

Yeni Koronavirüs (2019-nCoV) Salgını

Koronavirüsler (CoV), basit soğuk algınlığından ‘Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome: MERS-CoV)’ ve ‘Ciddi Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS-CoV)’ gibi daha ciddi sorunlara kadar birçok hastalığa neden olan büyük bir virüs ailesidir. Yeni koronavirüs (2019-nCoV), daha önce insanlarda tanımlanmamış yeni bir suştur [1].

Koronavirüsler zoonotiktir, yani hayvanlardan insanlara bulaşırlar. Ayrıntılı araştırmalarda SARS-CoV'nin misk kedilerinden insanlara ve MERS-CoV'un tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığını kanıtlanmıştır. Bilinen birkaç koronavirüs henüz insanları infekte etmeyen hayvanlarda dolaşmaktadır.

İnfeksiyon belirtileri arasında solunum semptomları, ateş, öksürük, nefes darlığı ve solunum güçlüğü bulunur. Daha ciddi vakalarda, infeksiyon pnömoniye, ciddi akut solunum sendromuna, böbrek yetersizliğine ve hatta ölüme sebep olabilir.

New England Journal of Medicine dergisinde 30 Ocak 2020 tarihinde yayınlanan bir makalede Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan kentinde 2019 Aralık ortasından başlayarak ortaya çıkan ve 2019-nCoV ile infekte olduğu kanıtlanan 425 pnömoni vakası gözden geçirilmiştir [2].

Buna göre vakaların medyan yaşı 59 ve %56'sı erkektir. 1 Ocak 2020 tarihinden önce ortaya çıkan vakaların çoğu ‘Huanan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı’ ile bağlantılıdır. Virüsün ortalama inkübasyon süresi 5,2 gün olarak hesaplanmıştır. Salgının boyutu 7,4 günde bir iki katına ulaşmaktadır.

İlk aşamada ölü hayvanlardan insanlara bulaştığı tespit edilen yeni virüs salgınının daha sonra insandan insana yakın temasla bulaştığı kanıtlanmıştır. Salgını durdurmak ve bulaşmayı azaltmak için risk altındaki tüm popülasyona Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO) tarafından hazırlanan ve aşağıda özetlenen tedbirler uygulanmalıdır.

İnfeksiyonun yayılmasını önlemek için düzenli el yıkama, öksürme ve hapşırma sırasında ağız ve burnun kapatılması, et ve yumurta gibi gıdaların iyice pişirilmesi gibi standart önerilerin titizlikle uygulanması; ayrıca öksürme ve hapşırma gibi solunum yolu rahatsızlığı belirtileri gösteren kişilerle yakın temastan kaçınılması gerekir.

Yeni Koronavirüs (nCoV) İnfeksiyonu Şüphesi Olan Ciddi Akut Solunum Yolu İnfeksiyonunun Klinik Yönetimi [3]

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, yeni koronavirüs (2019-nCoV) infeksiyonu şüphesi ile hastanede yatan ve ciddi akut solunum yolu infeksiyonu (severe acute respiratory infection: SARI) tablosu gösteren yetişkin ve pediatrik hastaları tedavi eden klinisyenlere yönelik olarak bir rehber hazırlanmıştır. Bu rehberin hazırlanma amacı klinik karar-destek mekanizmalarının veya uzman konsültanın yerini almak değil, bu hastaların klinik yönetiminde hekimlere güncel bir rehberlik sağlamaktır. Rehber, SARI gibi infeksiyonların önlenmesi ve kontrolü (infection prevention and control: IPC), ayrıca ağır hastalara optimal destek ve bakımın sunulması için iyi uygulamaları içermektedir.

Ekte sunulan rehber, özellikle aşağıdaki hususlarda yararlı, zararlı ve dikkatle uygulanması gerekli müdahaleler göz önüne alınarak hazırlanmıştır:

1. *Triyaj: SARI hastalarını tanımak ve ayırmak*
2. *Uygun IPC önlemlerinin derhal uygulanması*
3. *Erken destekleyici tedavi ve izleme*
4. *Laboratuvar tanısı için örneklerin toplanması*
5. *Hipoksemik solunum yetersizliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu (acute respiratory distress syndrome: ARDS) yönetimi*

6. *Septik şok yönetimi*

7. *Komplikasyonların önlenmesi*

8. *Spesifik anti-nCoV tedavileri*

9. *Gebe hastalarda dikkat edilmesi gerekli hususlar*

1. Triyaj: Tüm SARI hastalarının sağlık sistemi ile ilk temas noktasında (örn. acil serviste) tanınması ve ayrılması gerekir. Belirli belirti ve bulguları olan hastalarda *SARI* etiyolojisi olarak *2019-nCoV* düşünülmelidir (bkz. Tablo-1). Bu hastaların triyaj edilmesi ve hastalığın ciddiyetine göre acil tedavilere başlanması önerilir.

