

REVIEW

Covid 19 Pandemisinde Akciğer ve Göğüs Hastalıkları

Abdullah KANSU¹ 

1 İstanbul Medipol Üniversitesi Göğüs Hastalıkları, İstanbul

ÖZET:

Çin Wuhan şehrinde canlı hayvan pazarı ile ilişkilendirilen ve etkeni belli olmayan bazı pnömoni vakaları ile başlayan süreç; sebep olan etkenin (SARS-CoV-2) tanımlanması ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) pandemi ilan etmesine kadar hızlıca gerçekleşti. Hastalığın damlacık, temas yoluyla bulaşmasıyla, üst solunum yolları mukoza epitelinde ve alt solunum yollarında anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE-2) reseptörleri vasıtasıyla hücreye giriş yaptığı ve replikasyonun devam ettiği kabul edilmektedir. Böylelikle hastalığın klinik seyirinde üst solunum yolları ve pnömoni bulguları ön planda ve belirleyici oldu. Tanı ve takip aşamasında radyolojik tetkikler akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) etkin olarak kullanılmıştır. Toplam sayı içinde %81 hafif vakalar, %14 ağır vakalar %5 hastada kritik vakalar görüldü. COVID-19' da solunum sistemi bulguları klinik ve radyolojik olarak; Komplike olmayan hafif hastalık, orta şiddette pnömoni, ağır şiddette pnömoni ve ARDS olmak üzere 4 grupta değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Covid 19, Pnömoni, Solunum Yetmezliği, Pandemi

ABSTRACT:

The process, which is associated with the livestock market in Wuhan, China, started with some cases of pneumonia whose cause was unknown. From the diagnosis of the causative agent (SARS-CoV-2) to World Health Organization's declaration of pandemic, the process happened quite quickly. The disease is transmitted through droplets and contact, and it is accepted that it enters the cell through angiotensin converting enzyme (ACE-2) receptors in the upper respiratory tract mucosa epithelium and in the lower respiratory tract. It continues replication after entering. Thus, upper respiratory and pneumonia findings during the clinical course were at the forefront and determinant. Radiological examinations, chest radiography and thorax computed tomography (CT) were used effectively at the stages of diagnosis and patient follow-up. There were 81% of mild cases, 14% of severe cases, and 5% of critical cases. The respiratory system findings in COVID-19 were evaluated in 4 groups by clinically and radiologically: uncomplicated ailment, moderate pneumonia, severe pneumonia, and ARDS.

Keywords: COVID-19, Pneumonia, Respiratory Failure, Pandemic

Cite this article as: Kansu A. Covid 19 Pandemisinde Akciğer ve Göğüs Hastalıkları. Medical Research Reports 2020; 3(Supp 1):11-16

Çin Wuhan şehrinde canlı hayvan pazarı ile ilişkilendirilen ve etkeni belli olmayan bazı pnömoni vakaları ile başlayan süreç; sebep olan etkenin (SARS-CoV-2) tanımlanması ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) pandemi ilan etmesine kadar hızlıca gerçekleşti (1). İlk vakalardan kısa bir süre sonra Tayland, Japonya gibi yakın ülkelerde de kesin vakalar tespit edildi, ikinci ayında ise önlenemez vaka sayısındaki artış ile salgının merkezi İtalya olmak üzere Avrupa kıtası haline geldi. Türkiye ise dünyada yeni tanımlanan bu duruma karşı ilk andan itibaren önlem ve hazırlığını başlatması neticesinde 11 Mart tarihinde ilk vakasını tespit etti. Bu tarih aynı zamanda DSÖ tarafından pandeminin ilan edildiği gündü.

Yeni tanımlanan bu etken ve hastalığın klinik tablosuyla ilgili ilk tecrübeler ve bilimsel paylaşımlar ortaya çıkmaya ve tedavi yaklaşımları oluşmaya başladı. Koronavirüsler daha önce de hastalıklara sebebiyet vermiş, Coronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae grubundan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir (2). Hastalığın damlacık, temas yoluyla bulaşmasıyla, üst solunum yolları mukoza epitelinde ve alt solunum yollarında anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE-2) reseptörleri vasıtasıyla hücreye giriş yaptığı ve replikasyonun devam ettiği kabul edilmektedir (3). Böylelikle

