

Prof. Dr. Osman İLHAN
Editör



Assoc. Prof. Selami Koçak TOPRAK
Editör

In the first 6 months after the detection in Wuhan, China on December 2019, the new type of coronavirus (SARS-CoV-2), which has led to more than 9 million cases and almost 500 thousand deaths worldwide, made the world and our country face with a very difficult public health concern. Initially, the World Health Organization (WHO) and many developed countries were late in developing an emergency action plan against the disease. So, this approach played a significant role in the rapid spread of this virus across the world. Finally, as a result of WHO declaring this disease as a pandemic on March 11, 2020, both Europe and the United States of America (USA) started to implement more radical decisions against the disease.

In our country; as a result of the rapid and planned work of the health authority, much more successful results were obtained compared to the world scale. These interventions were, initiating a common treatment protocol for suspicious and definite diagnosed patients, both by forming a scientific board and acting according to the recommendations of this board, and by putting health institutions at almost all levels, into a pandemic hospital status without delay.

This new virus and its disease, COVID-19, also has a direct effect on the hematological system, such as the respiratory system, and it is significantly worse in people with any accompanying hematological disease.

The information pollution that occurred in the public in the early days of the COVID-19 pandemic affected the decisions of both the patients' and the physicians' and no consensus could be reached on how to manage the hematological diseases in this outbreak era. Because of "stay home" calls; many patients who continue their treatment or have complaints and who need to apply to the hospital under normal conditions, did not go to health institutions, so their treatments were disrupted, their diagnosis was delayed and perhaps they died.

International hematology associations also expressed "center views" in this process and referred hematologists to individualized treatment decisions on a patient basis. However, different patient follow-up and treatment management recommendations are currently available worldwide.

In order to ensure that our patients' treatments continue without interruption and to standardize the scientific quality of diagnosis and treatment processes, we wanted the leading scientists of our country to share their ideas and approaches to hematological diseases in COVID-19 pandemic by collating the opinions of international associations with their own experiences. Therefore, we tried to cover almost all diseases of hematology in 23 subtopics.

We are honored to present this comprehensive and highly scientific publication in which we discuss how to manage hematological diseases during the COVID-19 pandemic. We would like to express our gratitude to all our contributors and to the Türkiye Klinikleri.

Türkiye Klinikleri

COVID-19

ÖZEL

YAYIMLANMIŞ ÖZEL KONULAR

**YENİ KORONAVİRÜSÜN TEDAVİSİNDE VE ÖNLENMESİNDE
GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP (COVID-19)**
Prof. Dr. Necat YILMAZ (Ankara E.A.H.)

KORONAVİRÜS HASTALIĞI 2019 (COVID-19) VE KARDİYOVAŞKÜLER SİSTEM
Doç. Dr. Gönenç KOCABAY (Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas E.A.H.)

KORONAVİRÜS HASTALIĞI (COVID-19) VE ACİL TIP 2020
Editör: Prof. Dr. Hakan ÖĞÜZTÜRK (Ankara Şehir H.)

AİLE HEKİMLİĞİ VE COVID-19 PANDEMİSİ
Editör: Prof. Dr. Turan SET (Karadeniz Teknik Ü.T.F.)

NÖROLOJİK BİLİMLER VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Derya ULLUDÜZ (Hacettepe Ü.-Cerrahpaşa Cerrahpaşa T.F.)
Prof. Dr. Aynur ÖZGE (Mersin Ü.T.F.)

COVID-19 PANDEMİSİ: PANDEMİ DÖNEMLERİNDE ÜREME SAĞLIĞI
Editör: Prof. Dr. Gülnan AKKUZU (Çankırı Karatekin Ü. Sağlık Bilimleri F.)

COVID-19 PANDEMİSİ VE FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
Editör: Prof. Dr. Figen AYHAN (Medicana International Ankara H.)
Prof. Dr. Derya DEMİRBAĞ KABAYEL (Trakya Ü.T.F.)

KANSER VE COVID-19 PANDEMİSİ
Editör: Prof. Dr. Şuayb YALÇIN (Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü)
Prof. Dr. Ahmet ÖZET (Gazi Ü.T.F.)

GÖĞÜS HASTALIKLARI VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ (Karadeniz Teknik Ü.T.F.)

DERMATOLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Recep DÜRSÜN (Konya Necmettin Erbakan Ü. Meram T.F.)

KULAK BURUN BOĞAZ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Özgür YİĞİT (Sağlık Bilimleri Ü. İstanbul SUAM)

NEFROLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Kenan ATEŞ (Ankara Ü.T.F.)
Prof. Dr. Mustafa ARICI (Hacettepe Ü.T.F.)

PSİKİYATRİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Behçet COŞAR (Gazi Ü.T.F.)

HEMATOLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Osman LİHAN (Ankara Ü.T.F.)
Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK (Ankara Ü.T.F.)

YAYIMLANACAK ÖZEL KONULAR

ADLİ TIP VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Akça TOPRAK ERGÖNEN (Dokuz Eylül Ü.T.F.)

ANESTEZİYOLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Osman EKİNCİ (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune E.A.H.)

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Nurullah YÜCEER (İzmir Kâtip Çelebi Ü.T.F.)

CERRAHİ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Ayla GÜRİSOY (Uluslararası Kıbrıs Ü. Sağlık Bilimleri Y.O.)

COVID-19 PANDEMİSİ VE ANESTEZİ
Editör: Prof. Dr. Fatma Feyhan ÖKTEN (Ankara Ü.T.F.)

COVID-19 PANDEMİSİ VE HALK SAĞLIĞI HEMŞİRELİĞİ
Editör: Prof. Dr. Sevil AKSAYAN (Uluslararası Kıbrıs Ü. Sağlık Bilimleri F.)

ÇOCUK ENFEKSİYON VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Ateş KARA (Hacettepe Ü.T.F.)

ÇOCUK SAĞLIĞINDA SARS-CoV-2 (COVID-19)
Editör: Prof. Dr. İknur BOŞANCI
(Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları E.A.H.)

DIŞ HASTALIKLARI VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Günur EMİNGİL (Ege Ü. Diş Hekimliği Fakültesi)

ENDOKRİNOLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Mehmet Temel YILMAZ (Serbest Hekim, İstanbul)

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ (Serbest Hekim, Ankara)

GASTROENTEROHEPATOLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Altay ÇELEBİ (Kocaeli Ü.T.F.)

GENEL CERRAHİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Seher DEMİRER (Ankara Ü.T.F.)

GERİATRİ VE COVID-19
Editör: Doç. Dr. Mehmet YÜRÜYEN (Sağlık Bilimleri Ü. Bakırköy Dr. Sadık Konuk E.A.H.)

GÖĞÜS CERRAHİSİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Mehmet DAKAK (TOBBET Ü.T.F.)

HALK SAĞLIĞI VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Ayşe Emel ÖNAL (İstanbul Ü. İstanbul T.F.)

İÇ HASTALIKLARI VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Gülay SAIN GÜVEN (Hacettepe Ü.T.F.)
Uzm. Dr. Öğüz Abdullah UYAROĞLU (Hacettepe Ü.T.F.)

İÇ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Fusun ŞENUZUN AYKAR (Ege Üniversitesi Hemşirelik F.)

İMMÜNOLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Ayşegül ATAKEYÜCEL (Gazi Ü.T.F.)

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM - COVID-19
Editör: Prof. Dr. Hüseyin Hüsnü GÖKASLAN (Marmara Ü.T.F.)

KALP DAMAR CERRAHİSİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Ahmet AKGÖL (İstanbul Ü.-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri F.)

**KORONAVİRÜS HASTALIĞI 2019 (COVID-19) VE
İŞTİME YETERSİZLİĞİNDE ETİKLİNMİŞ
BİREYLERE YÖNELİK UYGULAMALAR
(OTOLOJİ, OTONÖROLOJİ, ODYOLOJİ VE ÖZEL EĞİTİM)**
Editör: Prof. Dr. Yusuf Kemal KEMALOĞLU (Gazi Ü.T.F.)

MİKROBİYOLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Candan ÇİÇEK (Ege Ü.T.F.)

OFTALMOLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Fatma Ülkü ÇELİK (Fırat Ü.T.F.)

PANDEMİ DÖNEMİNDE ÇOCUK VE ERGEN PSİKOLOJİSİ
Editör: Prof. Dr. Başaran GENÇDOĞAN (Atatürk Ü. Kazım Karabekir Eğitim F.)

PANDEMİ PSİKOLOJİSİ
Editör: Prof. Dr. Cem Şafak ÇUKUR (Ankara Yıkılmı Beyazıt İnsan ve Toplum Bilimleri F.)
Prof. Dr. Özden YALÇIN KAYAALKAR (Ankara Yıkılmı Beyazıt İnsan ve Toplum Bilimleri F.)

PANDEMİDE PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİ
Editör: Prof. Dr. Nermi GÜRHAN (Tokat Gaziosmanpaşa Ü. Sağlık Bilimleri F.)

PLASTİK CERRAHİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Cenk DEMİR DÖVER (Dokuz Eylül Ü.T.F.)

RADYOLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Recep SAVAŞ (Ege Ü.T.F.)

ROMATOLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Şule APRAŞ BİLGEN (Hacettepe Ü.T.F.)

TIBBİ PATOLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Çiğdem ATAİZ ÇELİKEL (Marmara Ü.T.F.)

ÜRÖLOJİ VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Recai GÜRBÜZ (Bezmîâlem Vakfı Ü.T.F.)

YOĞUN BAKIM VE COVID-19
Editör: Prof. Dr. Hüseyin Levent YAMANEL (Sağlık Bilimleri Ü. Güzne E.A.H.)

COVID-19 Pandemisi Sırasında Agresif Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Yönetimi

Managing Patients with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma in the Time of COVID-19 Pandemic

 Güldane CENGİZ SEVAL^a,
 Muhit ÖZCAN^a

^aAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Güldane CENGİZ SEVAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE
guldaneceviz@gmail.com

ÖZET Kanser hastalarının Sars-Cov-2'ye maruz kalmaları halinde gelişecek olan enfeksiyonun ağır geçmesi için yüksek riskli oldukları ve bu süreçte yoğun bakım ihtiyaçlarının olacağı öngörülmektedir. Bu derlemede agresif non-hodgkin lenfoma tanısı ile takip edilen hastalar için yeni koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi sırasında alınması gereken tedbirler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; lenfoma, non-hodgkin; lenfoma, büyük B-hücreli, diffüz; lenfoma, T-hücreli, periferik

ABSTRACT Hematologic cancer patients require special attention, as decision regarding therapy during novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic and needs specialized consideration. It's important to note that, the quality of care for these patients also affected and strategies are required to deliver the best care during this pandemic. Herein, we reviewed some recommendations to help with the management of patients with aggressive Non-Hodgkin lymphomas, as well as the evidence when available

Keywords: COVID-19; lymphoma, non-hodgkin; lymphoma, large B-Cell, diffuse; lymphoma, T-cell, peripheral

2019 yılının sonunda, Çin'in Wuhan eyaletinde ciddi solunum yolu enfeksiyonlarında artış bildirilmiştir ve bunların mevsimsel grip olguları olduğu düşünülmüştür. Bu hastalardan bazılarının canlı hayvan pazarına balık veya deniz ürünleri için gitme veya orada çalışma öyküsü olduğu öğrenilmiş. Bunun üzerine hızlı bir şekilde 1 Ocak'ta Pazar kapatılmış ve çevre sağlığı tamamen sağlanmıştır. Birkaç gün sonra mevsimsel grip, kuş gribi, adenovirus, koronavirus, SARS ve diğer patojenler dışlanmış ve hastanede yatan 9 hastanın 4'ünde SARS ile %5 genetik ilişki gösteren ve Sarbecovirus alt tipi olan yeni koronavirus tanımlanmıştır.¹ Bu virüse SARS-CoV-2 ve ilişkili hastalığa da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yeni koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) adları verilmiştir. Henüz etkin tedavisi ve aşısı bulunamamış olan bu durum için kanser hastalarının ayrı bir şekilde ele alınması gerekmektedir. Biz de bu derlemede agresif non-hodgkin lenfoma tanısı ile takip edilen hastalar için COVID-19 pandemisi sırasında alınması gereken tedbirleri özetlemeye çalıştık.

AGRESİFBHÜCRELİ LENFOMALAR

Diffüz Büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en sık görülen agresif lenfomadır ve hastaların çoğunluğunun acil tedavi gereksinimi vardır. Yeni tanı hastaların tedavisinde sıklıkla kür hedeflenmektedir ancak COVID-19 pandemisi sırasında, mümkün olduğunda ayakta tedavi edilmelilerdir. Rituksimab ile doksorubisin, vinkristin ve prednizolon (R-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Cengiz Seval G, Özcan M. COVID-19 pandemisi sırasında agresif non-Hodgkin lenfomalı hastaların yönetimi. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-4.

CHOP) oluşan çoklu tedavi protokolü, COVID-19 pandemisi sırasında da DBBHL için standart tedavi yaklaşımı olmaya devam etmesi önerilmektedir.²⁻⁴ Yaşlı hastalar için ise R-mini-CHOP ve granülosit uyarıcı faktör (GCSF) desteği kullanılması önerilmektedir.²⁻⁴ Avrupa Hematoloji Derneği (ASH) tarafından, erken evre (Evre I/II) DBBHL tanılı hastalar için kombine tedavi yerine 4 kür R-CHOP tedavisi ve eğer sonrasında pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-CT) negatif ise tedavinin kesilmesi önerilmektedir.³ Pandemi döneminde tedavi almakta olan hastaların tedavilerinin değiştirilmesi ise yayımlanan hiçbir uzman görüşünde bulunmamaktadır. Uluslararası Radyasyon Onkoloji Grubu (ILROD) acil COVID-19 kılavuzunda ise; kitlesel hastalığı olan ve indüksiyon tedavisi sonrası tam metabolik yanıt elde edilen hastaların konsolidasyon radyoterapisinin dozunun azaltılması veya atlanması önerilmektedir.⁵

Ancak diğer yüksek evreli B hücreli lenfomalarda (çift vuruş (double-hit (DHL)) veya üçlü vuruş (triple-hit (THL)) lenfomalar) daha yoğun rejimler (rituksimab ve dozu azaltılmış etoposid, prednizolon, vinkristin, dokdorubisin ve siklofosfamid (R-DA-EPOCH)) kullanılmalıdır ancak unutulmamalıdır ki bu rejim nötropeni ve/veya trombositopeni ile seyreden ciddi miyelosüprasyon, hastaların servise yatırılarak takip edilmesi gerekir.⁶ R-DA-EPOCH protokolünü ayaktan verebilecek kapasitedeki merkezler, bunu düşünebilirken diğerlerinin kaynaklarını düşünerek hasta bazında karar vermeleri gerekmektedir. Ayrıca, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu için yüksek riskli olan hastalara iki doz intravenöz (IV) yüksek doz metotreksatın (Mtx) bireysel zamanlama ile verilmesi düşünülmelidir.⁷ Fakat maalesef, yüksek doz Mtx'in R-DA-EPOCH programının içine yerleştirilmesi zor olduğu için, bu protokolün tercih edildiği durumlarda intratekal (IT) Mtx uygulaması daha uygun olacaktır.³ Ayrıca IV Mtx verebilmek için hastanın servise yatırılması ve ya Mtx düzeyleri için çoklu sayıda kan tetkiki yapılmasının da COVID-19 pandemisi sırasında zor olacağı unutulmamalıdır.