Tablo-1. 2019-nCoV şüphesi olan SARI hastalarının tanımlanması

SARI	Ateş öyküsü (veya ölçülen vücut ısı $>38^{\circ}\text{C}$)* ve öksürüğü olan; hastalığı son 10 gün içinde başlamış olan ve hastaneye yatmayı gerektiren akut solunum infeksiyonları
2019-nCoV vaka tanımı	A. Akut ciddi solunum infeksiyonu (ateş, öksürük ve hastaneye yatmayı gerektiren) olan, klinik tabloyu açıklayacak başka bir etiyolojisi bulunmayan ve aşağıdaki klinik özelliklerden en az birini kapsayan hastalar: - Belirtilerin başlamasından 14 gün önce Çin'in Hubei eyaleti Wuhan ilinde ikamet etmek ya da bu şehire yolculuk yapmak veya - Etiyolojisi bilinmeyen ciddi akut solunum yolu infeksiyonu olan hastaların tedavi edildiği kurumların sağlık çalışanı olmak B. Akut solunum yolu infeksiyonu olan ve aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip hastalar: - Doğrulanmış ya da muhtemel bir <i>2019-nCoV</i> vakası ile belirtilerin başlangıcından 14 gün önce yakın temasta bulunmak veya - Belirtilerin başlangıcından 14 gün önce Çin, Hubei Eyaleti, Wuhan ilinde marketlerde/pazarlarda çalışmak veya buraları ziyaret etmiş olmak - Belirtilerin başlangıcından 14 gün önce <i>2019-nCoV</i> infeksiyonu ile ilişkili hastaların bulunduğu sağlık kurumlarına gelmiş olmak veya bu sağlık kurumlarında çalışıyor olmak

*Ateş bulunmaması viral infeksiyonu ekarte ettirmez.

Yeni koronavirüs olan *2019-nCoV* infeksiyonu hafif, orta veya ciddi hastalık tablosu gösterebilir. Ağır hastalık tablosu *pnömoni*, *ARDS*, *sepsis*, *septik şoku* içerir (bkz. Tablo-2). Şüpheli hastaların erken tanınması, önleme ve kontrol tedbirlerin erken başlatılmasını sağlar ve ciddi belirtileri olan hastaların hızla hastaneye yatırılması, güvenli tedavisi ve uygun bakımını, gerekiyorsa yoğun bakım ünitelerine sevk edilmesini ve kurumsal-ulusal protokollerin uygulanmasını sağlar. Hafif vakaların hastaneye yatırılması gerekmez. Hastaneden çıkarılan tüm hastalara durumları kötüleşirse tekrar başvurmaları söylenmelidir.

