i kanıta dayalı epidemiyolojik çalışmalar (%9,4) ve 1'i (%0,8) haber sitesidir.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arası ulaşılan 130 web sitesinin 109'unda (%83,3) kaynak gösterilmiş olup bunların 52'si (%47,7) uzman görüşü, 25'i (%22,9) ulusal resmi organizasyon, 34'ü (%31,4) uluslararası resmi organizasyon, 13'ü kanıta dayalı epidemiyolojik çalışmalar (%11,9) ve 16'sı (%14,6) haber sitesidir.

Tablo 4'de incelenen web sitelerinde yer alan yazıların yazarlarına ait bazı özelliklere yer verilmiştir.

**Tablo 4.** İncelenen internet sitelerinde yer alan yazının yazarlarına ait özellikleri (1 Ocak – 20 Haziran 2019 ve 1 Ocak – 20 Haziran 2019)

Özellik	1 Ocak – 20 Haziran 2019		1 Ocak – 20 Haziran 2020	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
<b>Haberin yazarının belirtilme durumu</b>				
Yazar adı yok veya ajans ismi mevcut	74	57,3	71	54,6
Var- ajans adresi ile yazılmış	46	35,7	49	37,7
İsimsiz, ajans adresi ile yazılmış	9	7,0	10	7,7
<b>Toplam</b>	<b>129</b>	<b>100,0</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>
<b>Yazarın cinsiyeti</b>				
Erkek	27	49,0	22	36,7
Kadın	19	34,5	28	46,7
İsimsiz, ajans adresi ile yazılmış	9	16,5	10	16,6
<b>Toplam</b>	<b>55</b>	<b>100,0</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>
<b>Yazarın statüsü</b>				
Sağlık muhabiri	-		3	5,1
Diğer muhabir	21	45,6	15	25,1
Sağlık çalışanı	18	39,2	26	43,1
Anlaşılamadı	7	15,2	16	26,7
<b>Toplam</b>	<b>46</b>	<b>100,0</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>
<b>Yazarının çalıştığı kurum kimliğine ulaşılma</b>				
Ulaşıldı	18	39,0	39	65,0
Ulaşılamadı	28	61,0	21	35,0
<b>Toplam</b>	<b>46</b>	<b>100,0</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>
<b>Yazarının çalıştığı kurum</b>				
Belirtilmiş	9	19,5	5	8,4
Belirtilmemiş	37	80,5	55	91,6
<b>Toplam</b>	<b>46</b>	<b>100,0</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitesi içeriklerinden 46'sının (%35,1) yazarı belirtilmiştir. 1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitesi içeriklerinden 108'inin (%37,5) yazarı belirtilmiştir.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitesi içeriklerinden 27'sinin (%49) yazarının erkek olduğu ve 19'unun (%34,5) yazarının kadın olduğu görülmüştür. 1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitesi içeriklerinden 22'sinin (%36,6) yazarının erkek olduğu ve 28'inin (%46,6) yazarının kadın olduğu görülmüştür.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitesi içerikleri yazarlarından 21'inin (%45,6) sağlık dışı muhabir olduğu, 18'inin (%39,1) sağlık çalışanı olduğu belirlenmiştir.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitesi içerikleri yazarlarından 3'ünün (%5,0) sağlık muhabiri olduğu, 15'inin (%25,0) sağlık dışı muhabir olduğu, 26'sının (%43,0) sağlık çalışanı olduğu belirlenmiştir.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitesi içerikleri yazarlarından 18'inin (%39,0) kurum kimliğine ulaşılmış ve 9'unun (%19,5) çalıştığı kurum belirtilmiştir ulaşılmıştır.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitesi içerikleri yazarlarından 39'unun (%65,0) kurum kimliğine ulaşılmış ve 5'inin (%8,4) çalıştığı kurum belirtilmiştir.

Tablo 5'de incelenen web sitelerinde yer alan yorumlara yer verilmiştir.

**Tablo 5.** İncelenen internet sitelerinde yer alan yorumlara ait özellikleri (1 Ocak-20 Haziran 2019 ve 1 Ocak-20 Haziran 2019)

Özellik	1 Ocak – 20 Haziran 2019		1 Ocak – 20 Haziran 2020	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
<b>Yazıya yapılan yorumlar*</b>				
Yok	130	97,0	118	94,0
Var	4	3,0	7	6,0
0-5	1	25,0	5	71,4
5-10	1	25,0	1	14,3
10-15	2	50,0	1	14,3
<b>Aşılama hakkında olumlu yorum olan bağlantı sayısı*</b>				
Yok	130	97,0	118	94,0
Var	4	3,0	7	6,0
0-5	1	25,0	5	71,4
5-10	1	25,0	1	14,3
10-15	2	50,0	1	14,3
<b>Aşılama hakkında olumsuz yorum olan bağlantı sayısı*</b>				
Yok	130	97,0	122	97,0
Var	4	3,0	3	3,0
0-5	1	25,0	2	66,7
5-10	1	25,0	-	-
10-15	2	50,0	1	33,3
<b>Toplam</b>	<b>134</b>	<b>100,0</b>	<b>125</b>	<b>100,0</b>

\*Aynı internet sitesine birden fazla yorum yapılabilmektedir.



1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinin 4'üne (%3,0) yorum yapılmıştır.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinin 7'sine (%6,0) yorum yapılmıştır.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinin 4'üne (%3,0) aşılama hakkında olumlu yorum yapılmıştır.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinin 7'sine (%6,0) aşılama hakkında olumlu yorum yapılmıştır.

1 Ocak – 20 Haziran 2019 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinden 130'unda (%97,0) aşılama hakkında olumsuz yorum yapılmamıştır, 4'ünde (%3,0) aşılama hakkında olumsuz yorum yapılmıştır. 0-5 olumsuz yorum yapılan 1 (%1), 5-10 olumsuz yorum yapılan 1 (%1,0), 10-15 olumsuz yorum yapılan 1 (%1,0) web sitesi içeriği bulunmaktadır.

1 Ocak – 20 Haziran 2020 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan web sitelerinden 122'sinde (%97,0) aşılama hakkında olumsuz yorum yapılmamıştır, 3'ünde (%3,0) aşılama hakkında olumlu yorum yapılmıştır. 0-5 olumsuz yorum yapılan 2 (%2,0), 10-15 olumsuz yorum yapılan 1 (%1,0) web sitesi içeriği bulunmaktadır, 5-10 olumsuz yorum yapılan web sitesi içeriği bulunmamaktadır.

Tablo 6'da COVID-19 sonrasında web sitelerinde salgından bahsedilme durumu sunulmuştur.

**Tablo 6.** İncelenen internet sitelerinde COVID-19 salgınından bahsedilme durumu (1 Ocak-20 Haziran 2020)

COVID-19 salgınından bahsedilme durumu	Sayı	Yüzde
Hayır	90	69,3
Evet	40	30,7
<b>Toplam</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>

\*2020 yılında incelenen internet sitelerinde COVID 19'dan bahsedilme durumu incelenmiştir.

Yeni Koronavirüs Hastalığı sonrası dönemine ait incelenen 130 internet sitesinin 40'ında (%30,7) salgından bahsedilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmada incelenen web sitelerinin 2019 yılında %30,0'ının, 2020 yılında %31,1'inin haber sitesi özelliği taşımakta olduğu görülmüştür. Çalışmada yayıncı kurum ve kuruluşlar incelendiğinde 2019 yılında %55,8, 2020 yılında %60,5 ile gazeteler en fazla siteye sahip olduğu bulunmuştur. Resmi kurum ve kuruluşlar ise 2019 yılında %32,7 ve 2020 yılında %24,2 ile ikinci sırada yer almaktadır, incelenen dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. (Tablo 7) Yapılan bir çalışmada incelenen web sitelerinin %53'ü derneklere, gruplara veya bilimsel şirketlere ait iken %32,2'si kişisel blog ve %14,8'i Ulusal Sağlık Sistemi'ne ait olarak bulunmuştur. (21) Resmi kurum ve kuruluşlara ait sitelerin güvenilir olması, kanıta dayalı olması, ön planda olmaları önemlidir fakat bu çalışmada ön planda olan kurumların gazeteler olduğu görülmüştür.

**Tablo 7.** İnternet sitelerinin ve internet sitelerinde yer alan metinlerin bazı özelliklerinin incelenen dönemlere göre değerlendirilmesi (1 Ocak – 20 Haziran 2019 ve 1 Ocak – 20 Haziran 2020)

Özellik	1 Ocak – 20 Haziran 2019		1 Ocak – 20 Haziran 2020		p
	Sayı	Yüzde**	Sayı	Yüzde**	
<b>Yayıncı kurum/kuruluşlar*</b>					
Gazete	63	55,8	75	60,5	0,137
Resmi kurum/bilimsel dergi	37	32,7	30	24,2	
Kişisel web sayfası	4	3,5	12	9,7	
Diğer	9	8,0	7	5,6	
<b>Web sitesinde yer alan reklamların özellikleri</b>					
Yok	86	66,7	99	76,2	0,91
Var	43	33,3	31	23,8	
<b>Web sitesinde yer alan pazarlama ürünlerinin özellikleri</b>					
Yok	125	96,9	127	97,7	0,694
Var	4	3,1	3	2,3	
<b>Metnin İçeriği***</b>					
Olumlu	128	99,2	121	98,4	0,534
Olumsuz	1	0,8	2	1,6	

\*Yalnızca yayıncı kurum belirtilmiş olan internet siteleri analize dâhil edilmiştir.

\*\*Yalnızca başlık hakkında yorum yapılanlar analize dâhil edilmiştir.

\*\*\*Yalnızca metin içeriği hakkında yorum yapılan internet siteleri analize dâhil edilmiştir.

Yazının başlığı incelendiğinde aşılama hakkında olumsuz içeriğe sahip olma durumu 2019 yılında 2 (%3,8), 2020 yılında 3 (%5,6) olarak değerlendirilmiştir. Metnin içeriği incelendiğinde 2019 yılında 1 metin (%0,8) olumsuz içeriğe sahip, 2020 yılında 2 metin (%1,6) olumsuz içeriğe sahip iken 7'si (%5,4) için yorum yapılamamıştır. Yazıların başlığı ve metinlerin içerikleri COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 7). Yapılan bir çalışmada incelenen 149 web sitesinin 149 web sitesinin 23'ü (%15,4) aşı karşıtı olarak belirlenmiştir. (22) Yedi internet arama motoru üzerinde yapılan bir çalışmada, ilk 10 sitenin %40'ından fazlasının aşı karşıtı içerik içerdiği görülmüştür. (23) Türkiye'de yapılan bir çalışmada incelenen 44 internet sitesinin ikisinin aşı karşıtı içeriğe sahip olduğu bulunmuştur. (24) Aşılama programları hakkında Google® araması ile ulaşılan bilgileri inceleyen bir çalışmada, incelenen 12 web sitesinin üçü aşı karşıtı olarak değerlendirilmiştir. (25)

Bu çalışmada aşı karşıtı sitelerin sayısının az olması istenilen bir durum olsa da aranan anahtar kelimeler aşı karşıtı sitelerin varlığını görmek adına kısıtlılık oluşturmuş olabilir.

Çalışmada incelenen web sitelerinin 2019 yılında %35,1'inin, 2020 yılında ise %37,5'inin yazarının belirtildiği görülmüştür. COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde yazarların belirtilme durumunun incelenen dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 8) Bir çalışmada yazar kimlik bilgileri, tüm web sitelerinin %24,8'inde belirtilmiştir. (21) Yapılan başka bir çalışmada, web sayfalarının sadece %72'sinde tasarlayan kişinin kim olduğu belirtilmiştir. (26) Paylaşılan bilgilerin güvenilirliği açısından yazarın mesleği önemlidir ancak aranan anahtar kelimeler ilgili ulaşılan içeriklerin çoğunluğunun yazar ya da ajans adı belirtmeden yayımlandığı görülmüştür.

**Tablo 8.** İnternet sitelerinde yer alan yazarların ve yazıların bazı özelliklerinin incelenen dönemlere göre değerlendirilmesi (1 Ocak – 20 Haziran 2019 ve 1 Ocak – 20 Haziran 2020)

Özellik	1 Ocak – 20 Haziran 2019		1 Ocak – 20 Haziran 2020		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Haberin yazarının belirtilme durumu</b>					
Yazar adı yok veya ajans ismi mevcut	74	57,3	71	54,6	0,902
Var- ajans adresi ile yazılmış	46	35,7	49	37,7	
İsimsiz, ajans adresi ile yazılmış	9	7,0	10	7,7	
<b>Yazının görüntülenme sayısı</b>					
Yok	113	87,6	104	80,0	0,097
Var	16	12,4	26	20,0	
<b>Yazının beğenilme sayısı</b>					
Yok	121	93,8	116	89,2	0,187
Var	8	6,2	14	10,8	
<b>Yazının basın yansımaları</b>					
Yok	129	100,0	128	98,4	1,000*
Var	-	-	2	0,6	
<b>Toplam</b>	<b>129</b>	<b>100,0</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>	

\*Fisher Exact test yapılmıştır

Çalışmada incelenen web sitelerinde 2019 yılında %90,6 kaynak gösterilmiş olup bunların %68,3'ü uzman görüşü, %27,3'ü ulusal resmi organizasyon, %14,5'i uluslararası resmi organizasyon, %9,4'ü kanıta dayalı epidemiyolojik çalışmalar ve %0,8'i haber sitesidir. 2020 yılında %83,3 kaynak gösterilmiş olup bunların %47,7'si uzman görüşü, %22,9'u ulusal resmi organizasyon, %31,4'ü uluslararası resmi organizasyon, %11,9'u kanıta dayalı epidemiyolojik çalışmalar ve %14,6'sı haber sitesidir. Yeni Koronavirüs Hastalığı sonrası dönemde kaynak göstermede hafif azalma görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada Türkçe sözcükler ile arama yapılarak incelenen web sitelerinin %92'sinde kanıta dayalı bilgi bulunmamıştır. (27) İnternette doğru ve güvenilir bilgiye erişim önemlidir ve bunun için kaynakların kanıta dayalı olması değerlidir, çalışmada incelenen web sitelerinde kaynak olarak en çok uzman görüşünün gösterildiği belirlenmiştir.

Yeni Koronavirüs Hastalığı ile aşı karşıtlarının bile COVID-19 aşısını beklediği ve normal hayata dönme arzusunu dile getirdiği görülmüştür. Dünya çapında aşı karşıtlığında azalma olacağı düşünülmektedir. Çünkü

aşılama, COVID-19 dâhil olmak üzere morbidite ve mortalite oranları yüksek olan tüm enfeksiyonlarda halk sağlığını korumak için çok önemlidir. (28) Çalışmada pandemi öncesi ve sonrası dönemde aranan kelimelerle ilgili içeriklerde anlamlı bir farklılık görülmemiş olması, kullanılan arama motorunun kullanıcıların güvenilir ve bilime dayalı içeriklere ulaşabilmesi için yaptıkları düzenlemeler ile ilişkili olabilir.

Yeni Koronavirüs Hastalığı, aşılamanın toplum sağlığını korumada oynadığı önemli rolü bir kez daha gözler önüne sermektedir. Bu çalışmada; COVID-19'un web sitelerinde aşı tereddüdü ve aşı reddi açısından farklılık yaratıp yaratmadığına dair değerlendirmeler yapılmaya ve bu dönemde özellikle internet sitelerinin rolüne dikkat çekilerek çözüm önerileri geliştirilmeye çalışılmıştır. En sık kullanılan arama motoru seçilerek araştırma yapılmış olsa da yalnızca seçilmiş bir arama motoru üzerinden arama yapılarak çalışmanın gerçekleştirilmesi çalışmanın bir kısıtlılığıdır. Kullanılan arama motorları üzerinden araştırmacılar tarafından seçilen anahtar kelimeleri ile arama yapılmıştır, seçilen kelimeler literatüre uygun olarak seçilse de aşı tereddüdü

konusundaki tüm internet sitelerini kapsayamamış olması bir diğer önemli kısıtlılıktır. Veri toplama sürecinde araştırmacılar arası varyasyonu azaltmak için araştırmacılar ön deneme yapmıştır fakat verilerin farklı araştırmacılar tarafından toplanmış olması incelenen web sitelerini değerlendirmede yanlılığa sebep olmuş olabilir.

Sonuç olarak, yapılan bu çalışmada incelenen web sitelerinin çoğunluğunda aşı ile ilgili olumlu içerik olduğu görülmüştür. Aşı tereddüdü konusunda internet siteleri içeriklerine COVID-19'un önemli bir etkisi (artma-azalma yönünde) olmamıştır. Pandemiye yaşanan toplumsal korku ve COVID-19 aşısına gösterilen ilgi, aşı tereddüdünü azaltmak amacıyla bir fırsat olarak kullanılabilir. Bu doğrultuda halk sağlığı eğitimcileri, sağlık bilgisinin elde edilmesi ve değerlendirilmesi konusunda toplumu yönlendirebilir. Sağlık Bakanlığı tarafından güvenilir bilgi kaynakları ile kamu spotları ve broşürler ve bilgilendirmeler yapılabilir.

İnternet ve sosyal medyada yer alan sağlık bilgilerinin denetimi yapılarak toplumun doğru bilgiye ulaşılması sağlanabilir. Telefon danışma hatları kurularak halka danışmanlık verilebilir. T.C. Millî Eğitim Bakanlığı tarafından sağlık bilgisi arama davranışı konusunda eğitimler verilebilir. (29) Ayrıca, COVID-19'un web sayfalarının içeriklerine olan etkilerinin daha ayrıntılı analiz edilebilmesi ve içerikte yer alan yanlış bilgilere yanıt üretilebilmesi için ileri dönemlerde de çalışmaların yapılması önerilmektedir.