R-DA-EPOCH protokolü ile diğer bir agresif lenfoma alt grubu olan primer mediastinal lenfomada (PML) da çok iyi sonuçlar bildirilmektedir.⁸ Ancak henüz R-CHOP ve R-DA-EPOCH karşılaştıran faz 3 randomize bir çalışma bulunmamaktadır. COVID-19 pandemisi sırasında da R-CHOP ve ardından radyoterapi (RT) hala standart tedavi olarak kabul edilmektedir.⁹ COVID-19 pandemisi süresince; diğer agresif lenfomaların (Burkit lenfoma, plazmablastik lenfoma ve lenfoblastik lenfoma) tedavi yaklaşımlarının, klinik ve kaynak faktörlere bağlı olarak değiştirilmemesi önerilmemektedir.² Bunlar çok agresif

lenfomalar olup pandemi sırasında hayatı tehdit eden komplikasyon riski yüksek olsa bile, ivedilikle tedavilerinin başlanması gerekmektedir.

COVID-19 pandemi döneminde; hastaların yanıt sonuçları üzerine yapacağı etkiden dolayı, kemoterapinin ertelenmesi yerine doz yoğunluğunun ve iki kür arası süresinin ayarlanmasını önerilmektedir. Subkutanöz (SC) R, sağlık merkezinde geçirilecek süreyi kısaltması anlamında önemli bir seçenektir. GCSF desteği ile nötropeni şiddeti ile febril nötropeni riski azaltılabilmektedir. Teletıp, çoğu merkezde tercih edilmektedir ve ayrıca tam yanıt (TY) hastalar için acil tedavi değişikliği yapılmayacağı için tıbbi randevularının da ertelenmesi önerilmektedir.^{2,3}

Nüks gelişen hastalar için çeşitli derneklerin önerilerinde; ayaktan gününbirlik ünitelerde verilebilecek tedavi protokolleri tavsiye edilmektedir; COVID-19 pandemisi süresince R-DHAP (rituksimab, deksametazon, sitarabin, sisplatin) veya R-ICE (rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid) yerine gemitabin-tabanlı rejimlerin (rituksimab, gemitabin, sisplatin ve deksametazon (R-GDP)) veya oksaliplatin-tabanlı rejimlerin (rituksimab, deksametazon, sitarabin ve oksaliplatin (R-DHAOX)) tercih edilmesi önerilmektedir.^{2,4} Kemosensitivitesi gösterilen, bilgisayarlı tomografide (BT) en az kısmi yanıt (KY) elde edilen, hastalarda otolog periferik kök hücre naklinin (OPKHN) ertelenmesi önerilmemektedir.⁴ Eğer kurtarma tedavisi sonrası, PET-CT'de tam metabolik yanıt elde edilememişse; OPKHN'ne ilerlemenin kararı özellikle primer refrakter hastalıkta bireysel olarak verilmelidir.⁴ Bazı merkezlerde yoğun bakım yataklarının ve kan stoklarının yetersizliği nedeniyle COVID-19 zamanında OPKHN'nin ertelenmesi gerekmektedir.³ Lenalidomid içeren rejimler veya polatuzumab (Amerika'da üçüncü sıra tedavi için onaylandı) ve bendamustin, nüks hastalarında önerilmektedir fakat bendamustine bağlı yüksek febril nötropeni riskinden dolayı doz azaltması gerekebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca ibrutininin de endikasyon dışı onay ile kullanılması düşünülebilir.¹⁰

OPKHN sonrası nüklere, COVID-19 döneminde yaklaşım zorluklar içermektedir. Kimerik antijen reseptör (CAR) T hücreli tedavi ve allojeneik hematopoetik kök hücre nakli, yoğun ve ciddi immünsüpresyon yaratacağı için önerilmemektedir.⁴

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

COVID-19 öncesi dönemde olduğu gibi, non-nodal lösemik mantle hücreli lenfoma (MHL) tanılı, kitlesel hastalığın olmadığı ve asemptomatik hastalar için izle-gör yaklaşımı önerilmektedir ancak semptom eğitimi ve düzenli

aralıklarla görüntülemeler mutlaka planlanmalıdır.² Genç ve fit hastaların acil tedavi ihtiyacı olanları; yüksek doz sitarabin-içeren indüksiyon tedavileri ve sonrasında OPKHN ve R idame düşünülebilir.¹¹ Ancak COVID-19 pandemisinde R idame konusunda bir görüş birlikteliği bulunmamaktadır. Eğer SARS-CoV-2 bulaş riskinin yüksek olduğu yerde bulunan bir hasta ise; sağ kalım yararı kanıtlanmasa da R idameden artmış nötropeni ve enfeksiyon riskinden dolayı kaçınılması gerekmektedir.¹⁰ Tartışmalı olarak, COVID-19 pandemisi sırasında sınırlı kapasiteye sahip merkezlerde OPKHN'nin ertelenmesinin gerekebileceği unutulmamalıdır. Eğer OPKHN için erteleme kararı alındı ise 2-4 kür indüksiyon tedavisi sonrası kök hücre mobilizasyonu ve toplanması gerçekleştirilmelidir.³

Yaşlı ve kırılğan hastalar için GCSF desteği ile R-bendamustin (BR), R-CHOP veya rituksimab ile siklofosamid, vinkristin ve prednizolon (R-CVP) tedavileri önerilmektedir.⁴ BR sonrası R idamenin, tüm sağ kalım (OS) üzerine yararı henüz gösterilememişken R-CHOP ve OPKHN sonrası R idamenin OS üzerine olumlu etkisi iyi bilinmektedir.¹² Bütün bunlara dayanarak hastalar bireysel değerlendirilmelidir.

Nüks hastalığa yaklaşımda da hastanın özellikleri ve salgının değerlendirmesine göre kullanılacak protokoller bireysel seçilmelidir. Daha önce kullanılmadıysa bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri ve lenalidomid ile R gibi oral ilaçlar ve immunot tedavi kombinasyonları tercih edilmelidir.² Hastalığı stabil seyreden hastalarda allojeneik hematopoetik kök hücre naklinin ertelenmesi önerilmektedir.²

PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA

Periferik T hücreli lenfomalar (PTCL), ivedilikle tedavi edilmesi gereken agresif lenfomalardır. Hasta ile yapılacak geniş tartışmalar sonucunda sadece tedavi ertelenebilir. PTCL için tanımlanmış henüz en uygun tedavi bulunmamasıyla birlikte çoğu merkez nodal PTCL için antrasiklin içeren rejimleri, sıklıkla 6 kür CHOP, tercih edilmektedir.¹³ Nodal PTCL tedavisinde CHOP protokolüne etoposid eklenmesi (CHOEP; daha yüksek hematolojik toksisitelere yol açabileceği) ile ilgili bir takım soru işaretleri bulunmaktadır.¹⁴ CHOEP ile OS yararı gösterilememişken yüksek tedavi ilişkili toksisitelerin gözlenmesi nedeniyle COVID-19 pandemisi sırasında tercih edilmemesi önerilmektedir.^{4,15}

TY veya KY elde edilen genç ve fit hastalar için OPKHN, konsolidasyon tedavisi olarak düşünülmelidir.¹⁶ Ancak COVID-19 sırasında ilk TY elde edilen hastalarda, hastane kaynaklarına ulaşımına göre, OPKHN'nin ertelenmesi önerilmektedir. Yakın zamanda brentixumab vedotin (BV) CHP'ye (CHOP'dan vinkristin çıkarılması) eklenmesi-

nin CHOP'a üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak çalışmada tedavi edilen hastaların çoğunluğunu anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALCL) oluşturmaktaydı ve ALCL dışı lenfomalarda ki etkinliği ise tartışmalıdır.¹⁷ Ayrıca, BV-CHP ile GCSF desteğine ihtiyaç duyulması nedeniyle daha fazla hastane kaynağına ihtiyaç duyulabileceği de unutulmamalıdır.