hastalığın klinik seyrinde üst solunum yolları ve pnömoni bulguları ön planda ve belirleyici oldu. Sınırlı sayıdaki makaleler giderek arttı. Hastalığın seyri, prognozu, mortalitesi, bulaş ve korunma ile ilgili istatistik verileri ortaya çıkmaya başladı. Enfekte olan sağlıkçıların sayısında da artış olması koruyucu önlemlerin ve çalışma prensiplerinin yeniden organize edilmesine sebep oldu. Covid-19 ile mücadelede tüm branşlardan doktorlar, sağlık çalışanları görev yapmakla birlikte ilk dönemlerde ve koordinasyonda göğüs hastalıkları, dahiliye, anestezi- yoğun bakım ve enfeksiyon hastalıkları doktorları sahada aktif olarak yer aldı.

Hastalığa sebebiyet veren etkenin izolasyonu ve ilk klinik bulgularla birlikte COVID-19 ismiyle hastalığın tanımlanması yapıldı. Enfekte kişi ile karşılaşma ve semptomların ortaya çıkmasında kuluçka dönemi olarak 2-14 günlük bir periyod olduğu tespit edildi. Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, myalji, tat-koku alamama, ishal semptomları ile prezente oldu. Burun ve boğaz sürüntüsü ya da solunum yolları örneklerinde gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile virüs RNA'sının saptanması altın standart tanı yöntemi olarak kabul edildi. COVID-19 saptanan hastalarda en önemli klinik durum pnömonidir (4).

Tanı ve takip aşamasında radyolojik tetkikler akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) etkin olarak kullanılmıştır (5). Akciğer grafisi; radyasyon oranının az olması, kolay cihaz temizliği, işlemin pratikliği, takipte tekrarlanabilir olmasındaki avantajla ilk tercih edilecek yöntem olarak tavsiye edilmiştir. Ancak ilk dört gün içinde %50-60 normal olabilmesi, tanı duyarlılığının düşük olması dezavantajı olmuştur (5,6,7). Konsolidasyon, buzlu cam alanları, bilateral özellikle orta ve alt zonlarda periferik ağırlıklı düzensiz sınırlı dansite artışı ve konsolidasyonlar saptanmıştır. COVID-19 pnömonisinde toraks BT ise; tanıda erken dönem bulgularıyla klinisyenlere yol göstermiştir. Kontrastsız yüksek rezolüsyon toraks BT, düşük doz olarak pandemi döneminde yaygın kullanılmıştır. BT’de sınıflandırmada olası, tipik ve atipik olarak değerlendirmeler yapıldı. Tipik bulgular arasında; bilateral akciğer alt lob yerleşimli periferik multiple buzlu cam alanları; eşlik eden periferik konsolidasyonlar, interlobüler septal kalınlaşmalar, hava bronkogramları, halo ve ters halo bulgusu, kaldırım taşı paterni, hava kabarcığı görünümü, vasküler ve bronşial genişlemeler raporlandı (6). Radyolojik takipte hastalığın akciğer tutulumunda; erken dönemi, progresyon dönemi, pik dönemi ve regresyon dönemi olduğu anlaşıldı.

Toplam sayı içinde %81 hafif vakalar, %14 ağır vakalar %5 hastada kritik vakalar görüldü. İleri yaş grubu, kronik hastalık varlığı ve immünsüpresif olanlarda klinik seyrin kötüleştiği, hastane ve yoğun bakım yatışının ve mortalitenin arttığı tespit edildi. Hastaların yatarak veya evde takipleri sürdürülürken erişkin akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), süperenfeksiyonlar, tromboembolik olaylar, aritmi gibi farklı komplikasyonların da oluşabileceği ortaya çıktı. Hastalığın semptomlarının başlaması ve akciğer tutulumunun gelişmesiyle birlikte beş-yedi gün içinde akciğer fonksiyonları bozularak nefes darlığının şiddetinin artmaya başladığı tespit edildi. Pulmoner inflamasyonunun gelişmesiyle gaz değişimindeki bozulma hipoksemi oluşmuştur. Erken dönemde desatüre olmamakla birlikte oksijen saturasyonu; SpO₂ < %93 ler seviyesine inmeye başlamıştır. Oksijen desteği tedavisi ilk olarak verilmelidir. İlerleyen solunum yetmezliği gelişen vakalarda rezervuarlı oksijen maskesi, non-invaziv ventilasyon, veya yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi (HFNO) yapılmalıdır. Bu uygulamalar ve medikal tedaviye rağmen klinik kötüleşme olan hastalar yoğun bakım takibinde invaziv mekanik ventilasyon uygulanarak takip edilmişlerdir (8). Solunum sistemi bulguları farklı klinik ağırlıkta görülmüştür. İleri yaş, kardiyovasküler

hastalıklar, hipertansiyon, kronik pulmoner hastalıklar, kronik renal hastalıklar, immünsüpresif hastalıklar, diyabet, karaciğer hastalıkları, maligniteler COVID-19 için tabloyu kötüleştiren komorbid durumlar olmuştur.