## TEŞEKKÜR

Araştırmaya sunduğu katkılar için Prof. Dr. Levent Akın'a teşekkür ederiz.

## Çıkar Çatışması

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması ya da anlaşmazlık durumu bulunmamaktadır. Çıkar çatışması oluşturacak herhangi bir dış katkı ya da parasal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Aşı portalı. [İnternet]. Aşı nedir? Nasıl etki eder? [Erişim tarihi 10 Haziran 2020]. Erişim adresi: <https://asi.saglik.gov.tr/genelbilgiler/49asi-nedir,-nasil-etki-eder.html>
2. Centers for Disease Control and Prevention. [İnternet]. Vaccines [Erişim tarihi 10 Haziran 2020]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/imz-basics.html>
3. World Health Organization. [İnternet]. Vaccines and immunization [Erişim tarihi 10 Haziran 2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/topics/vaccines/en/>
4. Aşı portalı. [İnternet]. Aşı takvimi [Erişim tarihi 14 Haziran 2020]. Erişim adresi: <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi/>
5. World Health Organization. [İnternet]. İmmunization [Erişim tarihi 13 Haziran 2020]. Erişim adresi: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/SAGE\\_working\\_group\\_revised\\_report\\_vaccine\\_hesitancy.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/SAGE_working_group_revised_report_vaccine_hesitancy.pdf?ua=1)
6. World Health Organization. [İnternet]. İmmunization [Erişim tarihi 13 Haziran 2020]. Erişim adresi: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/2\\_target\\_immunity\\_levels\\_FUNK.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/2_target_immunity_levels_FUNK.pdf)
7. Failure to vaccinate and vaccine failure. Nat Microbiol. 2019;4(5):725. doi: 10.1038/s41564-019-0450-5.
8. World Health Organization. [İnternet]. Global Vaccine Action Plan [Erişim tarihi 14 Haziran 2020]. Erişim adresi: [https://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/gvap\\_2016\\_secretariat\\_report\\_hesitancy.pdf](https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/gvap_2016_secretariat_report_hesitancy.pdf)
9. World Health Organization. [İnternet]. Vaccine hesitancy: A growing challenge for immunization programmes [Erişim tarihi 14 Haziran 2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news/item/18-08-2015-vaccine-hesitancy-a-growing-challenge-for-immunization-programmes>

10. Petrelli F, Contratti CM, Tanzi E, Grappasonni I. Vaccine hesitancy, a public health problem. *Ann Ig*. 2018;30(2):86-103. doi:10.7416/ai.2018.2200
11. Aşı/Bağışıklama ve Aşı Güvenliği Bilgilendirme Web Sitesi. [İnternet]. Yeni Koronavirüs Hastalığı ve Çocukluk Çağı Rutin Aşılamaalarında Gecikme Riski [Erişim Tarihi 10 Haziran 2020]. Erişim adresi: [http://www.asihalksagligi.hacettepe.edu.tr/tr/yeni\\_koronavirus\\_hastaligi\\_covid19\\_ve\\_cocukluk\\_cag-60](http://www.asihalksagligi.hacettepe.edu.tr/tr/yeni_koronavirus_hastaligi_covid19_ve_cocukluk_cag-60)
12. Santoli JM, Lindley MC, DeSilva MB, Kharbanda EO, Daley MF, Galloway L, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration-United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:591-593. doi: 10.15585/mmwr.mm6919e2.
13. Medscape [İnternet]. COVID-19 Fears Tied to Dangerous Drop in Child Vaccinations [Erişim tarihi 13 Haziran 2020]. Erişim adresi: <https://www.medscape.com/viewarticle/930367>
14. Aşı portalı. [İnternet]. COVID-19 Pandemisi ve Aşılama. [Erişim tarihi 14 Haziran 2020]. Erişim adresi: <https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/57covi%CC%87d-19-pandemisi-ve-a%C5%9F%C4%B1lama.html>
15. Yüksel D, Tolon, M. Dijital Pazarlama Stratejisi Olarak Arama Motoru Optimizasyonu (Seo). *International Journal of 3D Printing Technologies and Digital Industry*, 2019;3(3):236-43.
16. National Library of Medicine.[İnternet]. Medical Subject Headings. [Erişim tarihi 14 Haziran 2020]. Erişim adresi: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>
17. Paterson P, Meurice F, Stanberry LR, Glismann S, Rosenthal SL, Larson HJ. Vaccine hesitancy and healthcare providers. *Vaccine*. 2016;34(52):6700-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.042.
18. Succi RCM. Vaccine refusal - what we need to know. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(6):574-581. doi: 10.1016/j.jped.2018.01.008.
19. Danielson L, Marcus B, Boyle L. Special Feature: Countering Vaccine Misinformation. *Am J Nurs*. 2019; 119(10):50-5. doi:10.1097/01.NAJ.0000586176.77841.86.
20. Repalust A, Šević S, Rihtar S, Štulhofer A. Childhood vaccine refusal and hesitancy intentions in Croatia: insights from a population-based study. *Psychol Health Med*. 2017;22(9):1045-55. doi:10.1080/13548506.2016.1263756
21. Tafuri S, Gallone MS, Gallone MF, Zorico I, Aiello V, Germinario C. Communication about vaccinations in Italian websites: a quantitative analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5): 1416-20. doi:10.4161/hv.28268
22. Stahl JP, Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Martinot A, Lery T, Lepetit H. The impact of the web and social networks on vaccination. New challenges and opportunities offered to fight against vaccine hesitancy. *Med Mal Infect*. 2016;46(3):117-22. doi: 10.1016/j.medmal.2016.02.002.
23. Davies P, Chapman S, Leask J. Antivaccination activists on the world wide web. *Arch Dis Child* 2002;87(1):22-5.
24. Bağcı Z, Kozanhan B, Tutar MS. Readability of Patient Education Texts Presented on the Internet Related to Vaccines. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 2019; 14(04): 180-185 DOI: 10.1055/s-0039-1685522
25. Babaoff C, D'Auria JP. Googling for Information About Alternative Vaccination Schedules. *J Pediatr Health Care*. 2015;29(4):379-84. doi:10.1016/j.pedhc.2015.04.012.
26. Utkaalp N, Akansel N, Yıldız H. Türkçe Web Sayfalarında Kadın Sağlığı ile İlgili Bilgilerin Değerlendirilmesi. *ACU Sağlık Bil Derg* 2020; 11(2):316-20.
27. Can A, Sönmez E, Özer F, Ayva G, Bacı H, Kaya H ve ark. Sağlık arama davranışı olarak internet kullanımını inceleyen bir araştırma. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2014;36(4):486-94. doi:10.7197/cmj.v36i4.5000066422.

28. Erkekoğlu P, Köse SBE, Balcı A, Yirün A. Aşı Kararsızlığı ve COVID-19'un Etkileri. J Lit Pharm Sci. 2020;9(2):208-20. doi: 10.5336/pharmsci.2020-76102.
29. Kilit D, Eke E. Bireylerin Sağlık Bilgisi Arama Davranışlarının Değerlendirilmesi: Isparta İli Örneği. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. 2019; 22(2):401-36.





# Sağlık çalışanlarında COVID-19 hastalık bilgi düzeyi ile anksiyete gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

EVALUATION OF CORRELATION BETWEEN ANXIETY AND COVID-19 KNOWLEDGE AMONG HEALTHCARE WORKERS

**Oya Özlem EREN KUTSOYLU**, **Arzu NAZLI ZEKÂ**, **Birsen Asena ÇERÇİ**, **Sema ALP ÇAVUŞ**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

**Amaç:** Hastanemiz sağlık çalışanlarının COVID-19 ile ilgili bilgi düzeylerinin anksiyete üzerinde etkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz pandemi alanlarında görev yapan sağlık çalışanlarından kabul edenlerle yüz yüze anket yapılarak katılımcıların demografik verileri, COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi ve anksiyete düzeyleri değerlendirilmiştir. Anksiyete verileri için 'Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD)' ölçeğinin anksiyete alt grup soruları kullanılmıştır. Katılımcıların anksiyete düzeyleri ile hastalık hakkındaki bilgi düzeyleri ve davranış biçimleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 127 sağlık çalışanından 46 (%36,2)'sında anksiyete düzeylerinde yükseklik saptandı. Anksiyete düzeyindeki yükseklik ile kadın cinsiyet, hemşire olmak, COVID-19 hastalığı ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadığını düşünmek, hastalığın bulaş yollarını doğru bilmemek arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Yaş, kendisinde ve/veya ev halkında kronik hastalık varlığı ile anksiyete arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Pandemi sürecinde sağlık çalışanlarının psikolojik açıdan etkilenmemeleri mümkün değildir. Anketimize katılan hastanemiz sağlık çalışanlarında bu oran %36,2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda eğitimlere ve bilgilendirme toplantılarına katılmayan sağlık çalışanlarının hastanede yeterli kişisel koruyucu ekipman (KKE) bulunmadığını düşündükleri, COVID-19 bulaş ve korunma yollarına ait bilgilerinin daha az olduğu ve buna bağlı anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı. Sürecin hem sağlık çalışanları hem de hastalar açısından doğru bir şekilde devamının sağlanması için anksiyeteye neden olan durumlar belirlenmelidir. Çalışanlara hastalığın süreci, bulaş ve korunma yolları tekrarlayan eğitimlerle hatırlatılmalı, eğitimlere tüm sağlık çalışanlarının katılımı sağlanmalıdır. Yapılan eğitimlerle bilgi düzeyinin artacağı ve sağlık çalışanların anksiyete düzeylerinde azalma olacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, pandemi, sağlık çalışanı, anksiyete

**Oya Özlem EREN KUTSOYLU**  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji AD  
İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE  
E-posta: oyaeren76@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0003-3814-0474>

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study is to evaluate the relationship between COVID-19 knowledge and anxiety in healthcare professionals working in our hospital.

**Materials and Methods:** Demographic data, knowledge of COVID-19 disease and the anxiety levels of the healthcare professionals working in pandemic areas of our hospital were evaluated by face-to-face interviews. Anxiety subgroup questions of the "Hospital Anxiety and Depression (HAD)" scale were used for anxiety data analysis. The relationship between the anxiety levels of the participants and their level of knowledge about the disease and behavior patterns were investigated.

**Results:** Anxiety levels were found to be high in 46 of 127 healthcare workers participating in the study. A statistically significant relationship was found between the high level of anxiety and female gender, being a nurse, thinking of not having enough information about COVID-19 disease and not knowing the transmission routes of the disease correctly. In our study, it was determined that healthcare workers who did not attend trainings and information meetings thought that there was not enough personal protective equipment (PPE) in the hospital, had less knowledge of COVID-19 transmission and ways of protection, and the associated anxiety levels were higher. There was no significant relationship between anxiety and age, presence of chronic illnesses in participants or their households.

**Conclusion:** During the pandemic, healthcare workers should be psychologically monitored closely, and situations that cause anxiety should be determined. Repetitive trainings should be given to healthcare workers about the disease, transmission and prevention methods and the participation of all healthcare professionals in the trainings should be ensured.

**Keywords:** COVID-19, pandemic, healthcare worker, anxiety

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde görülmeye başlayarak tüm dünyaya yayılan ve 2020 yılının başlarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilen, yeni tanımlanan SARS-CoV-2 etkenine bağlı gelişen pnömonidir (1, 2). COVID-19 salgını ülkemizde de ilk vakanın 10 Mart 2020 tarihinde görülmesi ile birlikte etkisini göstermeye başlamıştır (3). Wuhan'daki hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik bulgularının asemptomatik hastalık ve hafif üst solunum yolu enfeksiyonu gibi hafif tablolardan başlayıp solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlerle sonuçlanabilen ağır viral pnömoniye kadar varan geniş spektrumda olduğu gözlenmiştir (4). Dünyada 14 Şubat 2021 itibarıyla COVID-19 salgını nedeniyle teyit edilmiş 111.419.939 olgu bulunmaktadır (5). Aynı tarihli ülkemiz sağlık bakanlığı verilerinde toplam olgu sayısı 2.655.633 olarak bildirilmiştir (6).

Literatürde COVID-19 pandemisi döneminin sağlık çalışanları üzerindeki psikolojik etkilerini ölçen çalışmalar mevcuttur (7-10). Bu çalışmalarda sağlık çalışanlarının normalden uzun süren mesai saatleri, hastalığın bulaşması ve yakın çevreye bulaştırma riski, pandemiye yönelik belirsizlikler, ilave kişisel koruyucu ekipman (KKE) ile yürütülen görevler gibi faktörler nedeniyle, ruh sağlığının olumsuz etkilendiği gösterilmiştir. Görevi gereği takip ettiği olası vakalar arasından kesin vakalar bildirildikçe, çalışanlarda endişe ve anksiyete daha da artmaktadır (8). Sağlık çalışanları salgına dair bilinmezlikler devam ederken bir yandan görevlerine devam etmek durumunda kaldıkları için, hastalığa yakalanmaya daha açık hale gelmişlerdir.

Bu nedenle sunulan çalışmada, hastanemiz sağlık çalışanlarının COVID-19 ile ilgili bilgi düzeylerinin anksiyete gelişimi üzerinde etkisi olup olmadığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca 08/02/2021 tarih ve 2021/04-36 numaralı karar ile onaylandı.

Kesitsel türde olan bu çalışmaya 10-17 Şubat 2021 tarihleri arasında pandemi servisi, pandemi polikliniği ve pandemi yoğun bakımlarında çalışan sağlık personelinin tümüne ulaşılmaya çalışıldı. Ankete 155 sağlık çalışanından 127(%81.9)'si katıldı. Bir kısım sağlık çalışanına nöbet sistemi nedeniyle ulaşılamazken, ulaşılanlardan da yanlış cevap verme, yorgun olma ve COVID ile ilgili görüşme yapmak istememe gibi nedenlerden dolayı ankete katılmaya gönüllü olmayanlar oldu. Veriler yüz-yüze görüşme yolu anket formları doldurularak toplandı. Tüm katılımcılara anket formu doldurmadan önce bilgilendirme yapıldı ve kabul eden sağlık çalışanları çalışmaya dâhil edildi.

Hastanemizde COVID-19'un dünyada ilk yayılmaya başladığı Ocak 2020 başı itibari ile Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Başhekimlik ve Fakülte Yönetimi ile birlikte hastane içi düzenlemeler, KKE temini ve eğitim gibi konularda planlamalar yaptı (11). COVID-19 hastalığı, korunma yolları, KKE kullanımı ile ilgili çevrimiçi toplantılar gerçekleştirildi. Çevrimiçi eğitimler sürerken, pandemi alanları başta olmak üzere tüm ihtiyaç duyulan alanlarda yüz-yüze bilgilendirmeler ve uygulamalar yapıldı. Maske, eldiven, tek kullanımlık önlük, tulum, sabun ve el dezenfektanın yeterli olduğu tüm toplantılarda belirtildi.

Anketin ilk bölümünde tanımlayıcı özellikler olarak; yaş, cinsiyet, meslek (hekim, hemşire, diğer), çalıştığı süre ve kendinde ve/veya aynı evde yaşayan bireylerde kronik hastalık varlığı sorularına yer verildi. Anketin ikinci bölümü COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi düzeyini değerlendirmeye yönelik sorulardan (bulaş yolu, doğru KKE kullanımı, hastane dışında alınan koruyucu önlemler), üçüncü bölümü ise Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeği testinin anksiyete bölümüne ait sorulardan oluşturuldu.

HAD Ölçeği, anksiyete ve depresyon belirtilerinin tarandığı, hastanın kendisi tarafından doldurulan ve hastane ortamında sıkça kullanılan bir ölçektir (12).

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, 1983 yılında Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiştir. Ölçek 14 maddeden oluşmakta olup, bu maddelerden yedi tanesi (tek sayılar) anksiyeteyi, diğer yedi tanesi (çift sayılar) de depresyon belirtilerini ölçmektedir. Ölçekte bulunan maddeler, 4'lü Likert ölçeği ile değerlendirilmekte ve 0-3 arasında bir puanlama sistemine dayandırılmaktadır. Her maddenin puanlaması değişik biçimde olup, 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11. ve 13. maddeler giderek azalan şiddet göstermekte ve puanlama 3,2,1,0 şeklinde olmaktadır. Çift sayılı ( 2., 4., 7., 9., 12. ve 14.) maddeler ise 0, 1, 2, 3 olarak puanlandırılmaktadır. Alt ölçeklerin toplam puanları bu madde puanlarının toplanması ile elde edilmektedir. Anksiyete alt ölçeği için 1., 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. maddeler toplanırken, depresyon alt ölçeği için 2., 4., 6., 8., 10., 12. ve 14. maddelerin puanları toplanarak hesaplama yapılmaktadır. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlik ve güvenilirlik analizleri, Aydemir ve arkadaşları (13) tarafından yapılmıştır. Ülkemizde yapılan çalışma sonucunda anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10/11, depresyon alt ölçeği için ise 7/8 bulunmuştur. Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin amacı tanı koymak değildir, hastaların psikolojik durumlarını ölçmek ve gerekli önlemleri alabilmektir.

### İstatistiksel Yöntem

Analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı. HAD ölçeğine göre 11 puan ve üzeri yüksek anksiyete olarak alındı.

Anket çalışması sonucu elde edilen veriler ki-kare testi ile analiz edildi.  $p < 0.05$  değerleri klinik olarak anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli analizde anlamlı olan değişkenler ( $p < 0.05$ ) ile lojistik regresyon analizi yapıldı.