COVID-19 pandemisi sırasında; yaşlı, kırılğan ve komorbiditeleri olan hastalar için daha az hematolojik toksisiteye sahip yeni ilaçlar tercih edilmelidir. Histon deasetilaz inhibitörleri, antifolatlar, immunokonjugatlar, PI3-kinaz inhibitörleri ve hipometile edici ilaçlar alternatif seçenekleri oluşturmaktadır.¹⁰ Seçilmiş ve düşük hastalık yükü olan, minimal veya hiç semptomu olmayan ve klinik olarak agresif olmayan seyir gösteren hastaların tedavileri ise yakın takip ve sık görüntüleme yöntemleri (semptom varlığına dayanarak 6-8 hafta) yapılarak ertelenebilir.¹⁰

Pandemi süresince, tam yanıtta takip edilen ve tedavilerinde acil değişiklik yapılması gerekmeyen hastaların randevularının ertelenmesi ve bu hastalarla tele-tıp vizitlerin yapılması önerilmektedir.⁴

SONUÇ

Pandeminin hızlı değişen senaryosu içinde agresif lenfomalı hastalar için uygun takip ve tedaviyi planlamak zor olmaktadır. Ayrıca farklı bölgelerde tıbbi kaynaklara ulaşım da değişiklik gösterdiği için COVID-19 pandemisinde daha az etkilenen merkezlerde tedavinin devamlılığının sağlanması önerilmektedir. Ancak COVID-19'un tıbbi kaynaklar üzerine çoklu etkisi olduğunun farkında olmalıyız; servis yatakları, yoğun bakım kapasitesi, kan ürünü ve sağlık çalışanı gibi. Bu açıdan da tıbbi kaynakların dikkatli kullanımı ile agresif lenfomalı hastalar için en uygun yaklaşımın bireysel olarak belirlenmesi gerekebilecektir.

Aktif COVID-19'u olan hastalarda tedavinin mutlaka ertelenmesi gerekmektedir. Kemoterapiye başlamadan önce bütün hastalara, SARS-CoV-2 için PCR testinin yapılması için net bir öneri olmasa da duruma göre tartışılması uygun olacaktır. İdame anti-bakteriyel ve viral profilaksi ve uygun antiemetik ve ağrı kontrolü idamesi ile hastane ziyaretlerinin azaltılması gerekmektedir. Her merkezin agresif lenfoma tanımlı hastaları için, COVID-19 pandemisi sırasında yürüteceği en uygun takip ve tedavi stratejisini geliştirmeleri önerilmektedir.

Tedavi için kişisel risk değerlendirmesinin yanı sıra dikkatli kararlar, bilgilendirilmiş onam ve multidisipliner yaklaşım pandemi döneminde daha çok önem kazanmıştır ve bu sayede agresif seyirli hasta grubumuzda COVID-19 etkisini azaltmayı hedeflemeliyiz.

KAYNAKLAR

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. R
2. Perini GF, Fisher T, Daiolla RD, Rocha TB, et al. How to manage lymphoid malignancies during novel 2019 coronavirus (CoVid-19) outbreak: a Brazilian task force recommendation. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020. DOI: 10.1016/2020.04.002.
3. Advani R, Bartlett N, Gordon L, et al. COVID-19 and Aggressive Lymphoma: frequently asked questions. *ASH COVID-19 Resources*. March 30, 2020; version 1.0.
4. Ciaccio PD, McCaughan G, Trotman J, et al. Australian and New Zealand consensus statement on the management of lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and myeloma during the COVID-19 pandemic. *Internal Medicine Journal*. 2020;1-13.
5. Yahalom J, Dabaja BS, Ricardi U, et al. ILROG Emergency Guidelines for Radiation Therapy of Hematological Malignancies During the COVID-19 Pandemic. *Blood*. 2020;135(21):1829-32.
6. Chiappella A, Crombie J, Guidetti A, Vitolo U, Armand P, Corradini P. Are we ready to treat diffuse large b-cell and high-grade lymphoma according to major genetic subtypes? *Hemisphere*. 2019;3(5):e284.
7. Hall KH, Panjic EH, Valla K, Flowers CR, Cohen JB. How to decide which DLBCL patients should receive CNS prophylaxis. *Oncology*. 2018;32(6):303-9.
8. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, Hurd D, Johnson J, Martin SE, et al. A cancer and leukemia group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica*. 2012;97(5):758-65.
9. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol*. 2019;185(1):25-41. R
10. Percival MEM, Lynch R, Halpern R, et al. Considerations for managing hematologic malignancy patients during the COVID-19 pandemic: The Seattle Strategy. *JCO Oncol Pract*. 2020. DOI: 10.1200/OP.20.00241.
11. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250-60. R
12. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2815-24.
13. Gleeson M, Peckitt C, To YM, Edwards L, et al. CHOP versus GEMP in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma (CHEMO-T): a phase 2, multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(5):e190-200. R
14. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418-25.
15. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish lymphoma registry. *Blood*. 2014;124:1570-7.R
16. d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):3093-9. R
17. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3. *Lancet*. 2019; 393(10168):229-40.

İndolen Lenfomalar ve COVID-19 Enfeksiyonu

Indolent Lymphomas and COVID-19 Infections

 Deram BÜYÜKTAŞ^a,
 Burhan FERHANOĞLU^b

^aKoç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
İstanbul, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Burhan FERHANOĞLU
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
İstanbul, TÜRKİYE
bferrhan@gmail.com

ÖZET Yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu 2019 kış aylarında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve tüm dünyaya yayılarak pandemiye dönüşmüş bir solunum yolu enfeksiyonudur. İmmüno-supresyon hastalığının ağır seyretmesinde rol alan faktörlerden biridir. Bu grubun içine kemoterapi/immüno-terapi alan hematolojik malignitesi olan hastalar da girmektedir. İndolen lenfomalar hematolojik lenfomalar içinde önemli bir yer tutar. COVID pandemisi esnasında indolen lenfoma tanılı hastaların takibi ve tedavisi ile ilgili henüz kesin uluslararası rehberler olmamakla beraber bazı öneriler mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; enfeksiyonlar; indolen lenfoma

ABSTRACT The novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) is a respiratory tract infection first occurred in Wuhan, China in the winter of 2019 has spread all over the world and turned into a pandemic. Immunosuppression is among the leading factors that act through the severe course of the disease. Patients with hematological malignancies receiving chemotherapy / immunotherapy are also included in this group. Indolent lymphomas have an important place in hematological lymphomas. Although there are no definitive international guidelines regarding the follow-up and treatment of patients diagnosed with indolent lymphoma during COVID pandemics, some recommendations have been set up.

Keywords: COVID-19; infections; indolent lymphomas

Yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ilk olarak 2019 kış aylarında Çin'in Wuhan kentinde tanımlanmış bir solunum yolu sistemi enfeksiyonudur. Başlangıçta bir zoonoz olarak prezente olsa da insanlara yayılarak toplumdan kazanılmış solunum yolu virüsleri (community-acquired respiratory viruses-CARV) özelliği göstermiştir. Klinik prezentasyonu asemptomatik durumdan, gribal enfeksiyon belirtileri ve primer viral pnömونيye kadar uzanmaktadır. Virüsün inkübasyon süresi median olarak 4 gündür.¹

CARV etkenleri özellikle kış aylarında ortaya çıkar ve üst solunum yolu enfeksiyonu, grip benzeri hastalık (influenza like disease) veya alt solunum yolu enfeksiyonuna sebep olabilirler.²

CARV enfeksiyonlarında ciddi immün yetmezlik, lenfopeni, uzamış ve derin nötro-peni ve ileri yaş faktörleri hastalığın ağır seyretmesine sebebiyet verecek başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır.³

CARV ile enfekte olan malignite hastalarında koenfeksiyon, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara eğilim mevcuttur, bu da mortalite ile ilişkilidir.⁴

Lenfomalar kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır. 2020 yılı için yaklaşık 77.240 yeni non Hodgkin lenfoma (NHL) vakasının olacağı tahmin edilmektedir. 5 yıllık survi %72,7'dir.⁵ NHL'nin %85'ini B hücre kökenliler oluşturmaktadır. NHL içinde indolen len-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Büyüktaş D, Ferhanoglu B. İndolen lenfomalar ve COVID-19 enfeksiyonu. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.5-7.

foma alt başlığıyla gruplanan lenfomalar yavaş seyirlidir ve tedavilerde her zaman kür hedeflenmez.