COVID-19' da solunum sistemi bulguları klinik ve radyolojik olarak; Komplike olmayan hafif hastalık, orta şiddette pnömoni, ağır şiddette pnömoni ve ARDS olmak üzere 4 grupta değerlendirilmiştir. Ağır şiddette pnömoni olan grupta ilerleyici nefes darlığı, solunum sıkıntısı, takipne (> 30 /dakika), $PaO_2/FiO_2 < 300$, 5 L/dakika oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 < \%90$ veya $PaO_2 < 70$ mmHg, hemodinamisi insatabil, organ hasarı bulguları gösteren hastaların yoğun bakımda takibi planlanmıştır (8,9). ARDS ile takip edilen grupta ağır hipoksemiye rağmen akciğer mekaniklerinin korunduğu bir grup gözlenmiştir (10). Bu farklılıkta hipoksemiye sebep olan şeyin ventilasyon/perfüzyon dengesizliği olduğu öngörülmüştür.

COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi henüz tanımlanmamıştır. Türkiye'de COVID-19 hastaları, Sağlık Bakanlığının Koronavirüs Bilim Kurulu önerileriyle hazırlanan ve süreç esnasında düzenli güncellenen 'COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi' ile takip ve tedavi edilmiştir (11).

Bu rehberde göre hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi önerilen grupta; 50 yaşın üzerinde, altta yatan hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar), ağır pnömoni ölçütü bulunanlar (solunum sıkıntısı, takipne ≥ 30 /dakika, $SpO_2 < \%90$, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulumu olanlar), hipotansiyon ($< 90/60$ mmHg, ortalama kan basıncı < 65 mmHg), taşikardi (> 100 /dakika), sepsis, septik şok, miyokardit, akut koroner sendrom, aritmi, akut böbrek hasarı, başvuruda alınan kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçüt varlığı (lenfosit sayısı $< 800/\mu L$ veya CRP $> 10x$ Normal değer üst sınırı veya ferritin > 500 ng/mL veya D-Dimer > 1000 ng/mL) olan hastalar yer almaktadır. Bu rehberde önerilen tedaviler arasında hafif ve orta şiddetli olgularda kullanılan hidrosiklorokin, azitromisin, favipiravir, lopinavir/ritonavir ve oseltamivir yer almıştır. Sitokin fırtınası tedavisinde önerilen tosilizumab ve anakinra gibi antisitokin tedaviler, kortikosteroidler gibi ilaçlardan da bahsedilmiştir. Asemptomatik kesin COVID-19 olgularına hidrosiklorokin başlanmasını güçlü bir şekilde desteklenmemekle birlikte, ancak tedavinin erken başladığında beklenen etkinin daha fazla olduğu yönündeki genel bilgiler doğrultusunda yan etki profili göz önünde

bulundurulacak hidrosiklorokin başlanabilir. Komplike olmayan olası/kesin COVID-19 olgularında, hafif pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olgularında hidrosiklorokin 200 mg tablet 2 x 200 mg tablet(oral) beş gün kullanılması önerildi. Salgının ülkemizdeki ilk haftalarında, aynı dönemde devam eden influenza vakalarının da bulunması sebebiyle oseltamivir tedavisi de uygulandı. Sonraki haftalarda klinik şüphe ve influenza için bakılan PCR testlerine göre tedavi yaklaşımı uygulandı. Hastane yatışı gerektiren durumların olduğu; komplike olmayan olası/kesin tanı COVID-19 olgularında, Hafif seyirli pnömonili (ağır pnömoni bulgusu olmayanlar) olası/kesin COVID-19 olgularında hidrosiklorokin 200 mg tablet 2 x 200 mg tablet(oral) beş gün veya favipiravir 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame(4gün) olmak üzere beş günlük tedavisi uygulandı. Ağır Pnömonili Olası/Kesin COVID-19 Olgularında hidrosiklorokin 200 mg tablet 2 x 200 mg tablet(oral) beş gün ve/veya favipiravir 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame(4gün) olmak üzere beş günlük tedavisi uygulandı. Hidrosiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda favipiravirin standart tedavisi eklendi(11). Mekanik ventilasyondaki ARDS olguları için metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün beş-yedi gün süreyle zayıf kanıt düzeyi ile