### BULGULAR

Çalışmaya katılan 127 sağlık çalışanının yaş ortalaması  $33,80 \pm 8,39$  (23-63 yaş) ve ortalama hizmet süreleri  $9,54 \pm 8,57$  (1-39 yıl) olduğu gözlenmiştir. Katılımcıların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının demografik özellikleri

	n (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	101 (79,5)
Erkek	26 (20,5)
<b>Meslek</b>	
Hemşire	75 (59,1)
Hekim	42 (33,1)
Diğer sağlık personeli	10 (7,8)
<b>Sigara kullanımı</b>	40 (31,5)
<b>Kronik hastalık varlığı</b>	27 (21,3)
<b>Düzenli ilaç kullanımı</b>	26 (20,5)
<b>Ev hakkında kronik hastalık varlığı</b>	45 (35,4)

Çalışmaya dâhil olan sağlık çalışanlarının 59 (%46,5)'unun COVID-19 pandemi döneminde hastanemizde Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından yapılan bilgilendirme toplantılarına katıldığı saptandı. Bilgilendirme toplantısına katılan sağlık çalışanlarının 29(%49,2)'unun, katılmayanların 17(%25)'sinin anksiyete puanı yüksek bulundu. COVID-19 hakkında bilgilerinin yeterli olup olmadığı sorulduğunda ise 69(% 54,3)'ü yeterli bilgiye sahip olduğunu, 48(% 37,8)'i ise yeterli bilgiye sahip olduğundan emin olmadığını belirtti. COVID-19 bulaş yolu sorusu yanıtları Tablo 2'de verildi.

**Tablo 2.** Sağlık çalışanlarının COVID-19 bilgi düzeyi ile ilgili sorulara verdikleri yanıtlar

	n (%)
<b>COVID-19 bulaş yolları</b>	
Damlacık yolu	52 (40,9)
Temas yolu	4 (3,2)
Hava yolu	6 (4,7)
Damlacık ve temas yolu	37 (29,1)
Damlacık, temas ve hava yolu	28 (22,1)
<b>Hasta transferi sırasında hastaya kullanılacak maske tipi</b>	
Cerrahi maske	95 (74,8)
N95 maske	32 (25,2)

COVID-19 ile ilgili bilgisinin olmadığını ya da yetersiz olduğuna inanan katılımcılarda bilgi düzeyinin yeterli olduğunu düşünen katılımcılara oranla yüksek anksiyete oranı 3,60 kat daha yüksek bulunmuştur (OR:3,60; GA= 1,50-8,62). Sağlık çalışanlarından COVID-19 ile ilgili bilgilendirme toplantısına katılanların yüksek anksiyete oranı katılmayanlara oranla 6,89 kat daha fazladır (OR:6,89; GA= 2,60-18,28). COVID-19 bulaş yoluna verilen yanıtlar ile alınan anksiyete puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.483).

Katılımcıların 66(%52,0)'sı hastanede yeterli KKE ve 123(%96,9)'ü yeterli sıvı sabun ve el dezenfektanı bulunduğunu düşünmektedir.

Çalışmaya katılanlardan hastanede yeterli KKE'in bulunmadığını düşünenlerin yüksek anksiyete oranı yeterli KKE bulunduğunu düşünen katılımcılardan 3,73 kat yüksek saptanmıştır (OR:3,73; GA=1,49-9,33).

Ankete dâhil olan sağlık çalışanlarının hastane dışında uyguladıkları korunma yöntemleri Tablo 3'de belirtilmiştir. COVID-19 bilgilendirme toplantısına katılmayan sağlık çalışanlarının dış mekânlarda uygunsuz N95 maske ve eldiven kullanımının daha fazla olduğu izlenmiştir. Toplantıya katılmayan gruptaki uygunsuz eldiven kullanımının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,05).

**Tablo 3.** Sağlık çalışanlarının hastane dışında korunma amaçlı uyguladıkları yöntemler

	n (%)
Öksüren, hapşıran insanlardan uzak duruyorum	119 (93,7)
Tokalaşmıyorum/öpüşmüyorum	122 (96,1)
Ellerimi sık sık sabun ile yıkıyorum	121 (95,3)
Dış mekânlarda ellerimi alkol bazlı el dezenfektanı ile ovalıyorum	84 (66,1)
Dış mekânlarda cerrahi maske takıyorum	121 (95,3)
Dış mekânlarda N-95 maske takıyorum	18 (14,2)
Dış mekânlarda eldiven takıyorum	21 (16,5)

HAD ölçeği sonuçlarına göre ankete katılan sağlık çalışanlarının 46(%36,2)'sının anksiyete belirtilerinin eşik düzeyinin üzerinde olduğu belirlenmiştir. Anksiyete düzeyi yüksek olarak saptanan tüm sağlık çalışanlarının kadın olduğu gözlenmiştir. Anksiyete düzeyi yüksek saptanan 46 sağlık çalışanı ile ilgili özellikler Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 4.** Çalışmaya katılan anksiyete puanı yüksek sağlık çalışanlarının özellikleri

Anksiyete skoru > 10	n (%)	p değeri
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	46 (100)	0,000
Erkek	0 (0)	
<b>Meslek</b>		
Hemşire	33 (71,7)	0,497
Hekim	9 (19,6)	
Diğer sağlık personeli	4 (8,7)	
<b>Sigara kullanan</b>	13 (28,3)	0,694
<b>Kronik hastalığı bulunan</b>	8 (17,4)	0,564
<b>Ev hakkında kronik hastalığı bulunan</b>	18 (39,1)	0,643
<b>COVID-19 hakkında yeterli bilgiye sahip olmama</b>	29 (63,0)	0,005
<b>COVID-19 bilgilendirme toplantısına katılan</b>	29 (63,0)	0,008
<b>KKE'in yetersiz olduğunu düşünen</b>	28 (60,9)	0,046
<b>Sıvı sabun/el dezenfektanının yetersiz olduğunu düşünen</b>	24 (52,2)	0,080
<b>Bulaş yolunu bilmeyen</b>	38 (82,6)	0,028
<b>Hasta transfer sırasında doğru maske kullanımı</b>	37 (80,4)	0,271

Anksiyete düzeyi tanımlayıcı özelliklerine göre karşılaştırıldığında kadın cinsiyette istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Meslek grupları karşılaştırıldığında anksiyete puanı hemşireler ve yardımcı sağlık personeline hekimlere oranla 5,11 kat daha yüksek bulunmuştur ( $CI=1,76-14,81$ ). Çalışmaya katılanların diğer tanımlayıcı özelliklerden yaş, hizmet yılı, sigara kullanımı, kendinde ya da ev hakkında kronik hastalık bulunması ile

HAD anksiyete ölçeğinden aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

## TARTIŞMA

Ülkemizde ilk COVID-19 olgusu 11 Mart 2020'de, hastanemizde ise 17 Mart 2020'de raporlanmıştır. İlk olgu ile birlikte hastanelerde pandemi alanları oluşturulmuş ve sağlık çalışanları ön saflarda yer almıştır. Bu beklenmeyen süreç karşısında sağlık çalışanlarının fiziksel olduğu gibi ruhsal yönden etkilenmesi de kaçınılmaz bir sonuçtur. Çalışmamızda hastanemiz pandemi alanlarında görev alan sağlık çalışanlarındaki anksiyete düzeyi ve anksiyete gelişimi ile COVID-19 bilgi düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

COVID-19 bilgilendirme toplantılarına katılanlar ve COVID-19 hakkında yeterli bilgi düzeyine sahip olmadığını düşünenler ile anksiyete düzeyi anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Bilgilendirme toplantısına katılmayan sağlık çalışanlarında KKE'in hastanede yeterli olmadığını düşünenlerin oranı daha yüksek olup bu kişilerde anksiyete düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Yaşadığımız pandemi sürecinde tüm dünyada ve ülkemizde yapılan diğer araştırma sonuçlarına benzer olarak bizim çalışmamızda da sağlık çalışanlarının %36,2'sinde anksiyete düzeylerinin belirgin derecede arttığı saptanmıştır (14, 15).

Literatürde Xiao ve ark.'nın sağlık çalışanlarının pandemi dönemindeki psikolojik durumlarını inceledikleri çalışmada kadın sağlık çalışanlarının %58,2'sinde anksiyete bulguları saptamışlardır (16). Ülkemizden Polat ve ark. da anksiyete puanlarını kadın hastane çalışanlarında erkek çalışanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptadıklarını bildirmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda da ankete katılan sağlık çalışanlarından yüksek anksiyete düzeyine sahip olanların hepsi kadın olup yapılan birçok araştırma ile benzerlik göstermekte idi. Ancak ankete katılanların %79,5'inin kadın olduğu da dikkate alınmalıdır.

Yapılan çalışmalardan farklı olarak kendinde ya da ev hakkında kronik hastalık bulunma durumu anksiyeteyi artıran bir neden olarak saptanmadı (15, 17). Ev hakkında kronik hastalığı bulunan sağlık çalışanlarımızın büyük



çoğunluğu pandemi sürecini ailelerinden ayrı geçirdiğini sözel olarak belirttiler. Çalışmamızdaki farklılığı bu durumun açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Ancak kendi kronik hastalığı bulunan %21,3'lük çalışan için bu durumun tekrar sorgulanması gerektiği düşünüldü.

Çalışmamızda bilgilendirme toplantılarına katılan sağlık çalışanlarının anksiyete düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığını saptadık. Serrano-Ripoll ve ark.'nın viral epidemilerde sağlık çalışanlarının psikolojik durumlarını değerlendirdikleri çalışmada hastalığa özel alınan eğitimlerin anksiyeteyi azalttığını saptamışlardır (18). Bizim çalışmamızdaki bu farklılığın nedeninin anketin ülkemizdeki ikinci pikin son döneminde yapılması olduğu düşünüldü. Bu dönemde ilk pik dönemine göre daha çok hastane çalışanı ve yakının hastalandığı ve hastanemizde pandemi servisleri ve yoğun bakımlarda yatan ve mortal seyreden hasta sayısının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu durumun sağlık çalışanlarının genel anksiyete düzeyini artırdığı ve özellikle anksiyetesi yüksek olanların bilgilendirme toplantılarına daha çok katıldığı saptandı.

Çalışmamızda eğitimlere katılmayan sağlık çalışanlarının hastanede KKE'ın yeterli düzeyde olmadığını düşündüğünü ve buna bağlı olarak da anksiyetelerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bilgilendirme toplantılarına katılan sağlık çalışanlarının hastalığın bulaş yolu sorularına daha fazla doğru cevap verdikleri saptandı. Hastalığın bulaş yollarını bilmeyen sağlık çalışanlarının anksiyetesinin de anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. COVID-19 bilgilendirme toplantısına katılmayan sağlık çalışanlarının hastane dışında uygunsuz N95 maske ve eldiven kullanımının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda hastanelerde Enfeksiyon Kontrol Komitelerince verilen eğitimlere hastane çalışanlarının katılımı sağlanmalıdır. Doğru KKE kullanımı sağlanmasında ve anksiyetenin azaltılmasında yapılan eğitim toplantılarının önemi yadsınmaz. Polat ve ark. çalışmalarında kendisini doğru şekilde koruyan sağlık çalışanlarının mevcut koşullardan psikolojik olarak daha az etkilendiklerini saptadıklarını belirtmişlerdir (16).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmada, pandemi sürecinin yoğunluğu ve katılımın

gönüllük esasına dayalı olması nedeniyle az sayıda sağlık çalışanına ulaşılabildiği görülmüştür. Katılımcıların çoğunluğunun kadın olması da çalışmamızın kısıtlarından biridir. Tek bir zaman kesitinde yapılan bir çalışma olmasından dolayı da pandeminin değişik evrelerindeki anksiyete durumu incelenememiştir. Çalışanların pandemi öncesi genel anksiyete durumları da bilinmediği için karşılaştırma yapılamamıştır.

Bu çalışma, ulaşılabildiğimiz kadarı ile hastanemiz sağlık çalışanlarının COVID-19 bilgi düzeyleri ile anksiyete düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

COVID-19 pandemisi sürecinde ön saflarda yer alan sağlık çalışanlarında anksiyete gelişmesine neden olan durumlar incelenerek gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Eğitim bu sürecin olmazsa olmaz bir ögesi olup sağlık çalışanların belli aralıklarla hastalık, bulaş yolları ve doğru KKE kullanımı açısından eğitim almaları sağlanmalıdır. Yeterli miktarda KKE bulunduğu sağlık çalışanları belli aralıklarla mutlaka bilgilendirilmelidirler.

## TEŞEKKÜR

Çalışmamızda HAD ölçeğinin değerlendirilmesinde bizden yardımını esirgemeyen Psikiyatri Uzmanı Dr. Melise DAĞALTI'na teşekkürlerimizi sunarız. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda hiçbir kurum ya da kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A ,et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Int J Surg. 2020;76:71-6.
2. World Health Organization [Internet]. Novel Coronavirus (2019-nCoV): Situation report, 12. World Health Organization. [Erişim tarihi: 03.07.2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

3. T.C. Sağlık Bakanlığı [Internet]. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Durum Raporu Türkiye. [Erişim tarihi: 03.07.2020]. Erişim adresi: [https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37778/0/covid-19-durum-raporupdf.pdf?\\_tag1=B647A4A46C8B41228B2C445361452762CAEFD728](https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37778/0/covid-19-durum-raporupdf.pdf?_tag1=B647A4A46C8B41228B2C445361452762CAEFD728).
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and riskfactors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*.2020;395(10229):1054-62.
5. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [Erişim tarihi: 24.02.2021]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int/>
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Korona Tablosu. [Erişim tarihi: 24.02.2021]. Erişim adresi: <https://COVID19.saglik.gov.tr/>
7. Khanna RC, Honavar SG, Metla AL, Bhattacharya A, Maulik PK. Psychological impact of COVID-19 on ophthalmologists-in-training and practising ophthalmologists in India. *BMC Ophthalmol*. 2020;68:994-8.
8. Uzun ND, Tekin M, Sertel E, Tuncar A. Psychological and social effects of COVID-19 pandemic on obstetrics and gynecology employees. *J Surg Med*. 2020;4(5):355-8.
9. Bohlken J, Schömig F, Lemke MR, Pumberger M, Riedel-Heller SG. COVID-19 Pandemic: Stress Experience of Healthcare Workers - A Short Current Review. *Psychiatr Prax*. 2020;47:190-7.
10. Consolo U, Bellini P, Bencivenni D, Iani C, Checchi V. Epidemiological aspects and psychological reactions to COVID-19 of dental practitioners in the Northern Italy districts of modena and reggio emilia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:1-17.
11. Yapar N, Uçan ES, Bayraktar F, Gökmen N, Sayıner A, Kuruüzüm Z et al. COVID-19 pandemic action plan of a university hospital. *Turk Thorac J*. 2021; 22(1):95-8.
12. Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-70.
13. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L. Validity and reliability of Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turkish Journal of Psychiatry* 1997;8:280-7.
14. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw. Open*. 2020; 3(3):e203976-e.
15. Elbay YR, Kurtulmuş A, Arpacıoğlu S, Karadere E. Depression, anxiety, stress levels of physicians and associated factors in Covid-19 pandemics. *Psychiatry Res*. 2020;290:113130. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113130.
16. Xiao X, Zhu X, Fu S, Hu Y, Li X, Xiao J. *J Affect Disord*. 2020;274:405-10. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.081.
17. Polat Ö, Coşkun F. COVID-19 salgınında sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu ekipman kullanımları ile depresyon, anksiyete, stres düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Med J West Black Sea*. 2020;4(2):51-8. doi:10.29058/mjwbs.2020.2.3.
18. Serrano-Ripoll MJ, Meneses-Echavez JF, Ricci-Cabello I, Fraile-Navarro D, Fiol-deRoque MA, Pastor-Moreno G, et al. *J Affect Disord*. Impact of viral epidemic outbreaks on mental health of healthcare workers: a rapid systematic review and meta-analysis. 2020;277:347-57. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.034.



# Spontaneous pneumomediastinum related to COVID-19 pneumonia

COVID-19 PNÖMONİSİ İLİŞKİLİ SPONTAN PNÖMOMEDİASTİNUM

 Salih YİĞİT,  Gökçen ÖMEROĞLU ŞİMŞEK,  Eyüp Sabri UÇAN

Department of Respiratory Diseases, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, İzmir, TURKEY

## ABSTRACT

As the researches on COVID-19 increases, knowledge about the disease and its complications is increasing day by day. Pneumomediastinum is one of these complications. In this article, it was aimed to present a 23-year-old case of COVID-19 pneumonia complicated with pneumoediastinum and discharged with medical treatment. In case reports published so far, cases in advanced age, with comorbidities, with need of respiratory support with a mechanical ventilator were recorded in the literature. Interestingly, unlike other cases, our patient did not have a predisposing factor such as a mechanical ventilator, positive airway pressure, trauma, and bronchial asthma, which would lead to spontaneous pneumomediastinum. It should be noted that pneumomediastinum may develop in COVID-19 pneumonia cases with chest pain.