Tablo-2: 2019-nCoV infeksiyonu ile ilişkili klinik sendromlar

Komplike olmayan hastalık	Komplike olmayan akut üst solunum yolu viral infeksiyonlu hastalarda ateş, öksürük, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, kırıklık, baş ağrısı, kas ağrıları veya bitkinlik gibi nonspesifik belirtiler görülebilir. Yaşlı ve immunosüpresif hastalarda atipik semptomlar olabilir. Ancak bu hastalarda dehidratasyon, sepsis veya nefes darlığı bulguları görülmez.
Hafif pnömoni	Hastalarda ağır pnömoni bulguları görülmez. Ciddi olmayan pnömonisi olan çocuklarda öksürük veya soğuk almada güçlük ve solunum sayısında artış (solunum/dk sayısı 2 aydan küçük çocuklarda ≥ 60, 2-11 aylık çocuklarda ≥ 50 ve 1-5 yaş arası çocuklarda ≥ 40 olmalıdır) görülür. Fakat ciddi pnömoni bulguları yoktur.
Ağır pnömoni	- Ateş ya da şüpheli solunum yolu infeksiyonu olan ve beraberinde solunum hızı dakikada ≥ 30 olan veya ağır solunum sıkıntısı veya oda havasında oksijen saturasyonu (SaO_2) < 90 olan adolesan veya yetişkin hastalar - Öksürük ya da solunum sıkıntısı ile birlikte santral siyanoz ya da $\text{SaO}_2 < 90$ veya ARDS veya ağır pnömoni (emme ve su/süt içme gibi basit aktivitelerde güçlük çeken ya da letarji, şuur kaybı veya konvülsiyonları olan çocuklar) kuşkusu olan bu çocuklarda pnömoninin diğer semptomları bulunabilir. Tanı klinik olarak konur. Radyolojik görüntüleme ile komplikasyonlar ekarte edilir.
ARDS*	- Yeni başlangıç veya klinik tablonun başlangıcından 1 hafta sonra solunum belirtilerinin kötüleşmesi - Akciğer görüntülemesinde bilateral opasite, efüzyon, bir akciğerin veya bir lobun kollapsı veya nodüllerin bulunması - Ödem, kalp yetersizliği veya sıvı yüklenmesi ile açıklanamayan akciğer ödemi bulguları olması - Ayırıcı tanı için vakanın objektif değerlendirilmesi gerekir. - Oksijen ihtiyacına göre çocuklar ve erişkinler hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilir.
Sepsis	- Erişkinlerde şüpheli veya doğrulanmış infeksiyonla birlikte yaşamı sınırlayıcı organ disfonksiyonu (mental durum değişikliği, solunum güçlüğü, düşük oksijen saturasyonu, idrar akımının azalması, kalp hızının artması, zayıf nabız, kol ve bacakların soğuk olması veya kan basıncı düşüklüğü, ciltte renk değişiklikleri, laboratuvar bulgularından önce kuagülapati trombositopeni, laktik asidoz veya billirubin seviyelerinin yükselmesi gibi laboratuvar bulguları) olması - Çocuklarda SIRS** düşündüren 2 veya daha fazla kriteri olan, şüpheli ya da doğrulanmış infeksiyon bulunması; kriterlerden biri ateş yükselmesi ya da lökosit sayısının artışı olmalıdır.
Septik şok	- Erişkinlerde volüm desteğine rağmen persiste eden hipotansiyon olması ve $\text{MAP}^{***} \geq 65$ mmHg olması, serum laktat düzeyi > 2 mmol/L olmasını sağlamak için vazopressör kullanımının gerekmesi. - Çocuklarda hipotansiyon, mental durum bozukluğu, taşikardi veya bradikardi kapillar doluş süresinin uzaması vazodilatasyon, taşipne, hiperlaktatemi, oligüri, hipertermi ya da hipotermi gibi bulguların olması

***ARDS:** Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome)

****SIRS:** Sistemik İnflamasyon Yanıtı Sendromu (Sistemic Inflammation Response Syndrome)

*****MAP:** Ortalama Arteriyel Basınç (Mean Arterial Pressure)

2. İnfeksiyon önleme ve kontrol tedbirlerinin vakit geçirmeksizin uygulanmasına başlanması: Bu tedbirler triyaj, damlacık infeksiyonunun önlenmesi, hastayla temasın önlenmesi, hava yoluyla ulaşmanın engellenmesi gibi tedbirleri içerir. Ayrıntılar ekteki belgede açıklanmıştır.

3. Erken destekleyici tedavi ve izlem: Bu kapsamda aşağıdaki tedbirler uygulanır:

- Akut ciddi solunum yolu infeksiyonu olan ve solunum sıkıntısı hipoksemi ya da şoktaki hastalara oksijen tedavisinin hemen başlanması
- Şok bulguları olmayan SARI hastalarına konservatif sıvı tedavisine başlanması
- SARI etkeni olabilecek mikroorganizmaları kapsayacak şekilde ampirik antimikrobiyal tedavinin başlanması,
- Sepsis olarak değerlendirilen hastalara hemen ilk saat içinde antimikrobiyallerin başlanması, ampirik tedavide nörominidans inhibitörleri, pnömoni etkenlerine yönelik antibiyotikler kullanılır. Mikrobiyoloji sonuçları geldikten sonra tedavi değiştirilir. Viral pnömoni veya ARDS düşünülen hastalarda gerekmedikçe sistemik kortikosteroid tedavisi verilmemelidir.
- SARI düşünülen hastaların ilerleyici respiratuvar yetersizlik ve sepsis yönünden izlenmesi semptomlar kötüleşirse acil tedaviye başlanması gerekir.
- Hastanın kritik hastalığını yönetmek ve prognozu belirlemek için komorbid durumlarının bilinmesi gerekir. Bunun için hasta ve ailesi ile erken dönemde iletişimde bulunulmalıdır.