Lenfoma gibi immün sistemi etkileyen hastalıkların kan sayımları ve biyokimyasal parametreleri etkileyerek (örneğin KLL’de mevcut olan lenfositöz nedeniyle viral enfeksiyonda olabilecek lenfopeninin görülmemesi) olabilecek COVID-19 enfeksiyonunu maskeleyebilmesi nedeniyle hekim uyanık olmalı ve şüphe durumunda gerekirse radyolojik tetkiklere başvurulmalıdır. Ayrıca lenfomalı hastalarda inkübasyon döneminin diğer popülasyona göre uzun olabildiği unutulmamalıdır.⁶ Bunun dışında indolen lenfomalı hastalarda COVID enfeksiyonunun daha ağır seyrettiğine dair veri bulunmamaktadır.

GENEL ÖNERİLER

CARV etkenlerinin sebebiyet verebileceği fatal durumlar nedeniyle tüm kanser hastalarında en önemli nokta enfeksiyon kontrolüdür. Bu nedenle yetkili merkezi makamların rehberleri doğrultusunda hareket edilmelidir. Erken önlem almak en efektif çözümdür. El hijyeni, maske kullanımı ve izolasyon en etkili önlemler arasındadır. Sosyal mesafe kuralına uyulmalıdır. Vitamin ve bitkisel ilaçların kullanılmasının olumlu etkisi gösterilmemiştir. Ağrı kesici ve nonsteroid antiinflatuar ilaçların CARV enfeksiyon süresini ve ağırlığını minimal de olsa etkilediği gösterilmiştir. Sistemik steroid tedavisinin olumlu etkisi gösterilmemiştir ve viral atılım süresini uzattığı bilinmektedir.²

Tedavilerle kullanılan profilaktik antibiyotiklere devam edilmesinin ve granülosit koloni uyarıcı faktör (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) kullanımının immünsupresyon süresinin kısaltılması ve bakteriyel superenfeksiyonların önlenmesinde etkili olduğu görüşü bildirilmiştir.⁷ Kemoterapiler sonucu meydana gelebilecek lenfopeni, uzamış ve derin nötropeni ve ileri yaşın CARV enfeksiyonlarında hastalığın ağır seyretmesine sebebiyet verecek başlıca risk faktörleri arasında yer almakta olduğunu tekrar hatırlamak gereklidir.³ Lenfoma tedavisi alan hastaların tedavi bitiminden sonraki 3-6 aylık dönemde bağışıklık sisteminin baskılı olduğu da unutulmamalıdır.

İmmünglobulin G düzeyi < 4 g/l olan hastalarda intravenöz immünglobulin (IVIG) replasmanı endikasyonu gözden geçirilmelidir. Bu ürünler içinde COVID spesifik antikor olmasa da defektli olan immün yanıtın düzenlenmesi ve gelişebilecek diğer bakteriyel enfeksiyon gibi durumlar için koruyucu etkisi görülebilir.⁸

Ayrıca lenfoma hastalarında influenza ve pnömokok aşlarının uygulanması önerilmektedir.⁹

SpESİFİK ÖNERİLER

Amerikan Hematoloji Derneği (ASH)’nin önerilerinde COVID salgın döneminde yeni tanı almış indolen lenfoma vakalarında eğer hasta semptomatik ise ve kuvvetli endikasyon mevcutsa tedaviye başlanması; asemptomatik hastaların ise izlenmesi önerilmiştir. Eğer hasta asemptomatikse ve örneğin GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) kriterlerini dolduruyorsa mümkünse tedavinin ertelenmesi, yakın takip ve bir müddet sonra görüntüleme tekrarı önerilir.

Tedavi endikasyonu olan hastalarda mümkünse rituksimab monoterapi, eğer değilse kombine terapi olarak bendamustin bazlı rejimlerden ziyade R-CVP [rituksimab siklofosamid vinkristin prednizolon] veya R-CHOP [rituksimab-siklofosamid, doksorubisin (hidroksidaunomisin), vinkristin (onkovin), prednizolon (steroid)] tedavilerinin tercih edilmesi önerilir.

R-CHOP alan hastalarda G-CSF uygulaması önerilir.

Subkutan rituksimab uygulanması imkanı mevcutsa hastanın klinikte geçireceği zamanı kısaltması açısından daha uygun bir tedavi seçeneği olur.

Ritüksimab bazlı kombine tedavisi sürmekte olan hastalarda siklus sayısının azaltılması veya daha az immünsupresyon yapacak tedavi rejimine geçilmesi değerlendirilebilir.

Foliküler lenfomada kemoterapi sonrası rituksimab idame tedavisi uygulanmamalıdır.

ASH’nin önerilerinde bazı intravenöz tedavilerin oral tedaviler (örneğin ibrutinib vb.) ile değiştirilebileceği belirtilmekle beraber ibrutinib bir Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörü olarak Swiss (Bruton) tipi agamaglobulinemi yaptığından ve en belirgin immünsupresyon ilk 6 ayda görüldüğünden, ASH kılavuzunun aksine biz ibrutinib kullanımını önermemekteyiz. Ayrıca her ülkede mevzuat farklı olduğundan hekim çalıştığı ülkedeki mevcut sisteminin geri ödeme koşullarını da gözönünde bulundurmalıdır.

Watch and wait (tedavisiz izlem de) stratejisi ile takip edilen hastaların kontrolleri mümkünse ertelenebilir veya internet üzerinden görüntülü teletıp yöntemleri ile kontrol yapılabilir.

Refrakter veya nüks lenfoma olgularında tedavi başlama kararı semptomlarını gözönüne alarak değerlendirilmelidir. Mümkünse tedavi ertelenmelidir. Tedavi verilecekse hastaneye gelişimi minimumda tutacak bir rejim seçilmelidir. Ritüksimab ve ibrutinib, lenalidomid gibi oral ajanlar tedavi olarak seçilebilir.¹⁰

Erken (<2 yıl) nüksettiği için kemoimmünoterapi sonrası kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi planlanan hastalarda konsolidasyonun ertelenmesi uygun olacaktır.

Özet olarak;

- Kemoterapi başlama eşiği yükseltilmeli, asemptomatik hasta izlenerek takip edilmelidir.
- Asemptomatik nükslerde tedavi ertelenmesi düşünülmelidir.




- Mutlak tedavi gereken hastalarda R-Bendamustin yerine mümkünse tek ajan rituksimab, R-CVP veya R-CHOP tedavilerinin G-CSF desteği ile verilmesi düşünülmelidir.
- İmmünokemoterapi sonrası idame rituksimab uygulanmamalıdır.
- Konsolidasyon amaçlı olog kök hücre nakli (OKIT) ertelenmelidir.
- Hastanın hastaneye gelişini önlemek için online görüşme imkanları sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28.
2. Von Lilienfeld-Toal M, Berger A, Christopeit M, Hentrich M, Heussel Cp, et al. Community acquired respiratory virus infections in cancer patients-Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working party of the German Society for haematology and Medical Oncology. *Eur J Cancer.* 2016;67:200-12.
3. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boedkh M, Einsele H, Ljungman p. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2013;56:258-66.
4. Hermann B, Lehnert N, Brodhun M, Boden K, Hochhaus A, Kochanek M, et al. Influenza virus infections in patients with malignancies characteristics and outcome of the season 2014/15. A survey conducted by the Infectious Diseases Working party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(3):565-73.
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Statistics Database <http://seer.cancer.gov/>
6. Jin XH, Zheng KI, pan KH, Xie Yp, Zheng MH. COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Haematol.* 2020;7(4): 351-2.
7. EHASWG. Frequently asked questions regarding SARS-CoV2 in cancer patients: Recommendations for clinicians caring for patients with malignant diseases.
8. European Medicine Agency. Guideline on core SmpC for human normal immunoglobulin for intravenous administration. 2018.
9. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, Di Blasi R, Einarsdottir S, Gallo G, et al; European Conference on Infections in Leukaemia group. *Lancet Infect Dis.* 2019 ;19(6):188-99.
10. American Society of Hematology. Drs. Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter. COVID-19 and Indolent Lymphomas:Frequently Asked Questions. (Version 2.0; last updated April 13,2020).