**Keywords:** chest pain, COVID-19 pneumonia, mediastinal emphysema, spontaneous pneumomediastinum

## ÖZ

COVID-19 ile ilgili yayınlar çoğaldıkça, hastalık ve komplikasyonları hakkında bilinenler gün geçtikçe artmaktadır. Pnömomediastinum da bu komplikasyonlardan biridir. Bu makalede 23 yaşında pnömediastinumla komplike olan, medikal tedavi ile sorunsuz taburcu edilen COVID-19 pnömonisi olgusunun sunulması amaçlandı. Şimdiye kadar yayınlanan olgu sunumlarında ileri yaşta, komorbiditesi olan ve mekanik ventilatör ile solunum desteği ihtiyacı olan olgular literatüre kaydedilmiştir. Diğer olgulardan farklı olarak hastamızda ilginç olan pnömomediastinuma yol açacak mekanik ventilatör, pozitif havayolu basıncı, travma, bronşial astma gibi predispozan bir faktörün olmamasıydı. Göğüs ağrısı şikayeti olan COVID-19 pnömoni olgularında pnömomediasten gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** göğüs ağrısı, COVID-19 pnömonisi, mediastinel amfizem, spontan pnömomediastinum


## Gökçen ÖMEROĞLU ŞİMŞEK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları AD

İnciraltı-İZMİR/ TÜRKİYE

E-posta: gokcen.simsek@deu.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0002-2724-0616>

Pneumomediastinum is defined as the presence of air or other gases in the mediastinum. Pneumomediastinum can be categorized as spontaneous (SPM) or traumatic. Traumatic pneumomediastinum is

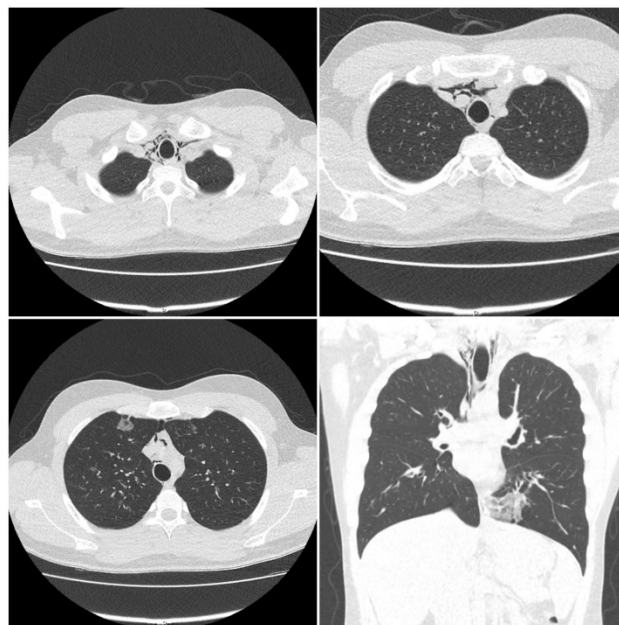
caused by blunt or penetrating trauma to the chest or iatrogenic causes. Barotrauma with mechanical ventilation is a common cause of pneumomediastinum (1). Spontaneous pneumomediastinum is the accumulation of air in the mediastinum for various reasons without any

triggering cause or a history of trauma. It is also described as mediastinal emphysema (2). Pneumomediastinum is one of the rare complications of COVID-19 pneumonia. Although spontaneous pneumomediastinum is rare after viral infections, isolated cases of spontaneous pneumomediastinum have been reported in the 2009 Influenza A (H1N1) and 2002 SARS outbreaks (3, 4). The exact mechanism of spontaneous pneumomediastinum formation in COVID-19 patients is unknown. The predicted etiology is that the air released after alveolar rupture, which develops because of an increase in intra-alveolar pressure caused by a viral infection, is the progression of the air released from the lung interstitium through the perivascular and peribroncovascular sheaths into the mediastinum. This pathophysiological event is known as the Macklin effect (5, 6). This article, it is aimed to present a case of COVID-19 pneumonia complicated by spontaneous pneumomediastinum.

#### CASE REPORT

A 23-year-old asthenic male patient, a university student, was admitted to the emergency service with complaints of cough, shortness of breath, and pleuritic chest pain for one week. There was no history of obstructive pulmonary disease, smoking, alcohol or drug abuse, foreign substance inhalation, trauma, or interventional procedures in the patient's history. In physical examination, there were signs of subcutaneous emphysema in head and neck examination and widespread rhonchi in both hemithoraces. The arterial blood pressure was 120/70 mmHg, heart rate 82/min, respiratory rate 16/min, body temperature 36°C, oxygen saturation with pulse oximeter was 97% without oxygen support. Biochemical test results were as follows: LDH: 265 U/L, Ferritin: 98 ng/mL, CRP: 50 mg/L, Creatinine 1.06 mg/dL, GFR: 98, INR: 1.01, D-dimer: 0.4 µg/mL and Troponin I <5 ng/L. In the hemogram examination, the leukocyte count was 11,000/µL, the neutrophil count was 7400/µL, the lymphocyte count was 1400/µL, hemoglobin 17 g/dL, and the platelet count was 215,000/µL. In the thorax computed tomography of the patient, free air in the mediastinum and scattered patchy ground-glass opacities in both lungs were observed (Figure 1). Findings were evaluated as pneumomediastinum and moderate typical COVID-19 pneumonia. The

nasopharyngeal swab SARS-CoV-2 RT-PCR test performed twice during the patient's hospitalization and before discharge from the hospital was negative.

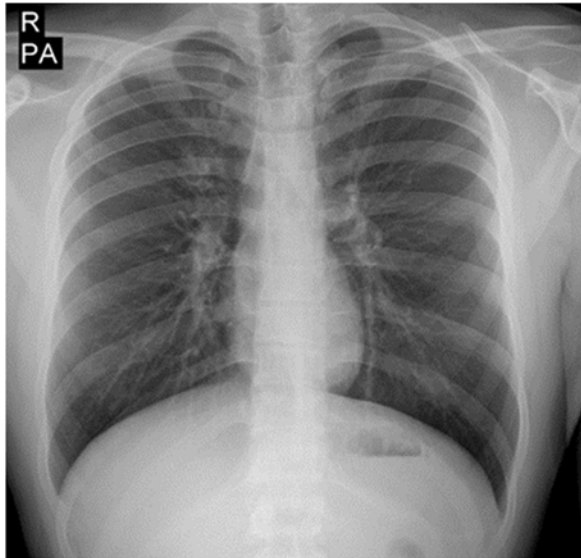


**Figure 1.** Thoracic CT scans show ground-glass densities compatible with moderate Covid-19 pneumonia and mediastinal emphysema.

The patient was followed up in the COVID-19 inpatient clinic. Low flow 2 lt/min nasal oxygen support, antiviral treatment with Favipiravir (2x1600 mg/day loading, 2x600 mg/day maintenance), 6000 IU enoxaparin sodium anticoagulant treatment, prednisolone 2x20 mg/day and levofloxacin 2x500 mg/day treatments were started. Oxygen saturation of the patient, whose oxygen need increased in the first 24 hours of hospitalization, was measured as 92 by pulse oximeter and 2 lt/min nasal oxygen support was applied. There was no need for high flow oxygen or mechanical ventilator support. After 24 hours of follow-up, the patient's complaints and the need for oxygen support decreased. On the 4<sup>th</sup> day of admission, it was observed that mediastinal emphysema findings did not increase and no complications developed in the control chest radiography (Figure 2). No invasive procedure was performed or planned in our case. He recovered only with

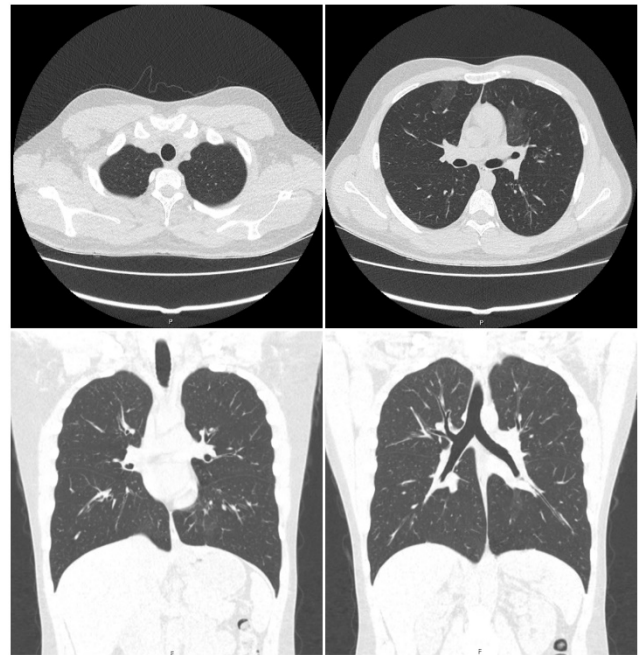


supportive medical treatment and was discharged with the recommendation of outpatient clinic control.



**Figure 2.** No complications developed and no increase in mediastinal emphysema on chest radiography on the 4th day of treatment.

The patient was evaluated 30 days after discharging in the outpatient clinic. He had no complaints. No significant signs were detected on physical examination. The control thoracic CT showed that mediastinal emphysema completely regressed but the ground glass infiltrations continued, even though it regressed (Figure 3).



**Figure 3.** Thoracic CT scans show that mediastinal emphysema completely regressed but the ground glass infiltrations continued, even though it regressed.

## DISCUSSION

In this article, it was aimed to contribute to the literature by presenting a spontaneous pneumomediastinum case that was not associated with a mechanical ventilator (MV) or positive airway pressure in a patient with COVID-19 pneumonia. When COVID-19-related spontaneous pneumomediastinum cases were examined in the literature, it was seen that the majority of cases were >50 years old (7-14). Unlike the literature, our case was 23 years old.

In cases with COVID-19 pneumonia complicated by spontaneous pneumomediastinum, pneumonia is often in the form of severe pneumonia, and it is seen that patients usually need respiratory support with an invasive mechanical ventilation (IMV) or non-invasive mechanical ventilation (NIMV) (9-15). In the cases of Mohan and Mimouni, it has been reported that their patients received high-pressure oxygen therapy (6, 7). Unlike the literature,



our case had moderate pneumonia, and there was no need for high-pressure oxygen or IMV-NIMV.

Mortality is very high in COVID-19 associated pneumomediastinum. It is not clear whether this is due to severe pneumonia or spontaneous pneumomediastinum. Patients died in case reports of Wang, Vega and Karabulut. In the series of Lloclla, it was reported that the mortality was 50% (11-15). Our case was hospitalized for 4 days, followed up with low-flow nasal oxygen and medical therapy, and was discharged without any problem. In the article published by Kolani et al in the literature, a 23-year-old female patient who was discharged without any problem, similar to our case, was presented as a spontaneous pneumomediastinum case associated with mild COVID-19 pneumonia (16).

Our case had no co-morbidities in his history. It was stated that there was no cannabis use or trauma. The patient, who had radiological findings consistent with COVID-19 pneumonia, had cough and shortness of breath. Due to the absence of acquired causes of pneumomediastinum in the history of our case and the lack of positive airway support during follow-up, it was thought that the possible cause of spontaneous pneumomediastinum could be a compelling cough due to COVID-19 pneumonia.

In conclusion, although spontaneous pneumomediastinum is a rare complication of COVID-19 pneumonia, it should be kept in mind, especially in patients with unexplained chest pain. Cases with pneumomediastinum should be followed closely for possible complications. In our case, despite COVID-19 pneumonia complicated by spontaneous pneumomediastinum, recovery was achieved with medical support therapy.

Although spontaneous pneumomediastinum appears to be a potential risk factor for poor prognosis in COVID-19 patients, studies with multicenter and comparative correlation analyzes are needed to understand the role of COVID-19 pneumonia in the development of spontaneous pneumomediastinum and its effect on prognosis.

## REFERENCES

1. Mason, R. Pneumomediastinum and mediastinitis. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed, Elsevier Health Sciences, 2005. Chapter 72
2. Kouritas VK, Papagiannopoulos K, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, et al. Pneumomediastinum. *J Thorac Dis.* 2015;S44-S49.
3. Hasegawa M, Hashimoto K, Morozumi M, Ubukata K, Takahashi T, Inamo Y. Spontaneous pneumomediastinum complicating pneumonia in children infected with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(2):195-99.
4. Chu CM, Leung YY, Hui JYH, Hung IFN, Chan VL, Leung WS, et al. Spontaneous pneumomediastinum in patients with severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J.* 2004;23(6):802-4.
5. Murayama S, Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. *World J Radiol.* 2014;6(11):850-4.
6. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine.* 1944;23(4):281-358.
7. Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):510.
8. Mohan V, Tauseen RA. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19. *BMJ Case Reports.* 2020;13(5):e236519.
9. Mimouni H, Diyas S, Ouachaou J, Laaribi I, Oujidi Y, Merbouh M, et al. Spontaneous pneumomediastinum associated with COVID-19 pneumonia. *Case Rep Med.* 2020;2020:4969486.
10. Gorospe L, Ayala-Carbonero A, Ureña-Vacas A, Fernandez SF, Muñoz-Molina GM, Arrieta P, et al.

Spontaneous pneumomediastinum in patients with COVID-19: A case series of four patients. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(11):754-6.

11. Janssen J, Kamps MJA, Joosten TMB, Barten DG. Spontaneous pneumomediastinum in a male adult with COVID-19 pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2020:S0735-6757(0720)30661-30666.
12. Juárez-Lloclla JP, León-Jiménez F, Urquiaga-Calderón J, Temoche-Nizama H, Bryce-Alberti M, Portmann-Baracco A, et al. Spontaneous pneumopericardium and pneumomediastinum in twelve COVID-19 patients. *Arch Bronconeumol.* 2020:S0300-2896(0320)30374-30374.
13. López Vega JM, Parra Gordo ML, Díez Tascón A, Ossaba Vélez S. Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease. *Emerg Radiol.* 2020;27(6):727-30.
14. Wang J, Su X, Zhang T, Zheng C. Spontaneous pneumomediastinum: A probable unusual complication of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21(5):627-8.
15. Karabulut Keklik ES, Dal H, Bozok Ş. A rare problem in a pregnant woman with COVID-19 pneumonia: Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. *Cardiovasc Surg Int* 2020;7(3): 186-9.
16. Kolani S, Houari N, Haloua M, Lamrani YA, Boubbou M, Serraj M, et al. Spontaneous pneumomediastinum occurring in the SARS-COV-2 infection. *IDCases.* 2020;21:e00806-e00806.



# SARS-CoV-2 ile ilişkili polinöritis kranialis multisistemik tutulumun habercisi olabilir mi?

COULD POLYNEURITIS CRANIALIS-RELATED SARS-COV-2 BE A PRECURSOR OF MULTI-SYSTEMIC INVOLVEMENT?

 Ayşen GÖK<sup>1</sup>,  Döndü ÜLKER ÜSTEBAY<sup>1</sup>,  Dilek İNCE<sup>2</sup>,  Ayşe Semra HIZ<sup>1</sup>,  Uluç YİŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## ÖZ

Pandemiye yol açan, hızla yayılarak insan sağlığını tehdit eden viral bir hastalık olan Covid-19 ile ilgili dünya genelinde paylaşılan veriler değerlendirildiğinde, çocuklarda klinik tablonun daha hafif seyirli olduğu görülmektedir. Bununla birlikte altta yatan kronik hastalığı olan ve bağışıklığı baskılanmış çocuklarda ağır seyreden olgular bildirilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu öncelikle solunum yolunu hedef alsa da birçok sistem etkilenmektedir. Nörolojik tutulumun virüsün santral sinir sistemine doğrudan nörotropizmine bağlı olabileceği gibi, enfeksiyonun neden olduğu anormal immün yanıt, pıhtılaşma bozuklukları, hipoksi gibi sinir sistemini etkileyebilen nedenlerle de oluşabileceği tahmin edilmektedir. Bu yazıda Ewing sarkom tanısı ile izlenirken, Covid-19 ilişkili polinöritis kranialis gelişen ve nörolojik bulguların görülmesinden yedi gün sonra multisistem inflamatuvar sendrom tablosu oluşan bir olgu kranial sinir tutulumunun ender görülmesi ve katastrofik bir seyrin habercisi olması açısından nadir görülmesi nedeniyle sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** polinöritis kranialis, multisistemik inflamatuvar sendrom, pediatrik, nörolojik tutulum, Covid-19.

## ABSTRACT

When world wide data associated with Covid-19 -a viral disease threatening human health by spreading rapidly and eventually leading to pandemia- are evaluated, clinical picture is observed to be milder in children. Nevertheless, severe cases in children with underlying chronic disease and immunosuppression have been reported. Although SARS-CoV-2 infection targets respiratory tract primarily, many systems are affected. While the neurological involvement can directly depend on the neurotropism of CNS of virus, it is estimated that it can also be formed owing to reasons that can affect nervous system such as hypoxia, abnormal immune response resulting from infection and coagulopathies. In this report, a case of Ewing sarkom, who developed polyneuritis cranialis and presented with multisystemic inflammatory syndrome seven days after the development of neurological findings, is presented due to rarity of cranial nerve involvement and being a precursor of a catastrophic course.

## Ayşen GÖK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağ. ve Hastalıkları AD

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

İnciraltı-İZMİR/TÜRKİYE

E-posta: aysen.gok@deu.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0003-4317-6287>

**Keywords:** polyneuritis cranialis, multisystem inflammatory syndrome, pediatric, neurological involvement, Covid-19.

Koronavirüsler zarflı, tek zincirli RNA virüsleridir. İnsanlarda enfeksiyona neden olduğu bilinen yedi farklı koronavirüs (CoV) türünden CoV-229E, CoV-NL63, CoV-OC43, CoV-HKU1, sıklıkla kendini sınırlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurken; Şiddetli akut solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs-1 (SARS-CoV) ve Orta doğu solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs (MERS-CoV) sistemik bulguların da eşlik ettiği ciddi akut solunum sıkıntısı sendromuyla seyreden salgınlar meydana getirmiştir (1). İlk olarak 2019 yılında Çin' in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde ortaya çıkan SARS-CoV-2 adı verilen yeni koronavirüsün 2003' teki SARS-CoV-1'e benzeyen semptomlara sahip olduğu bildirildi (2, 3). SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığa Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Şubat 2020'de koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verildi ve 11 Mart 2020'de küresel bir pandemi olarak ilan edildi (4, 5).

COVID-19'lu hastalar asemptomatik olabileceği gibi hafif semptomatik solunum hastalığından, şiddetli pnömoni ve solunum sıkıntısına kadar önemli ölçüde değişen ağır tabloya sahip olabilmektedirler ve en karakteristik semptomları ateş, öksürük, nefes darlığı, solunum sıkıntısıdır (6). COVID-19 ilişkili nörolojik tutulumlar, anozmi, baş ağrısı gibi spesifik olmayan bulgular ve iskemik inme, hemorajik ensefalopati, epileptik nöbetler, ensefalit, menenjit, kraniyal polinörit, Guillain-Barre ve Miller Fisher sendromları olabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden nörolojik semptomlara yol açtığı, virüsün santral sinir sistemine (SSS) nasıl ulaştığı ile ilgili hipotezler, doğrudan viral nörotropizme ve sistemik enfeksiyonunun oto-immün reaksiyonları tetikleme potansiyeli gibi dolaylı mekanizmalara dayanmaktadır (7).