4. Laboratuvar tanısı için örneklerin toplanması: Aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Bakteriyal pnömoni ve sepsis için mümkünse antimikrobiyal tedaviye başlanmadan önce kan kültürü alınmalıdır. Ancak kan kültürü alınması için beklemek gerekiyorsa antimikrobiyal tedavi geciktirilmemelidir.
- Hem üst solunum yollarından (nazofarinks ve orofarinks) hem de alt solunum yolu (balgam, endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj örnek alınmalı ve RT-PCR (real time protein zincir reaksiyonu) ile 2019-nCoV testi yapılmalıdır. Mekanik ventilasyonlu hastalarda alt solunum yolu örnekleme yeterli olabilir.
- RT-PCR mevcut olmadığında tanı amaçlı serolojik inceleme yapılabilir.
- Hastanede yatan ve doğrulanmış 2019-nCoV olan hastalarda klinik düzelmeden 24 saat sonra virüsün temizlendiğini gözlemlemek için üst ve alt solunum yollarından yeniden örnek alınmalıdır. Örnek alma sıklığı lokal koşullara göre 2 ila 4 saatte bir olabilir. Ard arda 2 negatif sonuç elde edilene kadar örnek alımına devam edilmelidir.

5. Hipoksemik solunum yolu yetersizliği ve ARDS yönetimi: Bunun için aşağıdaki tedbirler uygulanmalıdır:

- Solunum sıkıntısı olan hastada standart oksijen tedavisine yanıt alınamazsa ağır hipoksemik solunum yolu yetersizliği düşünülmelidir. Bununla ilgili değerlendirmeler ilgili belgede verilmiştir.
- Sadece seçilmiş hipoksemik hastalarda yüksek akımlı nazal oksijen veya noninvazif ventilasyon uygulanmalıdır. Çünkü noninvazif ventilasyon ile tedavi edilen MERS hastalarında tedavi yetersizliği riski yüksektir. Bu hastalar klinik kötüleşme açısından dikkatle takip edilmelidir.
- Gereken hastalarda deneyimli personel tarafından endotrakeal entübasyon yapılmalıdır.
- Tidal volümü düşük (4-8 ml/kg vücut ağırlığı) ve düşük inspiratuvar basıncı olan (plato basınç <30 cmH₂O) hastalarda mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Ağır ARDS hastalarında ventilasyona günde 12 saatten uzun süre devam edilmesi gerekir.
- Doku hipoperfüzyonu bulunmayan ARDS hastalarında konservatif sıvı tedavisi uygulanmalıdır.
- Orta ya da ağır ARDS hastalarında pozitif son ekspiratuvar basıncın (PEEP) düşük olması yerine yüksek olması tercih edilmelidir. Orta ya da ağır ARDS hastalarında nöromusküler blokajın rutin olarak yapılması gerekmez. Ekstrakorporeal yaşam desteği (ECLS: Extracorporeal life support) gerektiren hastaların deneyimli bir merkeze sevk edilmesi gerekir. PEEP veya atelektaziye yol açacağı için ECLS alırken sevk edilen hastalar ventilatörden ayrılmamalıdır. Bunlarda transport ventilatörü gibi aletlerin kullanılması gerekir.

6. Septik şok tedavisi: Aşağıda önerildiği şekilde uygulanmalıdır:

- Septik şoktaki yetişkin hastaların (şüpheli ya da doğrulanmış enfeksiyonu olan ve vazopressör desteği gerektiren hastalar) belirlenmesi gerekir. Septik şok kriterleri taşıyan çocuk ve yetişkinlerin yukarıdaki kriterlere göre tanımlanması gerekir (ilgili belgeye bakınız). Resüsitasyon gerektiren septik şoktaki erişkinlere ve çocuklara (erişkinlere ilk 3 saat içinde) en azından 30 ml/kg izotonik kristaloid verilmelidir. Resüsitasyon gerektiren septik şoktaki çocuklara başlangıçta 20 ml/kg hızlı bolus ve ardından ilk saatte 40-60 ml/kg izotonik kristaloid verilir.
- Resüsitasyon için hipotonik kristaloidler, nişasta bazlı ya da jelatin bazlı sıvılar verilmez.
- Sıvı resüsitasyon, volüm yüklenmesi ve solunum yetersizliğine yol açabilir. Bu durumda sıvı miktarı azaltılmalı ya da kesilmelidir. Özellikle mekanik ventilasyon uygulanmadığı durumlarda ve çocuklarda fazla sıvı verilmesinden çekinilmelidir. Şok devam ediyorsa sıvı resüsitasyon sırasında veya sıvı verilmeden sonra vazopresörler uygulanmalıdır. Erişkinlerde ortalama arteriyel kan basıncı (mean arterial pressure: MAP) hedefi ≥ 65 mmHg olmalıdır. Çocuklarda da yaşa uygun hedefler karşılanmalıdır. Sıvı ve vazopresör tedaviye rağmen MAP hedefine ulaşılamamışsa ve kötü perfüzyon veya kardiyak disfonksiyon bulguları varsa inotropik ilaçlar (örn. Dobutamin) verilebilir.