COVID-19 Pandemisi Döneminde Hodgkin Lenfoma Yönetimi

Management of the Patients with Hodgkin Lymphoma During the COVID-19 Pandemic

-  Tahmaz HAZIYEV^a,
 Olgu Erkin ÇINAR^a,
 Hakan GÖKER^a

^aHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Olgu Erkin ÇINAR
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE
erkin_cinar@hotmail.com

ÖZET Yeni tip koronavirüs, SARS-CoV-2, solunum yolu hastalığının ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde saptandığı tarihten beri, yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) dünya genelinde sağlık hizmetleri dahil, günlük hayatın neredeyse tüm alanlarını etkilemiştir. Böyle bir dönem, hastalarımızı ve sağlık çalışanlarımızı korumak için hangi önlemlerin uygulanabileceğini bilmemiz önemlidir. Hastalık ile alakalı bir çok bilinmezle uğraşmakta, hastalığı daha iyi anlamaya çalışmaktayken, sağlık çalışanları olarak hizmet sunumumuzda gerekli düzenlemeleri yapmamız hem hasta hem sağlık çalışanlarının sağlığı açısından kritik önem arz etmektedir. Özellikle kanser hastaları gibi enfeksiyona oldukça duyarlı hastaların mümkün olan en iyi tedaviyi alması yanında, COVID-19 ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak adına bulaşı engelleyecek en uygun stratejilerin de belirlenmesi gerekmektedir. Pandemi yönetim stratejisi kapsamında; hasta takibini yapan doktor ve hemşire sayısında yoğunluğa bağlı rölatif azalma, personellerin hasta olması, kan ürünleri temininde aksaklıklar gibi zorluklarla karşı karşıyayız. Bu durum belki de en çok hematoloji ünitelerini ve dolayısıyla sağlık hizmeti alması gereken hematoloji hastalarını olumsuz etkilemektedir. Bu sebeplerle hastaların tedavisi ve yönetiminde birtakım değişikliklere gidilmesi zorunluluğu ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin hastalığı; COVID-19; pandemik

ABSTRACT Since the novel coronavirus, SARS-CoV-2, respiratory tract disease was first detected in Wuhan, China in December 2019, novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) has impacted almost all aspects of our daily lives worldwide, including healthcare. In such a period, it is important to understand what measures can be taken to protect our patients and healthcare professionals. While dealing with many unknowns related to the disease, and trying to understand the disease, making necessary arrangements in healthcare services is critical for both patients and healthcare workers. It is necessary to identify the most appropriate strategies to prevent transmission of the infection in order to reduce COVID-19 related morbidity and mortality, as well as to give the best possible care for the patients who are particularly susceptible to infection, such as cancer patients. Due to the pandemic management strategy; we are faced with difficulties, somewhat a decrease in the number of doctors and nurses who are following the patients, illness of the personnel, and disruptions in the supply of the blood products. This affects hematology units as well as hematology patients who need to receive health care. So there is a necessity to make some changes in the treatment and management of patients.

Keywords: Hodgkin disease; COVID-19; pandemics

Yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2), 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinde bulunan Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19)" olarak adlandırılan bu enfeksiyon etkeni 2003 yılında şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) salgınından sorumlu olan koronavirüs (SARS-CoV-1) ile filogenetik benzerliği olan zarflı bir RNA beta-koronavirüstür.¹ Bu sebeple SARS-CoV-2 olarak adlandırılmaktadır. Virüs'ün bulaştırıcılık potansiyeli çok yüksek ve tahmin edilemez olarak değerlendirilmektedir. Hastalık tüm dünya genelinde etkili olmaya devam etmektedir. Bu sebeple de COVID-19, 30 Ocak 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir² 8 Mayıs 2020 itibarıyla COVID-19 tanısı almış dünya genelinde

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Haziyev T, Çınar OE, Göker H. COVID-19 pandemisi döneminde Hodgkin lenfoma yönetimi. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.8-11.

4 milyona yakın vaka, 250 binden fazla ölüm bildirilmiştir.³ Şu ana kadar elimizdeki verilerle COVID-19 vakalarının %80'inin hafif, %20'sinin ciddi seyrettiği ve bu vakaların da %5'inin yoğun bakım ihtiyacı olduğu, yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların da %2-3'ünün hayatını kaybettiği bilinmektedir.⁴ COVID-19 hastalığının mortalitesi yaşlı ve ciddi komorbiditeleri olan hastalarda %15'e kadar çıkabilmektedir.^{5,6} Hastalığın ağır formu, her yaşta sağlıklı kişilerde görülebilmekle birlikte, özellikle ileri yaş ve altta yatan komorbid hastalıkları olanlarda daha yüksek oranda görülmektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, kanser hastalığı gibi altta yatan hastalıkların varlığı ciddi risk faktörleri olarak görülmektedir.⁷ Çin kaynaklı bir veride SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren kanser hastalarında, kanser olmayanlara oranla ciddi olay (yoğun bakım gereksinimi, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm) insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Bir diğer çalışmada kanser hastalarının, kanser olmayan hastalara oranla SARS-CoV-2 ile enfekte olma olasılığının iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹¹ Bu çalışma ile kanser hastalarının tekrarlayan hastane başvuruları ve yatışlarının, uygulanan immunsupresif tedavilerle birlikte SARS-CoV-2 enfeksiyonu için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden yayımlanan başka bir veride 50 yaş altı kanser hastalarında, kanser olmayanlarla kıyasla anlamlı olarak daha yüksek ölüm oranları bildirilmiştir. Fakat aynı veride ileri yaştaki kanserli hastalarda, kanser olmayanlara göre ölüm oranlarında artış gösterilememiştir.¹² COVID-19 enfeksiyonu geçiren 218 kanser hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, vakaların %25'inin hematolojik, geri kalanının solid malignansı olduğu görülmüş. Özellikle hematolojik maligniteler, artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (%37 ölüm oranı ile).¹³

COVID-19 enfeksiyonu geçiren kanser hastalarında enfeksiyona yakalanma riski ve ölüm oranları ile ilişkili veriler değişkenlik göstermekle birlikte, genel olarak bu hastalar daha yüksek risk altında kabul edilmektedir.

Hodgkin lenfoma hastaları da hastalık veya uygulanan tedavilerle ilişkili olabilecek ciddi humoral ve hücrel immün yetmezlik nedeniyle COVID-19 salgını döneminde yüksek riskli kabul edilmektedir.

Bu yazımızda, COVID-19 pandemisi döneminde Hodgkin lenfoma hastalarının yönetimi ile ilgili önerileri özetleyeceğiz.

Henüz dünya genelinde COVID-19 tedavisi için etkinliği kontrollü çalışmalarla onaylanmış tedavi seçeneği ve kullanılabilir bir aşı bulunmamaktadır. DSÖ tarafından

önerilen tek önleme stratejisi; hijyen prosedürlerine, enfekte olmuş kişilerin izolasyonuna ve sosyal mesafeye bağlı kalarak etken maruz kalmaktan kaçınmaktır. Bu nedenle, özellikle kanser hastaları gibi yüksek riskli hastaların enfeksiyondan olabildiğince uzak tutulmaları adına yapılabilecek en önemli adım, acil durumu olmayan hastaların hastane başvurularını azaltmak gibi gözükmetedir. Fakat en önemli konulardan biri, Hodgkin lenfoma gibi agresif seyirli hastalıklarda tedavi seçeneklerinin hafifletilmesinden doğacak risk ile COVID-19 hastalığından gelebilecek zararın dengelenmesi, sağlık bakımının verilmesi sırasında sosyal mesafenin olumsuz etkilerini en aza indirmenin yollarının bulunması ve sınırlı sağlık kaynaklarının uygun ve adil bir şekilde tahsis edilmesi yer almaktadır.