Polinöritis kraniyalis (PNC), kafa tabanı veya beyin sapına yakın alanlarda enfeksiyon, enflamasyon, neoplazm, diyabet, sarkoidoz ve miyastenia gravis gibi sistemik hastalıklarla ilişkili, semptomların kraniyal sinirlerle sınırlı olduğu bir nörolojik patolojidir. Bununla birlikte, akut monofazik seyir izleyen vakalar, Guillain-Barre sendromunun (GBS) bir varyantı olarak da

düşünülebilir (8). SARS-CoV-2 enfeksiyonu ilişkili olduğu düşünülen kraniyal sinir tutulumlu çok az sayıda vaka bildirilmiştir (9-14). Bu yazıda tek taraflı hipoglossal sinir felci (CN XII) ve bilateral trigeminal (CN V) sinir duyu defisiti semptomlarıyla, nadir görülmesi nedeniyle Covid-19 ilişkili polinöritis kraniyalis olarak değerlendirdiğimiz adölesan bir vakayı sunuyoruz.

### OLGU SUNUMU

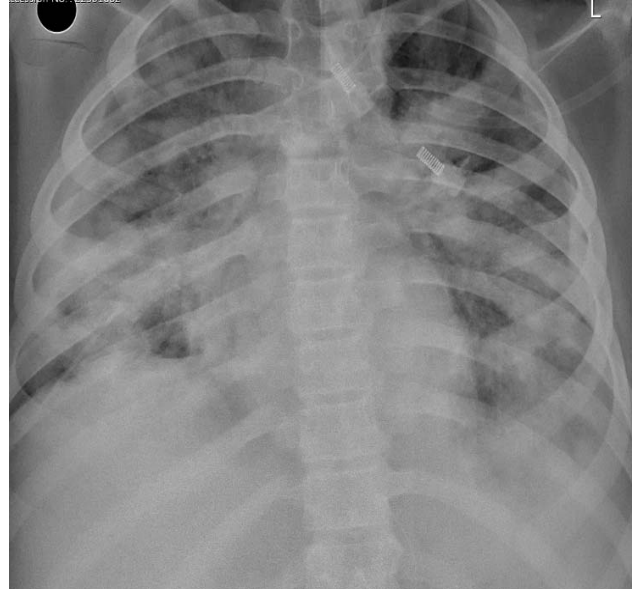
16 yaşında, primer tutulum yeri sağ ayak 3. falanksta olan ve spinal bölgede vertebralarda ve korpustalarda spinal kord basısına yol açan metastazları ve buna bağlı parapleji bulunan Ewing sarkom tanılı hasta, üç gündür yüzünde uyuşukluk, dil hareketlerinde anormallik nedeni ile çocuk nöroloji bölümüne danışıldı. Nörolojik muayenesinde bilateral alt dudak ve çenede hipoestezi saptandı. Dilde ağız dışına çıkarıldığında sağa kıvrılma mevcuttu (Resim-1). Kas gücü bilateral üst ekstremitede 5/5, sağ alt ekstremitede 4/5, sol alt ekstremitede 2/5 olarak değerlendirildi. Derin tendon refleksi alınmadı. Baş boyun bölgesine ışınlama öyküsü olmayan hastanın beyin ve beyin sapına yönelik ince kesit MRG taramasında patoloji görülmedi. Mevcut klinik bulguları açıklayacak kraniyal bir patoloji tespit edilmedi. Ateşi olması ve laboratuvarında WBC: 2.900/μL(4.000-10.300), absolü nötrofil sayısı (ANS): 2.400/μL, lenfosit: 400/μL (1.300-3.500/μL), trombosit: 19.000/μL (156.000-373.000/μL), C-reaktif protein (CRP): 316 mg/dL (0,2-5 mg/dL), ALT: 107 U/L (0-50 U/L), LDH: 1.555 U/L (125-220U/L) değerlerinin görülmesi, kan kültüründe salmonella spp. üremesi ile sepsise yönelik tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü gününde CRP düzeyi: 140 mg/dL olarak gerileyen hastanın kontrol kan kültüründe üremesi olmadı. Nörolojik semptomların başlamasından 5 gün sonra ateşi devam eden, boğaz ağrısı olan hastanın kontrol tetkiklerinden nazofarengeal sürüntü örneğinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapılan inceleme SARS-CoV-2 için pozitif olarak sonuçlandı. Spinal MRG'de vertebra korpustalarında kemik destrüksiyonu ve metastatik tutulumları raporlanan, kliniği instabil seyreden,

trombositopenisi olan hastaya lomber ponksiyon yapılamadı ve beyin omurilik sıvısında (BOS) SARS-CoV-2 için PCR gönderilemedi. Mevcut malign hastalığı sebebiyle baş boyun bölgesine radyoterapi uygulanmamış olması, beyin parankimi, beyin sapı ile periferik sinirlerde metastatik lezyon olmaması, PCR testinin pozitif sonuçlanması ve literatürde Covid-19 ilişkili tek taraflı hipoglossal sinir ve diğer kraniyal sinir tutulumları ile ilgili bildirilen vakaların olması (8, 9) nedenleriyle bu olguda tek taraflı nervus hipoglossus felci ve bilateral nervus mandibularis dermatomunda duyuşal defisit kliniği ile Covid-19 ilişkili polinöritis kraniyalis düşünüldü. Nörolojik bulgular başladıktan yedi gün, pozitif saptanan örnekten iki gün sonra tekrar ateşi olan, akut faz reaktanlarında artış gözlenen; CRP 324 mg/dL (0,2-5 mg/dL), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 57 mm/h (0-15 mm/h), prokalsitonin 0,26 ng/mL (0-0,05 ng/mL), ferritin

10.900 ng/mL (23,9- 336,2 ng/mL), D-dimer 9, 2 µg/mL (0-0,55 µg/mL), laktat dehidrogenaz 2.646 U/L (125-220 U/L) ve fibrinojen 9,5 g/L (1,8-3,5 g/L) düzeylerinde belirgin yükseklik, pansitopeni, solunumsal yetmezlik, kardiyovasküler disfonksiyon bulguları gelişen hasta Covid-19 ilişkili hiperinflamatuvar durum, hemofagositik lenfositosis ön tanılarıyla yoğun bakıma alındı. PA akciğer grafisinde yaygın parankimal infiltrasyonları (Resim-2), akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) bulguları, solunum yetmezliği ile entübe edilerek mekanik ventilasyonla solunum ve oksijen desteğine başlandı. Bronkoalveolar lavaj örneğinden çalışılan Covid-19 PCR testi de pozitif sonuçlandı; favipiravir, piperasilin/tazobaktam, pulse steroid, enoksaparin, plazmaferez tedavileriyle izlemine devam edildi. Yoğun bakım servisinde takibinin 15. gününde çoklu organ yetmezliği nedeni ile kaybedildi.



Şekil 1. Dilde ağız dışında sağa kıvrılma



Şekil 2. Bilateral akciğerde yaygın parankimal opasiteler

## TARTIŞMA

Nörotropik bir virüs olduğu kabul edilen ve vücuda ağız, burun veya gözler aracılığıyla giren SARS-CoV-2, yüzeyindeki S1 diken proteinleriyle nazal mukoza, solunum yolu epiteli, damar endotelini, daha birçok dokuda ve beyinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

(ACE2) reseptörlerine bağlanarak insan hücrelerini enfekte eder (13). Olfaktör mukoza ve koku alma yolları vasıtasıyla beyin doğrudan viral tutulumu, akciğerlerden vagal sinir yoluyla beyin sapındaki medüller kardiorespiratuvar merkeze retrograd yolla viral invazyon veya hematogen yayılım santral sinir sistemi (SSS) tutulumunu açıklayabilen hipotezlerdir (14). Nöroinvazif eğilim,



CoV'lerin ortak bir özelliği olarak gösterilmiştir. SARS-CoV ile arasındaki benzerliğin ışığında, SARS-CoV-2'nin de benzer bir potansiyele sahip olması oldukça muhtemeldir. Transgenik farelerin kullanıldığı deneysel çalışmalarla ayrıca SARS-CoV veya MERS-CoV'un, burun içinden verildiğinde, muhtemelen koku alma sinirleri yoluyla talamus ve beyin sapı dâhil olmak üzere bazı belirli beyin bölgelerine hızla yayılabildiği gösterilmiştir (15). Nörolojik etkilenme için bir diğer mekanizma hipoksi, beyinde ödem ve intrakraniyal hipertansiyon oluşmakta, bu durum beyne kan akışını bozmakta ve akut iskemik inmeye yol açmaktadır (13). Epitel hücrelerinde ACE2 reseptörüne bağladıktan sonra, SARS-CoV-2, interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör seviyelerinde belirgin yükselme ile bir sitokin fırtınası oluşumunu tetiklemektedir. Bu sitokinlerin yüksek seviyeleri vasküler geçirgenliği, ödemi ve yaygın inflamasyonu arttırmakta ve sonucunda birçok organda hasar meydana gelmektedir. Sitokin fırtınası ayrıca hiperkoagülasyon basamaklarını tetiklemektedir. Enflamatuvar belirteçlerin, vasküler yaralanmanın ve pıhtılaşma faktörlerinin hiperaktivasyonu, ARDS, böbrek yetmezliği, karaciğer hasarı, kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs ve çoklu nörolojik tutulumlara neden olmaktadır (16). Nörolojik bulgular gösteren ve sonrasında ölen insanlarda yapılan otopsi çalışmalarında yaygın beyin lezyonları gösterilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle ateş, anozmi, baş ağrısı, nöbet ve şiddetli ARDS ile kaybedilen bir vakada, ölümden sonraki üç saat içinde yapılan otopsi sonucunda olfaktör sinir ve beyin sapı incelemesini, nöronlar, glia, sinir aksonları ve miyelin kılıfını içeren şiddetli ve yaygın doku hasarı ile SARS-CoV-2 viryonlarına atıfta bulunabilen çok sayıda parçacık gözlemlenmiştir (14).

Nörolojik semptomlu vakaların çoğunda baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, koku ve tat duyusu kaybı gibi minör bulgular vardır. Ataksi, konvülziyonlar, bilinç değişikliği, iskemik ve hemorajik inme, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), menenjit, ensefalit ve Miller Fisher sendromu ve polinöritis kraniyalis gibi GBS varyantları bildirilmiştir. Sunduğumuz vakanın mandibular sinir duyuusal yollarının SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı etkilendiği düşüncemizi destekleyen bir yayında altı COVID-19 hastasının otopsisinde trigeminal sinirde nöronal hücre kaybı ve

aksonal dejenerasyon gözlemlendiği ve COVID-19 ile bağlantılı nöronal komplikasyonların mekanizmalarının burun mukozasından trigeminal sinir duyu aksonlarının virüs istilasına bağlı olabileceği bildirilmiştir. Trigeminal sinirin üç dalından gelen duyu aksonları, trigeminal gangliona girmekte ve poststaki çekirdeklerde sonlanmaktadır. COVID-19 ile enfekte hastalarda yapılan otopside trigeminal ganglionda yüksek SARS-CoV-2 seviyeleri bulunmuştur. Trigeminal yolun kaudal beyin bölgelerine ve solunum çekirdeklerine bağlanabilirliği, mikrovasküler pıhtılaşmaya, pulmoner ödem ve sitokin fırtınasına yol açan SARS-CoV-2'nin, etkilenen hastalarda nukleus tractus solitariusa zarar verebileceğini göstermektedir (12). İzole tek taraflı hipoglossal sinir felci ile başlayan, üç gün sonra sol gözde oftalmopleji ve sağda abdüksiyon kısıtlılığı gelişen polinöritis kraniyalis olgusu rapor edilmiştir ve burada akut tek kraniyal sinir felcinde bile nörolojik bozulmanın yakından gözlemlenmesinin erken tanı ve tedavi için önemi vurgulanmıştır (17). GBS Sınıflandırma Grubu, 2015 yılında, 15 vakanın gözden geçirilmesine dayanan tanı kriterleri önermiştir ve polinöritis kraniyalisi GBS spektrum bozukluklarının bir alt tipi olarak belirtmiştir (18). Bu önerilen PNC tanı kriterlerini klinik olarak karşılayan olgumuzun kısıtlaması pandemi koşulları ve klinik instabilite nedeni ile BOS incelemesi ile elektromiyografi ve sinir ileti çalışmalarının yapılamamış olmasıdır. Covid-19 hastasında yeni teşhis edilmiş tek taraflı hipoglossal sinir felci olan 24 yaşında bir olgu bildirilmiştir. Yazarlar solunum yetmezliği nedeniyle yapılan hızlı ardışık entübasyon işlemlerinin sorunsuz olduğunu ve MRG ile izole hipoglossal sinir hasarının en çok bildirilen nedenlerinin dışlandığını, SARS-CoV-2'nin nörolojik bir belirtisi olabileceğinin göz ardı edilemeyeceğini ve bu virüsün felç nedeni olduğuna inandıklarını belirtmişlerdir (8). Burada anlatılanlar ve nörotropizmi COVID-19'un bir özelliği olarak gösteren diğer çalışmalar, olgumuzda mevcut olan hipoglossal ve mandibular sinir hasarını, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı polinöritis kraniyalisin bir örneği olduğunu desteklemektedir (8, 19, 20).

Başlangıçta enfekte çocuklar salgından hafif etkilenmiş gibi görünmekteydi; ancak son dönemlerde yayınlanan raporlarda çocuklarda multisistem enflamatuvar

sendrom (MIS-C) tanısında bir artış olduğu vurgulanmıştır. MIS-C çocuklarda COVID-19'dan sorumlu virus SARS-CoV-2'ye maruz kalmanın ardından persistan ateş ve hiperinflamasyonu içeren nadir bir sistemik hastalıktır (21). Hastaların çoğunda yaklaşık 4 gün süren sürekli ateş, hipotansiyon, gastrointestinal semptomlar, Kawasaki hastalığı benzeri döküntü, baş ağrısı, konfüzyon, miyokardit ve artmış inflamasyonla ilişkili laboratuvar bulguları ile birlikte kardiyak etkilenme ve şoka bağlı takipne, dispne görülebileceği bildirilmiştir (22). Üç gündən fazla süredir ateş yüksekliği devam eden, yaşı 16 olan vakamız, hipotansiyon, D-dimer, ESR, CRP yüksekliği, PCR testinde SARS-CoV-2 pozitifliği görülmesi ve kontrol kan kültüründe üreme olmaması ile Dünya Sağlık Örgütü'nün MIS-C tanımlama kriterlerini (23) karşılamıştır. Londra'da yapılan bir araştırmada COVID-19 pediatrik multisistem inflamatuvar sendromlu 27 çocuktan, önceden sağlıklı olan 4 hastada (%14,8) ensefalopati, baş ağrıları, beyin sapı ve serebellum tutulumunu gösteren bulgular, kas güçsüzlüğü ve azalmış derin tendon refleksleri gibi nörolojik bulguların olduğu ve bu hastaların MIS-C nedeniyle yoğun bakıma kabul edilmek zorunda kaldığı bildirilmiştir (22). SARS-CoV-2 enfeksiyonu, SSS aracılı bir şekilde solunum veya kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, otopsi vakalarında beyin sapında akut enfarkt varlığı bu fikri desteklemektedir. Bu durum vasküler hasarı kolaylaştırabilir ve zamanla virüsün diğer beyin bölgelerine yayılmasına ve böylece daha şiddetli ve hatta kronik bir hastalık seyrine katkıda bulunabilir (24). Mao ve ark.'nın 214 Covid-19 hastasının vaka raporunda, akut serebrovasküler hastalıklar, bilinç bozukluğu ve iskelet kası hasarını içeren nörolojik bulguları tüm hastaların %36,4'ünde bildirilmiştir. Özellikle ciddi komplikasyonları olan hastaların yaklaşık %88'inde nörolojik bulguların görülmesi dikkat çekicidir. Şiddetli enfeksiyonu olanlarda klinik durumların kötüleşebileceği, daha mortal seyredebileceği belirtilmiştir (19).

Sonuç olarak, SARS-COV-2 ile enfekte çocuklarda sistemik veya SSS enflamatuvar reaksiyonlar nörolojik ve nörodejeneratif hastalıkları tetikleyebileceğinden; özellikle altta yatan yetmezliği olan hastalarda, Covid-19'a bağlı kraniyal nöropatiler daha sonrasında gelişebilecek multisistem tutulumun habercisi olabileceğinden bu

vakaların değerlendirilmesi ve yakın izlemi oldukça önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Luis ME, Hipólito-Fernandes D, Mota C, Maleita D, Xavier C, Maio T, et al. A Review of Neuro-Ophthalmological Manifestations of Human Coronavirus Infection. *Eye Brain*. 2020;12:129- 37.
2. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264-6.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
4. World Health Organization Coronavirus disease 2019 situation report-45 [internet]. [Erişim tarihi: 05 Mart 2020]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331356>.
5. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [internet]. [Erişim tarihi: 11 Mart 2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
6. Cagnazzo F, Arquizan C, Derraz I, Dargazanli C, Lefevre PH, Riquelme C, et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2020:1-10.
7. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):919-29.
8. Ju H, Im K, Roh H. A Case of Polyneuritis Cranialis with the Initial Symptom of Isolated Hypoglossal Nerve Palsy. *J Clin Neurol*. 2020;16(4):702-3.