7. Komplikasyonların önlenmesi: Komplikasyonların önlenmesi için Tablo-3'te özetlenen tedbirlerin uygulanması önerilmektedir.

Tablo-3. Komplikasyonların önlenmesinde beklenen sonuçlar ve müdahaleler

Beklenen Sonuç	Müdahale
İnvazif mekanik ventilasyon süresini kısaltmak	- Hastanın spontan solunuma hazır olup olmadığını belirlemek için uygun protokollerle günlük değerlendirme yapılmalıdır. - Sürekli ya da intermittan sedasyon azaltılmalıdır.
Ventilatör ilişkili pnömoni insidansını azaltmak	- Adolesan ve yetişkinlerde nazal entübasyon yerine oral entübasyon tercih edilmelidir. - Hasta yarı oturur pozisyonda (yatak başı yüksekliği 30-45 derece tutulmalıdır.) - Kapalı emme sistemi uygulanmalıdır. - Her hasta için yeni bir ventilasyon düzeneği kullanılmalıdır. 5-7 günde bir ısı-nem değiştiriciyi değiştirmek gerekir.
Venöz tromboemboli insidansını azaltmak	Farmakolojik profilaksi (düşük molekül ağırlıklı heparin veya heparin) adolesan ve yetişkinlerde kontrendikasyon yoksa kullanılabilir. Kontrendikasyon varsa mekanik profilaksi uygulanmalıdır.
Kateterle ilişkili kan enfeksiyonu insidansını azaltmak	Steril uygulanması değiştirilme sıklığı ve gerektiğinde zamanında çekilmesi için gerçek zamanlı gözlem kontrol listesi uygulanmalıdır.
Basınç ülseri insidansını azaltmak	Hastayı 2 saatte bir çevirmek gerekir.
Bası ülseri ve gastrointestinal kanama insidansını azaltmak	- Enteral nütrisyona erken başlanmalıdır. (24-48 saatte) - Gastrointestinal risk faktörleri olan (48 saat veya üzerinde mekanik ventilasyon gerektiren, kuagülopati, renal replasman tedavisi, karaciğer hastalığı, çoklu komorbidite ve organ yetersizlik skoru yüksek) olan hastalarda gastrointestinal kanama riski yüksektir. Bu hastalarda histamin-2 reseptör blokerleri (H2RB) veya proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılmalıdır.
Yoğun bakım ilişkili güçsüzlük insidansını azaltmak	Güvenli olduğu düşünülüyorsa hastanın erken dönemde aktif olarak mobilize edilmesi önerilir.

8. Spesifik *anti-nCoV* tedavileri ve klinik araştırmalar: Bu konuda henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Etik olarak uygun koşullarda dikkatli izlem koşuluyla henüz lisanslanmamış bazı tedavilerin uygulanması düşünülebilir. Bu tedaviler ile ilişkili protokoller <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> sitesinde verilmiştir.

9. Gebe kadınlarla ilgili dikkat edilmesi gereken hususlar:

- Şüpheli ya da doğrulanmış 2019-nCoV ile infekte hamile kadınlar yukarıda tanımlanan desteklerle, gebeliğin fizyolojik adaptasyonları da dikkate alınarak izlenmelidir. Henüz araştırma halindeki tedavi ajanlarını kullanmak için anne ve fetus açısından risk-yarar dengesi gözetilerek ve obstetrik konsültasyonlar yapılarak karar verilmesi gerekir. Gebeliğin sonlandırılması ya da erken doğum kararı vermek için mevcut faktörlere (gebelik süresi, annenin durumu, fetusun stabilitesi vb.) göre kadın doğum, yenidoğan ve yoğun bakım uzmanları ile konsültasyonlar yapılarak karar verilmelidir [3].

Kaynaklar

1. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>. Erişim tarihi: 29.01.2020.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New Engl J Med* January 29, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
3. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Erişim tarihi: 29.01.2020.