Hodgkin lenfoma hastalarının tedavi kararında en önemli yönlendiriciler, hastalık evresi ve yüksek risk oluşturabilecek kötü prognostik faktörlerin olup olmamasıdır. Bu doğrultuda genel itibarıyla Hodgkin lenfomanın başlangıç yönetiminde değişiklik önerilmemekle birlikte, hastalık evresi ve kötü prognostik belirteçlerin varlığına göre önerilebilecek hususlar aşağıda özetlenecektir.

Klasik Hodgkin lenfoma hastaları için hastalık evresi ve risk durumuna göre tedavi önerileri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Erken evre, iyi riskli hastalık varlığında önerilen standart yaklaşım 2 kür ABVD ve tutulu alana 20 Gy radyoterapidir (TART).¹⁴ Fakat özellikle RT seansları için artmış hastane başvuruları gerekeceğinden, RT yerine 4 kür ABVD uygulanması da daha tercih edilebilir yaklaşım olacaktır. 2 kür ABVD sonrası ara PET değerlendirmesinin negatif olması durumunda son 2 kür tedavinin bleomisin olmadan verilmesi düşünülebilir.¹⁵

Erken evre kötü riskli hastalıkta standart yaklaşım 4 kür ABVD'ye ilave 30 Gy TART uygulamasıdır. 2 kür ABVD sonrası ara PET değerlendirme ile PET negatifliği gösterilmesi durumunda bleomisin tedavisinin kesilerek AVD kemoterapisinin 4 kür daha verilmesi de tercih edilir olabilir.¹⁴ Ara PET değerlendirme sonucu negatif olmayan (Deauville skoru 4-5) hastalarda tedavi eskalasyonu yapılması konusunda erken davranmamakta fayda vardır. Deauville skoru 4 olan hastalarda, tedavinin toplam 4-6 kür ABVD ile tamamlanması ve sonrasında yeniden evreleme sonucuna göre devam edilmesi faydalı olabilir.¹⁶ Deauville skoru 5 olan hastalarda ise tedavi eskalasyonu veya refrakter hastalık algoritmalarından geri durulmamalıdır.¹⁴ Daha intensif tedavi (BEACOPP rejimi) için hastane yatışı gerekeceğinden, pandemi döneminde hastane yatışlarını azal-

tacak seçenekler daha akılcı olacaktır. Ara PET çekilemiyorsa toplamda 4-6 kür ABVD protokolü uygulanması önerilebilir.

Pandemi döneminde özellikle tedavide sıkça kullanılan ajanlardan bleomisin ile görülebilecek pnömonit tablosunun sorun teşkil edebileceği düşünülerek hastaların tedavisinde ara PET değerlendirme yapılması, negatiflik gösterilmesi durumunda tedavinin geri kalan kürlerinin bleomisin olmadan verilmesi de önerilebilir.¹⁵

Özellikle erken evre yüksek riskli ve ileri evre hastalığı olanlarda hastane yatışı azaltmak için daha intensif kemoterapi protokollerinden (BEACOPP gibi) olabildiğince kaçınılmalı, tedavi rejimleri ayaktan devam edebilecek şekilde planlanmalıdır.⁷

Tedavi ile birlikte görülebilecek sorunlardan biri de kemoterapi ilişkili nötropeni ve doğurabileceği artmış enfeksiyon riskidir. Bundan dolayı hastalarda tedavi arası dönemlerde büyüme faktörü (G-CSF) ve nötropenik hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı, tedavi ilişkili toksisite ve hastane başvuru sayısını düşürecektir.¹⁵ Her ne kadar hastalarda nötropeni süresini azaltmak, aynı zamanda kan tahlili için hastane başvurusunu ertelemek adına primer büyüme faktörü (G-CSF) profilaksisi önerilse de, G-CSF kullanımı ile birlikte olası hiperinflamasyon yönünde hipotetik risk bulunduğundan, tanı COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda bu ilaçların kullanılması gerekecek durumlarda dikkatli olunmalıdır.¹⁷

İleri evre hastalıkta ara (interim) PET değerlendirmesinin negatif olduğu durumlarda bleomisin çıkarılarak toplamda 6 kür (2 ABVD + 4 AVD) kemoterapi uygulanması standart tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir (RATHL çalışması).¹⁸ Ara PET sonucunun pozitif saptanması durumunda tedavi eskalasyonu açısından da bu dönemde konservatif yaklaşmakta fayda olabilir.¹⁵ Bu tedavi yaklaşımına alternatif olarak ileri evre hastalarda bleomisin yerine brentuximab vedotinin (A) yer aldığı, bu sayede daha rahat büyüme faktörü kullanımı ile nötropeni sürelerinin azaltıldığı, aynı zamanda bleomisin ilişkili pnömonit riskinin ekarte edilebileceği A+AVD rejimi de kullanılabilir (Echelon-1 çalışması).¹⁹

Nodüler lenfosit predominant tip Hodgkin lenfoma tedavisinde erken evre hastalıkta “bekle ve gör” yaklaşımı, RT uygulanması, tek ajan rituximab verilmesi gibi seçenekler düşünülebilir. İleri evre olgularda ise R-CHOP veya R-CVP rejimleri kullanılabilir. Özellikle ikinci seçenek daha az toksik olması, nötropeni riskinin daha düşük olması nedeniyle ön planda düşünülebilir.¹⁶

Relaps refrakter hastalık durumunda olabildiğince yatış gerektirmeyen tedavi rejimlerinin seçilmesi önerilmektedir.¹⁵ Bu öneri özellikle geç relaps olan hastalarda düşünülmeli ve bu amaçla ayaktan alınabilecek gemsitabin içeren tedavi rejimleri (Gem-OX veya GDP) önerilmektedir. Bu hasta grubunda erken relapslarda ICE veya DHAP gibi kurtarma tedavileri ile olog kök hücre nakline (OKHN) gidilmesi standart yaklaşım olarak önerilmektedir. Fakat pandemi sürecinde hasta bazlı karar verilerek, bu yaklaşımın dirençli ya da nüks hastalık olmayan vakalarda ertelenmesi düşünülebilir. Bu hastalarda brentuximab vedotin veya PD1-antikorlu olan, immunoterapi ajanı nivolumab tedavisinin ayaktan uygulanması (4 veya 6 haftada bir) da bir diğer seçenekler olarak önerilmektedir. Nivolumab ile birlikte immün aracı pnömonit gibi ağır akciğer toksisitesi gelişmiş vakalar bildirildiğinden, COVID-19 şüphesi veya kesinleşmiş tanısı olduğu zaman tedaviye ara verilmesi uygun olabilir.

Bu süreçte yaşlı Hodgkin lenfoma hastalarının yönetimi bir diğer önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hem yaş hem hastalık kaynaklı COVID-19'a yakalanma ve hastalığı ağır geçirme riskinin yüksek olması nedeniyle bu hasta grubunda da özellikle hastane başvurularını azaltacak yaklaşımlar tercih edilmelidir. Bu amaçla hastalarda ayaktan, doz azaltılmış kemoterapi rejimleri (AVD, CHOP) veya RT düşünülebilir.^{15,16} “Bekle ve gör” stratejisi de yaşlı hastalarda önerilen bir diğer yöntem olabilir. Aynı zamanda büyüme faktörlerinin primer profilaksi amacıyla kürler arasında kullanımı ve profilaktik antibiyotikler hastane başvurularını azaltmak adına önemli yaklaşımlar olarak önerilmektedir.