9. Costa Martins D, Branco Ribeiro S, Jesus Pereira I, Mestre S, Rios J. Unilateral Hypoglossal Nerve Palsy as a COVID-19 Sequel. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(12):1096-8.
10. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(5):e601-e605.
11. Brouwer MC, Ascione T, Pagliano P. Neurologic aspects of covid-19: a concise review. *Infez Med.* 2020;28(suppl 1):42-5.
12. Manganotti P, Bellavita G, D'Acunto L, Tommasini V, Fabris M, Sartori A, et al. Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barré syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: A case series. *J Med Virol.* 2020;14:10.1002/jmv.26289.
13. Von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet.* 2020;395(10241):e109.
14. Satarker S, Nampoothiri M. Involvement of the nervous system in COVID-19: The bell should toll in the brain. *Life Sci.* 2020;262:118568.
15. Puccioni-Sohler M, Poton AR, Franklin M, Silva SJD, Brindeiro R, Tanuri A. Current evidence of neurological features, diagnosis, and neuropathogenesis associated with COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20200477.
16. Bulfamante G, Chiumello D, Canevini MP, Priori A, Mazzanti M, Centanni S, et al. First ultrastructural autoptic findings of SARS -Cov-2 in olfactory pathways and brainstem. *Minerva Anesthesiol.* 2020;86(6):678-9.
17. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552-5.
18. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3-19.
19. Ju H, Im K, Roh H. A Case of Polyneuritis Cranialis with the Initial Symptom of Isolated Hypoglossal Nerve Palsy. *J Clin Neurol.* 2020;16(4):702-703.
20. Wakerley BR, Yuki N. Polyneuritis cranialis: oculopharyngeal subtype of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol.* 2015;262(9):2001-12.
21. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90.
22. Deigendesch N, Sironi L, Kutza M, Wischnewski S, Fuchs V, Hench J, et al. Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2020;140(4):583-6.
23. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527.
24. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1-6.
25. WHO, scientific brief [internet]. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. [Erişim tarihi: 15 May 2020]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332095>.
26. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021; 24(2):168-75.

# Asemptomatik SARS-CoV-2 pozitif spinal mskler atrofi tip 1 olgusu

AN ASYMPTOMATIC CASE OF SARS-COV-2 POSITIVE SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 1

**Gamze SARIKAYA UZAN<sup>1</sup>, Didem SOYDEMİR<sup>1</sup>, Çağatay GÜNAY<sup>1</sup>, Irmak GÜZEL<sup>2</sup>, Arzu SAYINER<sup>2</sup>, Semra HIZ<sup>1</sup>, Uluç YİŞ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

## Z

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'den kaynaklanan ciddi akut respiratuar sendrom ile sonuçlanan halen dünya çapında görülen pandemi ve halk sağlığı acildir. Altta yatan kronik solunum sistemi hastalığına sahip bireylerde daha ağır geçirildiği bilinen COVID19, SMA hastalıklı bireylerde ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bununla birlikte COVID 19'un SMA hastalarındaki seyri ve nusinersen tedavisi üzerine etkisi ile ilgili bir literatür ya da vaka sunumu henüz bildirilmemiştir. Amacımız aile içi bireyleri SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) negatif iken kendisi pozitif olan asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcısı SMA Tip 1 tanılı nusinersen tedavisi verdiğimiz 3,5 aylık bir kız olguyu sunarak gelecekte de dünya genelinde etkisini srdreğini dşndğmz SARS-CoV-2 pozitif SMA hastalarının yönetimi ile ilgili literatüre katkıda bulunmaktır.

**Anahtar Sözcükler:** COVID19, spinal mskler atrofi, nusinersen, pandemi

## ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a worldwide pandemia and public health emergency resulting from Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) which results in severe acute respiratory syndrome. Coronavirus disease 2019, known to be drastically experienced in those with underlying chronic respiratory system diseases, can lead to serious complications in individuals with spinal muscular atrophy (SMA) disease. Nevertheless, there has been no case report or literature publication regarding the course of COVID 19 in SMA patients and its effect on nusinersen treatment yet. The aim of this study is to contribute to the literature concerning the management of SARS-CoV-2 positive SMA patients. We present a 3.5 month-old baby girl whose SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) was positive while it was negative in other family members, she was diagnosed as asymptomatic SARS-CoV-2 carrier and nusinersen treatment was administered.

**Keywords:** COVID19, spinal muscular atrophy, nusinersen, pandemia

## Gamze SARIKAYA UZAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağ. ve Hastalıkları AD

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

İnciraltı-İZMİR/ TÜRKİYE

E-posta: gamzeuzan36@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5028-9995>

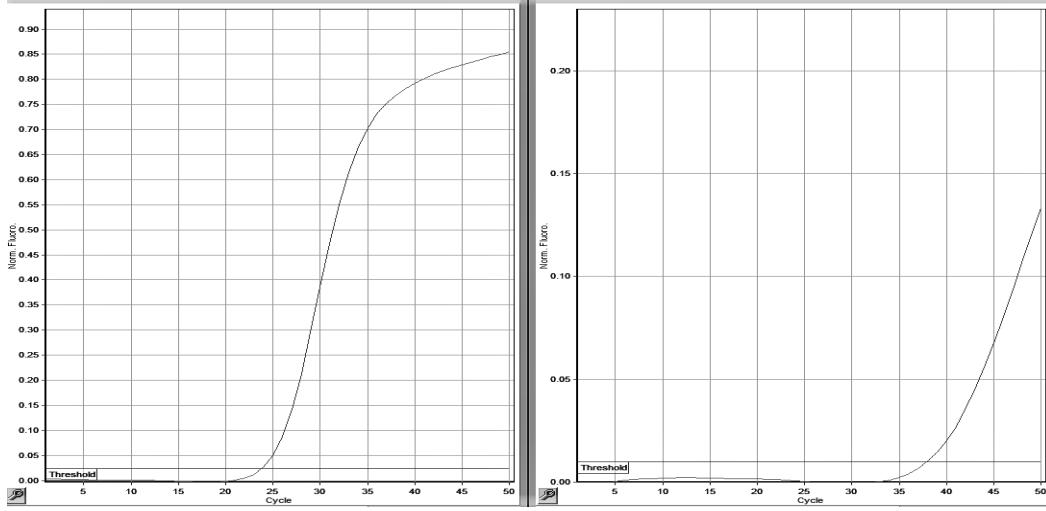
İnsandan insana oldukça hızlıca bulaşan COVID-19'un önde gelen semptomları arasında ateş, öksürük, yorgunluk, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, ishal ve azalmış tat duyusu yer almaktadır. Pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölüm gibi ciddi sonuçlar ise ileri yaş ve ek hastalıkları olan bireylerde daha sık görülmektedir (1, 2). Hastalığın dünyadaki çıkış bölgesi olan Çin'de yapılan bir çalışmada ocuk vakaların çoğunun hafif gidişli olduğu ve pediatrik olguların tamamının aile bireylerinde de SARS-CoV-2 pozitifliği bildirilmiştir. Ayrıca ocuk olguların yarısından fazlası asemptomatik seyretmiş olup, asemptomatik bireylerin de yaş ortalamalarının semptomatik hastalardan daha küçük olduğu gözlenmiştir (3). Çocukluk ağının kronik solunum sistemi hastalıkları, immün süpresyon, kalp hastalığı ve kronik böbrek hastalığı gibi altta yatan hastalığı bulunan çocuklar için ayrı bir kılavuz bulunmamakla beraber bu popülasyonun daha sıkı izleme ve erken tedaviye ihtiyaı olduğu bildirilmiştir (4).

Spinal müsküler atrofi, spinal kordun n boynuzundaki motor nöronların dejenerasyonundan kaynaklanan progresif kas güçsüzlüğü, solunum, bulbar ve ekstremitelerinde atrofi ile giden kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın en ağır gidişli formu klinik bulguların doğum sonrası ilk 6 ay içinde başladığı ve sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonlarından hayatını kaybeden tipi olan SMA tip1'dir. Spinal müsküler atrofının büyük ölçüde hastalığın tipine ve solunum kaslarının fonksiyon kaybının şiddetine bağlı solunum sistemi üzerinde bir etkisi olduğu bilinmektedir (5). Bu nedenle özellikle SMA tip 1 tanılı olgular tanı sonrası pulmoner rehabilitasyon programlarına alınmaktadır. Antisense bir oligonükleotid olan nusinersenin keşfi ile birlikte hastaların klinik gidişatları ve yönetimlerinde önemli değişiklikler olmuştur. Nusinersenin tedavi sonrası en sık solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu ve bu durumun en çok SMA tip 1 hastalarını etkilediği bildirilmiştir (6). Altta

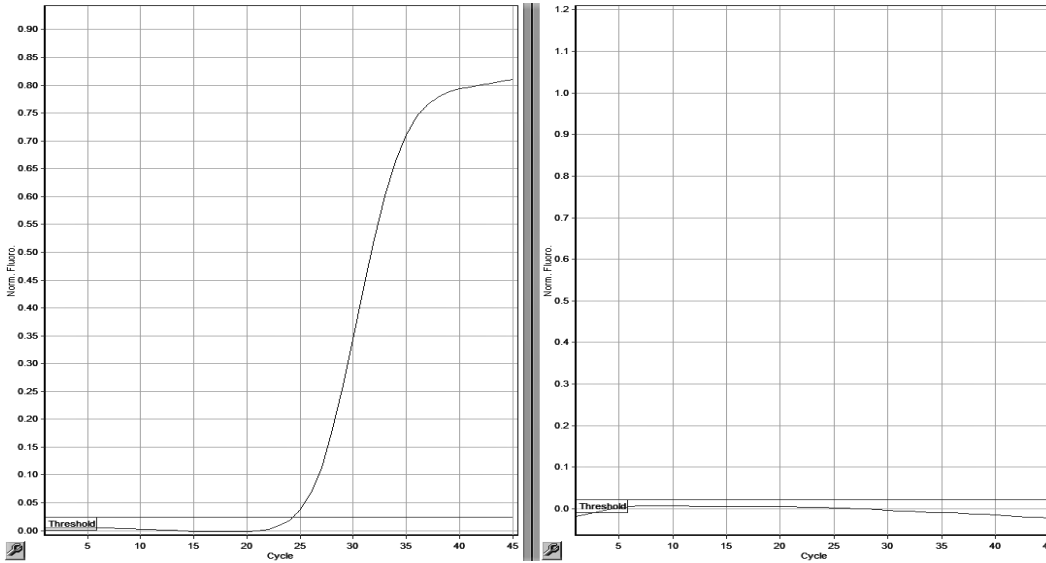
yatan kronik solunum sistemi hastalığına sahip bireylerde daha ağır geçirildiği bilinen COVID19'un SMA tanılı bireylerde ciddi semptomları ortaya çıkarma riski altında olabileceği oluşturulan bir çalışma raporunda bildirilmiştir (7). Buna rağmen COVID19'un SMA hastalarındaki seyri ve nusinersen tedavisi üzerine etkisi ile ilgili bir literatür ya da vaka takdimi henüz bildirilmemiştir. Bizim amacımız aile içi bireyleri SARS-CoV-2 PCR negatifken, kendisi pozitif olan asemptomatik SMA Tip 1 tanılı ve izlemde nusinersen tedavisi verdiğimiz 3,5 aylık bir kız olguyu sunmaktadır.

### OLGU SUNUMU

50 günlük hareketlerde yavaşlama, ağlamada zayıflık şikâyetleri ile yaptığı başvurusunda nörolojik muayene bulguları ve genetik analizi ile SMA tip 1 tanısı almıştı. Nusinersen tedavi planı olan, solunum desteği almaksızın izlenen ve herhangi bir solunum sistemi yakınması olmayan 3,5 aylık kız hastaya tedavisinin ilk dozunun lkemizde COVID-19 pandemisinin pik yaptığı döneme denk gelmesi nedeni ile tedavi ncesi SARS-CoV-2 RT PCR ile tarama testi yapıldı. Nazofaringeal sürüntü rneğinde SARS-CoV-2 RT-PCR (Biospeedy SARS-CoV-2 qPCR Detection Kit, Bioeksen, Turkey) sonucu pozitif saptandı (Resim 1). Hastanın nusinersen tedavisi, ilacın olası alt solunum yolu enfeksiyonu gibi yan etkilerinden dolayı 10 gün ertelendi. Son 14 gün içerisinde solunum enfeksiyonu nedeni yatış, COVID-19 tanılı ya da ateş, öksürük, solunum sıkıntısı gibi semptomları olan aile içi birey öyküsü yoktu. Aile bireylerinden gönderilen SARS-CoV-2 RT-PCR sonuçları da negatif olarak tespit edilmişti. Bunlara ek olarak izlemde herhangi bir semptom gelişmedi ve 10 gün sonraki kontrolünde SARS-CoV-2 RT-PCR (Resim 2) negatifleşen hasta asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcısı olarak kabul edilerek ayaktan izlendi. Tanıdan 10 gün sonra nusinersen tedavisi verildi(12mg/5ml, intratekal). Tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon izlenmedi.



**Resim 1.** SARS-CoV-2 real time RT-PCR Nazofarengeal rnek verisi. A.İnsan RNase P gen internal kontrol olarak. B. SARS-CoV-2 RdRp gen



**Resim 2.** SARS-CoV-2 real time RT-PCR ikinci kontrol rneği verisi. A. İnsan RNase P gen internal kontrol, B. SARS-CoV-2 RdRp gen

## TARTIŞMA

COVID19 ile şu ana kadar bildirilen veriler çocukluk çağında erişkinlere göre daha nadir grldđđ, daha hafif klinik seyirli gittiği, olguların yarısından fazlasının asemptomatik seyrettiği ve bu asemptomatik

Çocukların da yaş ortalamalarının semptomatik hastalardan daha küçük olduğu şeklinedir (3, 8). Çocuklarda görülme sıklığı yapılan kapsamlı bir çalışmada %6,3 olarak bildirilmiştir (8). İlk kez 2019 yılının Aralık ayında gündeme gelen bu hastalığa özgü öneriler her geçen



gün gelişmekte ve değişmektedir. Hastalıkla ilgili bilinen gerçeklerden biri de altta yatan kronik hastalıklı bireylerde daha ağır seyrettiğidir. Bu nedenle kronik solunum sistemi hastalıkları gibi altta yatan hastalığı olan çocukların daha sıkı izleme ve erken tedaviye ihtiyaı olacağı düşünülmektedir (4). Spinal müsküler atrofi tip 1’de diğer tiplere göre solunum kaslarının tutulumu hastalığın erken evresinde olmakta ve daha ağır seyretmektedir (5). COVID19’un SMA’li bireylerde ciddi semptomları ortaya çıkarma riski olabileceği yakın zamanda oluşturulan bir çalışma raporunda bildirilmiştir (7).

Hastamızın zelliği COVID-19 için bildirilen son 14 günde COVID-19 tanılı/şüpheli bireyle temas gibi risk faktörlerinden SMA tip 1 hastalığı dışında hiçbirine sahip değilken asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcısı olmasıdır. Yaşı itibariyle annesinden ayrı kalması pek mümkün olmayan olgunun aile bireylerinde SARS-CoV-2 RT-PCR sonucu negatif olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle SMA hastalarının COVID19’a yakalanma riskinin normal popülasyondan daha fazla olduğu düşüncesindeyiz. Spinal msler atrofi tip 1’de solunum kaslarının görece zayıflığı hastaların maruz kaldığı viral patojenlerin daha zor atılmasına neden olmuş olabilir. Hastamızın asemptomatik seyretmesi ise COVID-19’da hasta yaşı küçüldükçe semptom çıkma olasılığının azalması nedeniyle olabilir. Elde ettiğimiz veri COVID-19’un SMA tip 1 hastalarında asemptomatik seyredebileceğidir. Ayrıca literatürde kistik fibroz gibi akciğer tutulumunun daha belirgin olduğu bir hastalıkta bile asemptomatik seyreden ocuk olgular bildirilmiştir (10, 11). Bu durum COVID19’un altta yatan akciğer hastalığı olan çocuklarda öngörüldüğü kadar kötü seyretmeyebileceğini düşündürmektedir.

Spinal müsküler atrofi tedavisi için küratif olmamakla birlikte hastaların yaşam kaliteleri ve motor fonksiyonları üzerine önemli ölçüde katkısı olduğu bilinen antisense bir oligonükleotid olan nusinersen, intratekal olarak ilk 2 ayda önerilen dört yükleme dozunun ardından 4 ayda bir idame dozları ile verilmektedir. Yükleme dozlarından biri atlırsa, diğer dozlar arasında en az 14 gün olacak şekilde hızlıca uygulanmalıdır. Eğer idame dozlardan biri atlırsa ilk fırsatta uygulanmalı ve izlemde 4 ayda bir doz tekrarına devam edilmelidir (7). Tedavi yararını en üst düzeye çıkarmak için kaçırılan nusinersen

dozunu mümkün olan en kısa sürede vermek ve beklenen dozlama zamanına uyarak devam etmek gerekmektedir (9). Nusinersen tedavileri sonrası gözlenen yan etkilerden biri de alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır (6). Bu bilgiden yola çıkarak biz asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcısı olan hastamıza verilecek olan nusinersen tedavisi sonrası oluşabilecek alt solunum yolu enfeksiyonunun COVID19 nedeniyle mi yoksa ilaç yan etkisi nedeniyle mi olduğuna yönelik tanı ve tedavi karmaşasına yol amamak nedeniyle tedaviyi erteleme kararı aldık.