önerildi. Pnömoni saptanmış olası COVID-19 olgularında bakteriyel pnömoni ekarte edilemiyorsa ampirik antibiyoterpi eklendi. Klinik, biyokimyasal parametreler, sekresyon balgam içeriğinde değişiklik gözlenmesi halinde saptanan etkene yönelik spesifik antibiyoterapi de uygulandı. Gebeliğin tek başına ağır seyirli COVID-19 artan risk oluşturmadığı bildirilmiştir. Komplike olmayan COVID-19 enfeksiyonu için gebelerde tedavisiz izlem seçeneği öncelikle düşünülmelidir. Olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyirli durumlarda lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg tablet 2 x 2 tablet, oral 10-14 gün süreyle uygulanması önerildi.

Öngörülen tedavi yaklaşımlarıyla düşmeyen ateş, trombositopeni, nötropeni, anemi, karaciğer enzim yüksekliği, hipofibrinojenemi, hipertrigliseridemi, ferritin ve akut faz reaktanlarının yüksekliği sitokin fırtınası ile ilişkilendirilebilir (12). Sitokin fırtınası gelişen olgularda tosilizumab (rekombinan IL-6R antikoru), anakinra (rekombinan IL-1 reseptör antagonisti), konvelasan plazma transfüzyonu güçlü kanıt olmamasına rağmen tedavide kullanılabileceği tavsiye edilmiştir. Sitokin fırtınasının erken tespiti ve önerilerin uygulanması mortalitede ve yoğun bakım yatışlarında azalmaya katkı sağlamıştır. Covid-19 hastalarında koagülopatinin de önemli bir faktör olduğu

ve tromboz profilaksisi uygulanması gerektiği tespit edilmiştir (13). D-dimer < 1000 ng/mL olan hastalarda tromboz profilaksisi BMI < 40/kg/m² ise enoksaparin 40 mg 1 x 1 sc, BMI > 40/kg/m² ise enoksaparin 40 mg 2 x1 sc olarak uygulandı. D-dimer > 1000 ng/mL olan hastalar enoksaparin 0.5 mg/kg 12 saatte bir sc rejimi uygulandı. Covid-19 tüm dünyada artan sayıda yeni vakalar ve

değişen tedavi algoritmaları ile ilaç, aşı çalışmaları ve hastalığı geçirenlerin takibiyle ortaya çıkacak sonuçları komplikasyonları ile tam olarak tanımlanabilecektir. Yeni çıkan literatürler, güncellenen bilgilerimiz deneysel ve gözlemsel paylaşımlar hastalığın prognozu ve tedavisinde aynı zamanda da pandemiye karşı yaklaşımımızda bize yol gösterecektir.

Disclosure of funding sources: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest in the publication of this article.

Kaynaklar:

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. (2020) *J.Autoimmun*. 109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
3. Jin, Y., Yang, H., Ji, W., et al. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12(4). doi:10.3390/v12040372
4. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A clinical update.(2020) *Front Med*. 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8.
5. Ufuk F, Savas R. Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Turk J Med Sci* 2020 May 12. Doi: 10.3906/sag-2004-331.
6. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, et al. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19):Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol*.2020 May;214(5):1078-1082.
7. Çinkooğlu A, Bayraktaroğlu S, Savaş R. Lung Changes on Chest CT During 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Eur J Breast Health*. 2020 Apr1;16(2):89-90.
8. Li, K., Wu, J., Wu, F., et al. (2020). The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. doi:10.1097/RLI.0672
9. Halacli, B., Kaya, A., & Topeli, A. (2020). Critically-ill COVID-19 patient. *Turk J Med Sci*. doi:10.3906/sag-2004-122
10. ZheXu, LeiShi, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-22.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi 19 Haziran 2020
12. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C.The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease.*AutoimmunRev*. 2020 ;19(6):102537.
13. Rotzinger, D. C., Beigelman-Aubry, C., von Garnier, C., et al. (2020). Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res*, 190, 58-59. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.011