Erken ve kesintisiz tedavinin özellikle infantil başlangıçlı SMA tip 1 tanılı çocuklar için, daha iyi sonuçlara yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(9). Bu verilerle hastamızın tedavi programını hem aksatmamak hem de alt solunum yolu enfeksiyon riskini artırmamak adına nusinersen tedavimizi 10 gün kadar erteledik. On gün sonraki kontrolde herhangi bir semptomu olmaması ve kontrol SARS-CoV PCR testi negatifleşmesi üzerine nusinersen tedavisini uyguladık. COVID19’un SMA hastalıklı bireylerde ciddi semptomları ortaya çıkarma riski altında olabileceği bildirilmesine rağmen bizim olgumuzun hem klinik olarak asemptomatik seyretmiş hem de nusinersen tedavisi sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Spinal müsküler atrofi olgular için yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdığı bilinen bu gibi tedavi süreçleri hastanelerde normal popülasyona göre daha fazla bulunmayı gerektirmektedir. Bu da COVID-19 gelişimine virüs bulaş riski üzerinden katkıda bulunabilmektedir. Bizim olgumuzun da aile içi bireyleri SARS-CoV-2 RT-PCR negatifken ve COVID-19 açısından risk oluşturacak temas öyküsü yokken pozitif olması bununla açıklanabilir. Bu nedenle SMA hastalarının tedavileri sırasında ilaç alabilmeleri için gerekli olan fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanlarınca yapılan değerlendirmeler bir süre ertelenebilir.

Sonuç olarak ilerleyen dönemlerde klinisyenler COVID-19 ile karşılaşmaya devam edeceklerdir. Bu durum sağlık hizmeti sağlayıcıları üzerinde büyük bir yük ve oluşturmakta ve acil olmayan hizmet ve prosedürlerin kesintiye uğramasına neden olmaktadır. Küratif tedavi seçeneği olmasa da özellikle SMA tip 1 hastalarının yaşam

kalitesi için kritik öneme sahip olan nusinersen gibi tedavilerin ülkelerin coğrafi konumları ve sağlık politikaları gibi durumlar dikkate alınarak hasta, aile ve klinisyenler arasında geliştirilen vakaya özgü uygulamalarla çok ertelenmeden yapılması kanaatindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: a brief overview. *Anesth Analg.* 2020;131(1):93-6.
2. Zheng Y, Xu H, Yang M, Zenga Y, Chena H, Liu R, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J Clin Virol.* 2020;127:104366.
3. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection.* 2020;48(3):445-52.
4. Samaha FJ, Buncher CR, Russman BS, White ML, Iannaccone ST, Barker L, et al. Pulmonary Function in Spinal Muscular Atrophy. *J of Child Neurol.* 1994;9:326-9.
5. Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev* 2010;24(15):1634-44.
6. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388(10063):3017-26.
7. Veerapandiyam A, Connolly AM, Finkel RS, Arya K, Mathews KD, Smith EC, et al. Spinal muscular atrophy care in the COVID-19 pandemic era. *Muscle & Nerve.* 2020;62(1):46-9.
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1723-32.
9. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378:625-35.
10. Poli P, Goffredo M, Padoan R, Badolato R. Asymptomatic case of Covid-19 in an infant with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):e18.
11. Cai J, Xu J, Lin D, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features, *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1547-51.



## YAZARLARA BİLGİ

1. Derginin Kapsamı ve Temel İşleyiş
2. Yayın Hakkı ve Yazarlık
3. Etik Kurallar
4. Yazının Hazırlanması
  - a. Dil
  - b. Temel İlkeler
  - c. Makale türleri ve genel biçimleri
  - d. Makale bölümleri
5. Yazının Gönderilmesi
6. Kabul Sonrası

### KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinin yayın organı olup yılda üç kez yayınlanır. Dergi, tıbbın her alanından temel ve klinik araştırmaları, toplum temelli araştırmaları, güncel konularda derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Yayınlanması istenen makaleler elektronik ortamda <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekir. Yazı, bir tezden kaynaklanmakta ya da tezin bir bölümü ise veya daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ise toplantının adı, düzenlendiği tarih ve şehir belirtilerek başlık sayfasında bilgi verilmelidir.

Dergide yayımlanan makalelerde sunulan veriler, görüşler ve ifadelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Yayın Kurulu üyeleri, Yayıncı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bu konularda herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, Yayın Kurulu tarafından, dergi kapsamına ve yazım kurallarına uygunluğu açısından değerlendirir. Editörler, yazıyı danışman değerlendirmesine göndermeden önce red etme veya düzeltilmek üzere yazar(lar)a geri gönderme kararı verebilir.

DEU Tıp Derg, çift kör bir dergi olup, yazılar ilgili konuda uzman en az iki danışmana gönderilir. DEU Tıp Derg, makalenin dergiye gönderilmesinden itibaren 6-8 hafta içinde değerlendirme sonucu hakkında yazar(lar)a bilgi vermeyi hedefler. Editör, danışmanların önerilerini göz önüne alarak makalenin revizyonunu isteyebilir. Revizyon 8 hafta içinde tamamlanmalıdır. Yazının revize versiyonu zamanında dergiye gönderilmez ise, yazı yeni bir başvuru olarak değerlendirilecektir.

Makale ile ilgili nihai karar (kabul/red), editör tarafından yazara bildirilir.

Son karar aşamasına yakın dönemde, makul bir açıklama olmaksızın yapılan geri çekme istekleri reddedilir.

Tüm yazarlar, editörün temel anlamı değiştirmeden yapacağı düzeltmeleri kabul ederler.

DEU Tıp Derg, gönderilen yazıların değerlendirilmesi ve/veya basılması ile ilgili yazar(lar)dan herhangi bir ücret talep etmez.

### **YAYIN HAKKI ve YAZARLIK**

DEU Tıp Derg'e gönderilmiş olan yazının tüm yerel ve uluslararası yayın hakları yazarların hepsinin imzaladığı "Yayın Hakkı Devir Formu" ile DEU Tıp Derg'e devredilir. (Ek 1).

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ismi ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme mümkün olmayacaktır. Derginin bu konudaki uygulamaları *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* (<http://www.icmje.org>) ve *Council of Science Editors-CSE* (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur.

### **ETİK KURALLAR**

DEU Tıp Derg, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar.

Yayın Kurulu, gönderilen tüm yazıları intihal ve yeniden yayınlama açısından inceler. Eğer etik bir sorun saptanır ise *Committee on Publication Ethics-COPE* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) rehberlerine uyulur.

Klinik araştırmalar için "WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>), deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için "Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) ve "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) ile uyumlu olarak ilgili Etik Kurul onayı alınmalıdır. Etik Kurul Onay Formunun bir kopyası başvuru sırasında sisteme yüklenmelidir.

Olgu sunumlarının hazırlanmasında; hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastane kayıt numarası ve tarihler kullanılmamalıdır. Olgu sunumları için, "Bilgilendirilmiş Onam" alınmalıdır.

DeneySEL hayvan çalışmalarında, ağrı ve huzursuzluğu en aza indirmek için yapılan işlemler yazının içinde açıklanmalıdır.

Yazar(lar), makalenin kaynaklandığı araştırma ile ilgili olarak resmi ya da özel kurumlardan aldıkları finansal destek, bağış veya her türlü ticari bağlantı hakkında editöre bilgi vermeli ve teşekkür bölümünde belirtmelidirler.

## YAZININ HAZIRLANMASI

### Yazı Dili

DEU Tıp Derg yazı dili, Türkçe ve İngilizce'dir. Gerek Türkçe, gerekse İngilizce yazılar diğer dilde başlık, öz ve anahtar sözcükleri içermelidir.

### Temel İlkeler

DEU Tıp Derg, *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* tarafından hazırlanmış olan, "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması" (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*) standartlarını (<http://www.icmje.org/recommendations>) kullanmayı kabul etmektedir.

Yazarların; randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal/prognostik çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, deney hayvanları ile yapılan prelinik çalışmalar için ARRIVE, non-randomize davranışsal ve toplum sağlığı girişimsel çalışmaları için TREND ve olgu sunumları için CARE kılavuzlarına uymaları önerilir. Bu raporlama kılavuzlarına EQUATOR ağından ([www.equator-network.org/home/](http://www.equator-network.org/home/)) ve *National Library of Medicine-NLM* "Research Reporting Guidelines and Initiatives" başlıklı web sitesinden ([www.nlm.nih.gov/services/research\\_report\\_guide.html](http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html)) ulaşılabilir.

### Yazı Türleri

#### *Araştırma makalesi*

Bir araştırma makalesinin temel özelliği gerçek orijinal araştırma içermesidir. Randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanısal/prognostik doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, pre-klinik deneysel hayvan çalışmaları, randomize olmayan davranışsal ve toplum tabanlı çalışmalar araştırma makalesi olarak kabul edilirler.

#### *Derleme makalesi*

Derleme makalesi, bilgi birikimi ve deneyimi olan ve yetkin çalışmaları ile bilime katkıda bulunmuş uzmanlar tarafından hazırlanan, tıbbın özel bir alanındaki güncel bilgilerin kapsamlı olarak ele alındığı bir yazı türüdür. Editör, seçilen konuda özgün çalışmaları olan bilim adamlarından derleme yazısı talebinde bulunabilir.

#### *Olgu sunumları*

Olgu sunumları, az rastlanan ve tanı ve/veya tedavisi zor olan hastalar ile ilgili, tıp literatürüne yeni bilgi sağlayan makalelerdir.



*Editöre mektuplar*

Bu tür yazılar; daha önceden dergide yayınlanmış bir makalenin önemine, eksik kısımlarına veya gözden kaçan bir özelliğine vurgu yapmak üzere hazırlanır. Bu yazıda bahsedilen makalenin başlığı, yazar isimleri, yayın yılı, cildi, sayısı ve sayfa numaraları açıkça belirtilmelidir.

*Dergiye başvuran makalelerin genel formatı*

	<b>Bölümler</b>	<b>Kelime Sayısı- Ana Metin *</b>	<b>Kelime Sayısı- Öz</b>	<b>Anahtar Sözcük Sayısı</b>
<b>Araştırma Makalesi</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar	3500	250, yapılandırılmış: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç	3-6
<b>Derleme Makalesi</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Ana Metin(alt başlıklar içerebilir), Kaynaklar	5000	250, yapılandırılmamış	3-6
<b>Olgu Sunumu</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Olgu, Tartışma, Kaynaklar	1500	150, yapılandırılmamış	3-6
<b>Editöre Mektup</b>	yapılandırılmamış	1000	-	-

\*Ana metin: Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller HARIÇ

*Yazının Bölümleri**Başlık (Title)*

Açık ve kapsayıcı olmalı ve makalenin en önemli yönlerini tanımlamalı. Başlık 150 harfi aşmamalı, yanısıra başlık sayfasında 50 harfi aşmayacak şekilde kısa başlık belirtilmelidir.

*Öz (Abstract)*

Araştırmanın içeriğini doğru olarak yansıtmalı; amaç, uygulanan başlıca yöntemler, başlıca bulgular ve temel sonuçlar belirtilmelidir. Kaynak kullanılmamalıdır.

*Anahtar sözcükler (Key words)*

Anahtar sözcükler; bilimsel yazının ana başlıklarını yakalamalı, makaleye erişimi ve indekslenmeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır.

İngilizce anahtar sözcükler, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>); Türkçe anahtar sözcükler, *Türkiye Bilim Terimlerine* (<https://www.bilimterimleri.com/>) uygun olarak seçilmelidir.

### **Giriş**

Giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan ön bilgiler ve çalışmanın amacı ya da hipotezi kısa ve net olarak açıklanmalıdır.

### **Gereç ve Yöntem**

Bu bölüm; çalışma grubuna ve kaynak topluma ilişkin özellikleri, yöntemlerin tanımlanmasını içeren teknik bilgiyi, cihazlar ve işlemler hakkında bulguların yeniden üretilebilmesini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları, istatistiksel yöntemler hakkında çalışmaya uygunluğunu ortaya koyacak ve raporlanan bulguların okuyucu tarafından doğrulanabilirliğini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları içermelidir.

İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım (lar) ve versiyonları belirtilmelidir.

“Gereç ve Yöntem”, aynı zamanda çalışmanın etik onayına ve bilgilendirilmiş onama dair bilgileri içermelidir. Etik Kurul Onayı, tarih ve numara ile belirtilmelidir. İnsanlar ile yapılan araştırmalarda ve olgu sunumlarında, hastalardan ve gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını belirten bir ifade yazıda yer almalıdır.

### **Bulgular**

Bulgular; metinde, tablolarda ve grafiklerde mantıklı bir sıra ile sunulmalıdır. Tablo ve grafiklerde yer alan tüm bulgular metinde tekrarlanmamalı, sadece önemli bulgular vurgulanmalı ve özetlenmelidir. Benzer şekilde, grafikler ve tablolar da birbirinin tekrarı olmamalı; grafikler çok sayıda veri barındıran tablolara alternatif olarak kullanılmalıdır.

#### **Tablolar ve Tablo Başlıkları**

Tablolar, ana metin içinde değil, her biri ayrı sayfalarda olmak üzere ayrı bir dosya halinde sisteme yüklenmelidir. Tablolar, metni tamamlayıcı ve açıklayıcı olmalı, metin içerisinde sunulan verilerin tekrarını içermemelidir. Tablolar açık ve anlaşılır biçimde düzenlenmelidir. Her bir tablo kısa ve açıklayıcı bir başlığa sahip olmalı, bu başlıklar tablonun üstünde yer almalıdır. Tablolar, metin içindeki geçiş sırasına uygun olarak Arabik (1,2,3,...) rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Tabloların içinde kullanılan kısaltmalar, ana metin içinde tanımlanmış olsalar bile, tablonun hemen altında tanımlanmalıdır. Başka kaynaklardan veri alınmış ise, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir. Dipnotlar için simgeler şu şekilde sıralanmalıdır: \*, \*\*, \*\*\*, †, ‡, §, ¶.

### *Şekiller ve Şekil Alt Yazıları*

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (TIFF veya JPEG formatında) sisteme eklenmelidir. Şekiller, en az 300 DPI çözünürlükte, net ve en az 100x100 mm boyutunda olmalıdır. Şekillerin üzerinde oklar, ok başlıkları, yıldız ve benzeri simgeler, şeklin alt yazısında yer alan açıklamaları desteklemek üzere, kullanılabilir. Şekillerin üzerinde, bir bireyi ya da kurumu belirten herhangi bir bilgi yer almamalıdır.

Şekiller, metin içinde geçiş sırasında uygun olarak Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Şekillerin açıklamaları, ana metnin sonunda listelenmelidir. Şekillerin alt bölümleri var ise, şekil açıklamaları aşağıdaki formata uygun olarak yapılandırılmalıdır:

**Örnek:** Şekil 1. a-b. Lamina propria ve submukozada kalretinin immunohistokimyası. (DAP, x200). Ganglionik zon +++ (a), Hipoganglionik zon ++ (b).

Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, bu konuda izin alınmış olması yazarın sorumluluğundadır.

### *Tartışma*

Tartışma; ana bulguların literatür eşliğinde yorumlanmasını içerir. Çalışmanın yenilik içeren ve önemli özellikleri yanısıra kısıtlılıkları da belirtilmelidir. Bu bölümde ayrıca; konu ile ilgili daha ileri çalışmalar/ klinik uygulamalar/izlenecek yöntemlere dair öneriler geliştirilmelidir. Tartışmanın son paragraf(lar)ı makalenin sonucunu özetlemelidir.

### *Teşekkür*

Eğer varsa, destekleyen kişi ya da kurumlara ilişkin bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır. Örneğin sadece teknik destek veren ya da makalenin yazılmasına yardımcı olan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan kişiler bu bölümde anılmalıdır. Finansal destek ve malzeme desteği de bu bölümde yer almalıdır.

### *Kaynaklar*

Yazarlar, makale konusu ile doğrudan ilgili en güncel kaynakları kullanmalıdır.

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre Arabik rakamlarla numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Kaynak numarası, metnin içinde yazar adı belirtildi ise yazar adından hemen sonra, diğer durumlarda cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir.

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

Dergilerin kısa isimleri MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals)) stiline uygun olmalıdır. Altı ya da daha az sayıdaki yazara kadar tüm yazarlar yazılmalı, yedi ya da daha fazla yazar varsa ilk altı yazar yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al." ibaresi kullanılmalıdır.

Kaynakların yazım stili ve noktalamalar ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi ve örneklere [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) web adresinden ulaşılabilir. En sık kullanılan kaynak türlerine dair örnekler aşağıda yer almaktadır

### **Dergi Makaleleri**

- ***Standart dergi makalesi (altı ya da daha az sayıda yazar):***

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- ***Standart dergi makalesi (yedi ya da daha fazla sayıda yazar):***

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2018;36:104-9.

- ***Ek sayı(supplement) da yer alan makaleler:***

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. J Orthop Trauma 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- ***Editorial:***

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] World J Hepatol. 2018;10:892-7.

- ***Basım öncesi elektronik olarak yayımlanan makaleler:***

Stanojic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. Eur J Ophthalmol. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

### **Kitaplar ve Diğer Monograflar**

- ***Kitap:*** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. Genetics in Medicine. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- ***Kitap bölümü:*** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.
- ***Türkçe kitap bölümü:*** Uysal S. Biyolojik Değişkenlik ve Referans Aralık. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi (1) içinde Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım, İzmir 2019; 301-307.

### **Elektronik Materyal**

- ***Sadece internet'de yer alan dergilerde yayımlanan makaleler:***

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. PLoS One 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi:

10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Bir web sitesinin bir bölümü:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

### YAZININ GÖNDERİLMESİ

Lütfen makaleleri tamamiyle “online” olarak <https://www.journalagent.com/deutip/> adresine gönderin. Bu adrese, derginin web sayfasından da (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>) ulaşabilirsiniz.

İletişim kurulacak yazarın, tam iletişim adresi, telefon (iş, GSM) ve e-posta adresi dahil yer almalıdır.

**Makaleyi göndermeden önce;** lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

- Kısaltmalar ilk kez kullanıldığı yerde açıklanır ve parantez içinde gösterilir. Başlık ve Özde kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır.
- Metinde, tablolarda ve şekillerde ondalık kesirler Türkçe’de virgül; İngilizce’de nokta ile ayrılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları ve istatistiksel veriler, cümle başına denk gelmedikçe rakamlar ile yazılmalıdır. Birimi olmayan ve dokuza eşit ya da küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları metrik birimler ile ifade edilmelidir. Laboratuvar sonuçlarının kullanılmakta olan yerel birimler yanısıra *International System of Units (SI)* ile ifade edilmesi uygundur.
- İlaçların ticari isimleri yerine jenerik isimleri kullanılmalıdır.
- Hastalıkların isimleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün <https://www.who.int> adresindeki web sitesinde belirtilen başlıklara uygun olmalıdır.

**Gönderimi tamamlamadan önce;** aşağıdaki tüm dosyaların yüklendiğinden ve tüm bilgilerin girildiğinden emin olunuz:

- Başlık sayfası aşağıdakileri içermelidir:
  - Yazının başlığı ve kısa başlığı
  - Yazarların her birinin adı,soyadı, kurumu, bölümü ve akademik ünvanı
  - İletişim kurulacak yazarın e-posta adresi ve tüm iletişim bilgileri
  - Ana metnin ve özün kelime sayısı, tablo sayısı ve şekil sayısı, kaynak sayısı
  - Çalışma önceden tez ve/veya bildiri şeklinde sunuldu ise bilgilendirme

- Destek veren kurum ve/veya kişiler var ise bilgilendirme
- Çıkar çatışması beyanı
- Öz
- Ana metin
- Tablolar
- Şekiller
- Etik Kurul Onayı
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Teşekkür (eğer gerekli ise)
- Tüm yazarların ORCID bilgileri

**Revizyon gerektiği durumlarda** yazar, yazının revize versiyonu yanısıra danışmanların belirttiği konuların her birinin nasıl ele alındığını ve/veya düzeltildiğini ayrıntılı olarak açıklayan bir “Danışmanlara Yanıt” belgesini sisteme yüklemelidir. Revize yazı üzerinde yapılan düzeltme ve değişiklikler işaretlenmiş olmalıdır.

#### **KABUL SONRASI**

**Son kontrol (proof):** Yayınlanmak üzere kabul edilen yazılar, dil bilgisi kuralları, noktalama ve format açısından gözden geçirilir; daha sonra PDF formatında iletişim yazarına son kontrol için gönderilir. Bu aşamada önemli değişiklikler yapılmaz. Yazarın bu son kontrolü, 2 gün içinde tamamlaması beklenir.

**DOI numarası:** Son kontrolün ardından, yazılara DOI numaraları alınır.

**Basılan yazılar:** Yazarlar, makalelerine PDF formatında, elektronik dosya olarak herhangi bir ücrete ödemededen ulaşabilirler.

#### **İletişim:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
DEU Tıp Derg Yayın Koordinatörlüğü  
35340 – İZMİR

E posta: [tipdergisi@deu.edu.tr](mailto:tipdergisi@deu.edu.tr)

Tel: 0090 232 412 2263

Web adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>





## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. Scope and Main Policies of the Journal
2. Copyright and Authorship
3. Ethical Guidelines
4. Preparation of the Manuscript
  - a. Language
  - b. Basic Principals
  - c. Types of Articles and General Format
  - d. Manuscript sections
5. Submission of the Manuscript
6. Post Acceptance

### ***SCOPE and MAIN POLICIES***

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med) is published by Dokuz Eylul University Medical Faculty three times a year. The journal publishes basic and clinical research articles from all fields of medicine, review articles on up-to-date topics, case reports, editorials and letters to the editor. Article submissions need to be made electronically (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

It is essential for a submitted article to be non-previously published or under consideration in any other printed or electronic media. If a submitted manuscript has previously been presented at any meeting, the name, date and city in which the meeting was held should be stated in the title page. Besides, it should be mentioned whether a submitted manuscript is a preliminary study or part of a thesis.

The scientific, ethical and legal responsibility for data, opinions and statements of published articles belong to the author(s). The Editors, Editorial Board, Publisher and Dokuz Eylul University Medical Faculty disclaim any responsibility on these issues.

All manuscripts will pass through a pre-evaluation process by the Editorial Board as to whether a submitted manuscript is prepared in accordance with the journal's scope and manuscript preparation rules. The editors may decide to reject or request revision of the format before assigning the manuscript to reviewers.

J DEU Med is a double blind journal and the manuscripts are assigned to at least two reviewers selected among specialists in the related field. J DEU Med aspires to notify authors about the review decision within 6-8 weeks following submission. Considering the suggestions of the reviewers, the editor may request revision of the article. The revision should be completed within 8 weeks. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the manuscript will be evaluated as a new submission.

The authors will be informed about the final decision (rejection / acceptance) for the article by the editor.

Any requests for withdrawal of manuscripts close to the final decision, without reasonable explanation, will be rejected.

All authors of a manuscript accepted for publication should consent that editors could make corrections without changing the basic meaning of the text of the manuscript written.

No charge is requested from the author(s) regarding the evaluation and/or publication process of the manuscripts submitted to J DEU Med.

### ***COPYRIGHT and AUTHORSHIP***

The author(s) should transfer all their local and international copyrights of their submitted article to "J DEU Med" by the "Copyright Transfer Form" (FORM 1) signed by all authors.

The contribution of each author to the article should be clearly defined on the form.

Following the submission of the article, no change is possible concerning the names or order of the authors. Practices of the journal on this subject are in accordance with the rules of the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (<http://www.icjme.org>) and *Council of Science Editors (CSE)* (<https://www.councilscienceeditors.org>).

### ***ETHICAL GUIDELINES***

J DEU Med, accepts articles in accordance with the ethical and scientific standards.

The Editorial Office inspects all submitted manuscripts concerning plagiarism and duplication. If an ethical problem is detected, the editorial office will act according to the *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) guidelines.

For clinical research studies, the approval of Ethics Committee in accordance with "WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>); for studies involving animals the approval of Ethics Committee in accordance with "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) and/or "Guide for the care and use of laboratory animals" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) is required. A copy of the Ethics Committee Approval Form should be submitted online.

Case reports should be prepared with care for the patient privacy. Any kind of definitive information or photographs, hospital registry number or dates which will define the identity of the patient should not be used. Informed consent must also be obtained for case reports.

For experimental studies on animals, measures taken to reduce pain and discomfort should be clearly stated.

The authors should acknowledge and provide information to the Editor on grants or other financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies relevant to the manuscript.

## **PREPARATION OF THE MANUSCRIPT**

### ***Language***

J DEU Med accepts the articles written in Turkish and in English. The Turkish as well as the English manuscripts should include title, abstract and keywords in both languages.

### ***Basic Principles***

J DEU Med uses the standards called “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*” (<http://www.icmje.org/recommendations>) stated by ICMJE.

The authors are recommended to follow CONSORT guidelines for randomized trials, STROBE guidelines for observational studies, STARD for diagnostic/prognostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE for animal pre-clinical studies, TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies and CARE for case reports. The reporting guidelines are available at the EQUATOR Network ([www.equator-network.org/home/](http://www.equator-network.org/home/)) and the NLM’s “*Research Reporting Guidelines and Initiatives*” ([www.nlm.nih.gov/services/research\\_report\\_guide.html](http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html)) .

## ***Types of articles accepted for submission***

### ***Research article***

The main feature of a research article is that it contains substantial novel research. Manuscripts on randomized trials, observational studies, diagnostic/prognostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analysis, animal pre-clinical studies, non-randomized behavioral and public health intervention studies are considered as research articles.

### ***Review article***

Review article is a comprehensive discussion of the recent knowledge on specific topics in medicine, prepared by experts with extensive knowledge and experience in the field who have contributed to the scientific literature. The editor may invite scientists with original research for review articles.

### ***Case report***

Case reports are articles about patients which are unique and difficult to diagnose and/or treat and provide new information for the medical literature.

### *Letter to the Editor*

This type of manuscript discusses the importance, missing parts or an overlooked structure of a previously published article. Authors can also submit their comments to the editor on a subject which may be in the reader's field of interest especially on educational cases, in the Letter to the Editor form. Volume, year, issue, page numbers, title and author names of the article mentioned in a Letter to the Editor should be stated clearly.

### *General format and length of types of articles accepted for submission*

	Sections	Word Count of the Main Text*	Word Count in Abstract	Number of Keywords
Research Article	Title, Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References	3500	250, structured into: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion	3-6
Review article	Title, Abstract, Keywords, Main Text, References	5000, may include subheadings	250, unstructured	3-6
Case Report	Title, Abstract, Keywords, Introduction, the Patient, Discussion and References	1500	150, unstructured	3-6
Letter to the Editor	unstructured	1000	-	-

\* the main text: excluding Title, Abstract, Keywords, References and Tables-Figures-Images

### *Manuscript Sections*

#### *Title (Başlık)*

The title should be clear and comprehensive and should describe the most important aspects of the complete article. The title should not exceed 150 characters and the short title should not exceed 50 characters.

#### *Abstract (Öz)*

The abstract should accurately reflect the content of the article and include the aim of the study, basic procedures, main findings and fundamental conclusions. No references are used in the abstract.

#### *Keywords (Anahtar sözcükler)*

The key words are chosen to enable retrieval and indexing. Acronyms should be avoided. The keywords should be concordant with the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* terms

(<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). For Turkish “Anahtar Sözcükler” please follow *Türkiye Bilim Terimleri* (<https://www.bilimterimleri.com/>).

### *Introduction*

The “Introduction” section explains briefly and clearly the background and the objective of, or the hypothesis tested by the study.

### *Materials and Methods*

This section includes the description of the participants and the source population; technical information including the identification of methods, equipment and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results; description of statistical methods with enough detail to establish the appropriateness for the study and to enable the verification of the reported results.

The statistical software package (s) and versions used for statistical analysis should be specified.

The information about the Ethics Committee Approval, including the date and number should be stated in the “Materials and Methods” section. For articles concerning research on humans, a statement should be included that shows Informed Consent of patients and volunteers was obtained .

### *Results*

The results should be presented in logical sequence with the main or most important findings first.

Authors should take care not to repeat all the data in the tables or figures in the text. The text should include only the main findings. Similarly the data should not be duplicated in tables and graphs and graphs should be utilized as alternatives to tables with many entries.

### *Tables*

Tables should be presented within the main document following the reference list with each table on a separate page. The tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text. The tables should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title should be provided for all tables and the titles should be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables even if they are defined within the main text. The symbols for footnotes may be aligned as: \*, \*\*, \*\*\*, †, ‡, §, ¶. Tables should be arranged clearly to provide an easy reading. If data has been obtained from other sources, it is the authors responsibility to obtain permission and the source should be indicated as a footnote.

### *Figures*

The figures, graphics and photographs are all named as “Figure” and should be submitted as separate files ( in TIFF or JPEG format). The minimum resolution of each submitted figure should be 300DPI, and the figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions 100x100 mm). Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks and similar marks can be used on the images to support figure legends. Any information within the images that may indicate an



individual or institution should be blinded. The figures should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. Figure legends should be listed at the end of the main document. When there are figure subunits, the figure legends should be structured in the following format:

**Example:** Figure 1. a-b. Immunohistochemistry of kalretinin in lamina propria and submucosa. (DAP, ×200). Ganglionic zone +++ (a), Hypoganglionic zone ++ (b).

It is the responsibility of the authors to acquire copyright permissions if any tables, figures and other images previously printed are used in their manuscript.

### *Discussion*

The discussion contains the explanations of the main findings in the light of literature. The new and important aspects as well as the limitations of the study should be stated. The implications for future research/clinical practice/policy also need to be explored. The last paragraph(s) of the discussion should summarize the conclusions of the study.

### *Acknowledgements*

This section includes information regarding the supporting institution(s) or person(s) if applicable. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance. Financial and material support should also be acknowledged.

### *References*

The authors should use up-to-date references directly related to the subject of their article and take care to use Turkish references when sufficiently relevant.

References should be numbered with arabic numerals in the order of citation in the main text. References should be indicated in paranthesis at the end of the sentence or just after the author's name if mentioned in the text.

The references should follow the Vancouver style .

Abbreviations of journal titles should be done in accordance with journal abbreviations used in MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals)). For publications with 6 or fewer authors, a list of all authors is required, for publications with 7 or more authors, the first 6 authors should be listed, followed by "et al".

Detailed information about reference styles and punctuations with samples are available at [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Please find below the examples for the most frequently used references:

### **Articles in Journals**

- *Standard journal article (with six or less authors):*

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016;61:154-8.

- **Standard journal article (with seven or more authors):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:104-9.

- **Article in a supplement:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. *J Orthop Trauma* 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] *World J Hepatol*. 2018;10:892-7.

- **Article published electronically ahead of the print version:**

Stanojic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

### **Books and Other Monographs**

- **Book with editor(s) as author:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Genetics in Medicine*. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.

- **Chapter in a book:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.

### **Electronic Material**

- **Article only the internet:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. *PLoS One* 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Part of a homepage/Web site:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.eclin.org/activities/trial-management>.

### ***SUBMISSION of the MANUSCRIPT***

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

**Before submitting** the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and  $\leq 9$  should be stated in written form.
- Generical names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

**Before ending the submission**, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
  - o The title and short title
  - o The name, affiliation and academic degree of each author
  - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
  - o The word count for the main text and the abstract
  - o Number of figures, tables and number of references
  - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
  - o Sources of support
  - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

**If a revision is required**, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a "Response to Reviewers" which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.

**POST ACCEPTANCE**

**Proofs:** Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

**DOI number:** Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal's webpage.

**Offprints:** The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

**Correspondance:**

Dokuz Eylül University Medical Faculty

J DEU Med Editorial Office

35340 – İZMİR/TÜRKİYE

E mail: [tipdergisi@deu.edu.tr](mailto:tipdergisi@deu.edu.tr)

phone: 0090 232 412 2263

Web site: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>



- **Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery training during the COVID-19 pandemic period**  
*Hüseyin Emre ULUKAYA, Süleyman ÇAKMAK, Fatih Alp ÖZTÜRK, Merve ÖZGER, Hasan Basri CAGLI, Safa Eren ATALMIŞ, et al.*
- **The effect of pandemic on anesthesiology and reanimation residency education, Izmir report: a descriptive cross-sectional study**  
*İçten Ezgi İNCE, Volkan HANCI, Düriye Gül İNAL*
- **Bibliometric analysis of the 100 most cited articles about COVID-19 in anesthesiology and reanimation**  
*Sibel BÜYÜKÇOBAN, Volkan HANCI*
- **The effect of COVID-19 pandemic on anesthesiology and reanimation residents' airway training and practice: a mannequin study**  
*İçten Ezgi İNCE, Düriye Gül İNAL, Volkan HANCI*
- **Evaluation of first 80 COVID-19 patients admitted to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hospital Intensive Care Unit**  
*Vecihe BAYRAK, Nurcan ŞENTÜRK DURUKAN, Ferhan DEMİRER AYDEMİR, Betül DENİZLİ, Begüm ERGAN, Naciye Sinem GEZER, et al.*
- **Surveillance of COVID-19 patients at a university hospital in Turkey**  
*Ahmet Naci EMECEN, Belgin ÜNAL, Gül ERGÖR, Serdar BAYRAK, Ziya KURUÜZÜM, Sema ALP ÇAVUŞ, et al.*
- **Radiology examination of increasing importance during pandemic: low-dose chest CT; diagnostic efficacy and exposure to ionizing radiation dose compared to standard-dose chest CT in COVID-19 cases**  
*Abdullah TAYLAN, Banu KÜÇÜK TAYLAN, Özgür GÜNAL*
- **Vertical transmission and neonatal–perinatal perspectives of COVID-19 infection: single center experience**  
*Can AKYILDIZ, Burak DELİLOĞLU, Müge ÜSTKAYA SUNGUR, Özgür APPAK, Tuğba ÜÇÜNCÜ EGELİ, Meryem Merve CENGİZ, et al.*
- **The change process of our Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Clinic during the COVID-19 pandemic period**  
*Süleyman ÇAKMAK, Fatih Alp ÖZTÜRK, Hüseyin Emre ULUKAYA, Merve ÖZGER, Hasan Basri CAGLI, Safa Eren ATALMIŞ, et al.*
- **Decrease in ST segment elevation myocardial infarction rates in the first and second peak periods of the SARS-CoV-2 pandemic and comparison of these periods-single center experience**  
*Tuba EKİN, Ayşe ÇOLAK, Asım Oktay ERGENE*
- **The effect of COVID-19 pandemic on acute coronary syndrome applications and medical approaches of cardiologists**  
*Hatice SOLMAZ, Zeynep ALTIN*
- **Telemedicine-based early rule out electrocardiography algorithm: hydroxychloroquine in COVID-19 patients**  
*Oğuzhan Ekrem TURAN, Reşit Yiğit YILANCIOĞLU, Çetin ALAK, Ahmet Anıl BAŞKURT, Burak HÜNÜK, Esra DUĞRAL, et al.*
- **Immune plasma therapy in COVID-19 infection: the experience of Siirt**  
*Osman ÖZÜDOĞRU, Çiğdem GÜNGÖRMEZ, Mehmet UYUKLU*
- **Analysis of the web site content in terms of vaccine hesitancy/refusal in two different time periods before and after COVID-19**  
*Ebru ÇAKMAKCI KAYA, Kamer Billur YÜCEL ÖZDEN, Hanife Ece ERİK, Dilek ASLAN*
- **Evaluation of correlation between anxiety and COVID-19 knowledge among healthcare workers**  
*Oya Özlem EREN KUTSOYLU, Arzu Nazlı ZEKA, Birsen Asena ÇERÇİ, Sema ALP ÇAVUŞ*