Primer refrakter Hodgkin hastalığında, ilk indüksiyon tedavisi sonrası 12 ay içinde nüks olan ve ekstranodal hastalık nüksü ile gelen hastalarda olog kök hücre nakli (OKHN) sonrası idame brentuximab vedotin tedavisi önerilmektedir.²⁰ OKHN sonrası idame brentuximab tedavisi başlanmış veya tedavi başlanması planlanan hastalarda pandemi döneminde hastane başvurularını azaltmak için bu yaklaşımın ertelenmesi önerilebilir.

Tam remisyonunda olan veya tedavide acil değişiklik yapılması gerekmeyecek hastaların poliklinik randevuları ertelenmeli, bu hastalar ile telefon veya video konferans görüşmesi yapılması, yakın tarihli randevusunun ertelenmesi önerilebilir.

Bulaşı engellemek amacıyla hastalara, hastane dışında uymaları gereken önlemler anlatılmalıdır. Bu ön-

lemeler; temas önlemleri, sosyal mesafe ve el hijyeni kuralları ile birlikte sağlıklı beslenme ve sigara bırakma ile ilgili olmalıdır.

Hastaların yıllık influenza ve diğer gerekli aşıları kesinlikle yapılmalıdır.

Genel olarak, COVID-19 salgın döneminde Hodgkin lenfoma hastalarının tedavisi olağan şartlara göre daha zorlayıcı olacaktır. Bu hastaların izleminde belirli bir ortak yaklaşım önerilmekle birlikte hastalık ve hasta özelliklerine göre bazı kararların takip eden hekimin inisiyatifine

bireysel hasta özelliklerine uygun olarak alınması daha doğru olacaktır. Hodgkin hastalığının agresif doğası, aynı zamanda kür elde edilebilir olması gerçeği akılda tutularak bu hastaların yönetiminde alınacak kararlar, hastaların en etkin tedavi alma fırsatını kaçırmalarına yol açmamalıdır. Çünkü aktif hastalık, hastalık nüksü veya ilerlemesi bu hastalarda ölüm riskini de beraberinde getireceği için, SARS-CoV-2 enfeksiyon kontrol önlemlerine dikkat ederek (el hijyeni ve sosyal mesafe kurallarına dikkat ederek, cerrahi maske ve mümkün olduğunda N95 maske takarak) hastaların bireyselleştirilmiş tedavileri devam edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Tang, X., et al., On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*. 2020.
2. Cucinotta, D. and M. Vanelli, WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*. 2020. 91(1):157-160.
3. Organization, W.H., Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>). Copyright© 2020 Massachusetts Medical Society. 2020.
4. Wu, Z. and J.M. McGoogan, Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020. 323(13):1239-42.
5. Yang, X., et al., Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
6. Liu, K, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese medical journal*. 2020.
7. Covid, C., et al., Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019-United States, February 12-March 28, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. 69(13): 382.
8. Zhou, F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 2020.
9. Rate, CF. Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy Onder G, Rezza G, Brusaferro S. *JAMA*. Published online March. 2020. 23.
10. Liang, W, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020. 21(3): 335-7.
11. Yu, J, et al. SARS-CoV-2 transmission in cancer patients of a tertiary hospital in Wuhan. *medRxiv*. 2020.
12. Miyashita, H, et al. Do Patients with Cancer Have a Poorer Prognosis of COVID-19? An Experience in New York City. *Annals of Oncology*. 2020.
13. Mehta, V, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discovery*. 2020.
14. Hoppe, R.T, et al. Hodgkin lymphoma version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017. 15(5):608-8.
15. Hematology, A.S.o, COVID-19 and Hodgkin Lymphoma:Frequently Asked Questions. 2020.
16. Lymphoma-action, Lymphoma treatment and COVID-19 for healthcare professionals. 2020.
17. Percival, M-E.M, et al. Considerations for Managing Patients With Hematologic Malignancy During the COVID-19 Pandemic: The Seattle Strategy. *JCO Oncology Practice*. 2020: OP. 20.00241.
18. Barrington, S.F, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016. 127(12): 1531-8.
19. Connors, JM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, dacarbazine (A+AVD) as frontline therapy demonstrates superior modified progression-free survival versus ABVD in patients with previously untreated stage III or IV Hodgkin lymphoma (HL): the phase 3 Echelon-1 study. *Blood*. 2017. 130(Supplement 1): 6-6.
20. Moskowitz, CH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015. 385(9980): 1853-62.

COVID-19 Pandemisi Sırasında Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarının Yönetimi

Management of Chronic Lymphocytic Leukemia Patients in the COVID-19 Pandemic

 Güldane CENGİZ SEVAL^a,
 Osman İLHAN^a

^aAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Güldane CENGİZ SEVAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE
guldanecegiz@gmail.com

ÖZET Kanser hastalarının SARS-CoV-2'ye (yeni koronavirus) maruz kalmaları halinde gelişecek olan enfeksiyonun ağır geçmesi için yüksek riskli oldukları ve bu süreçte yoğun bakım ihtiyaçlarının olacağı öngörülmektedir. Bu derlemede kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı ile takip edilen hastalar için yeni koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi sırasında alınması gereken tedbirler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; lösemi, lenfositik, kronik, B-hücreli

ABSTRACT Hematologic cancer patients require special attention, as decision regarding therapy during novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic and needs specialized consideration. It's important to note that, the quality of care for these patients also affected and strategies are required to deliver the best care during this pandemic. Herein, we reviewed some recommendations to help with the management of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), as well as the evidence when available.

Keywords: COVID-19; leukemia, lymphocytic, chronic, B-cell

Yeni koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) dünya genelinde 6,05 milyon kişi enfekte olmuş ve 369 bin kişi ölmüştür. Dünya sağlık örgütü tarafından COVID-19'u pandemi olarak ilan etmiş ve tüm dünyada buna bağlı önlemler alınarak uygulanmaya başlanmıştır. Kanser hastalarının Sars-Cov-2'ye (yeni koronavirus) maruz kalmaları halinde gelişecek olan enfeksiyonun ağır geçmesi için yüksek riskli oldukları ve bu süreçte yoğun bakım ihtiyaçlarının olacağı öngörüldüğü için pandemi başlangıcında bu hastalar için yapılması gerekenler çeşitli dernekler tarafından yayınlanmıştır.

Genellikle KLL tanılı hastalar, altta yatan immün yetmezliğe ve enfeksiyonlara karşı oluşan yetersiz immün yanıtı bağlı olarak özellikle bakteriyel ve herpes virüs ailesi (HSV, VZV, CMV, EBV) kaynaklı enfeksiyonlar açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir. Ancak KLL tanılı hastalarda diğer maligniteli hastalara göre daha ağır COVID-19 görüldüğüne dair henüz bir veri paylaşılmamıştır. KLL tanılı birçok hasta, hastalığın erken döneminde bile immün sistemi baskılanmış ve yaş, komorbiditeler gibi ek risk faktörlerine sahiptir. Bu nedenle, KLL tanısı ile takip edilen hastaların COVID-19'a bağlı ağır hastalık ve mortalite açısından yüksek riskli grubu oluşturacağı düşünülmektedir. Bu derlemede kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı ile takip edilen hastalar için COVID-19 pandemisi sırasında alınması gereken tedbirler özetlenmiştir.

KLL tanısı alan hastaların genellikle acil tedavi ihtiyacı bulunmamaktadır. Uluslararası KLL Çalışma Grubu (IWCLL) tarafından tedavi endikasyonları belirlenmiş olup; belirgin hastalık ilişkili semptomlar (halsizlik ve gece terlemesi gibi B semptomlarının

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Cengiz Seval G, İlhan O. COVID-19 pandemisi sırasında kronik lenfositik lösemi hastalarının yönetimi. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.12-5.

varlığı), organ yetmezliği belirtilerinin olması, progresif kitlesel hastalık varlığı, progresif anemi ve progresif trombositopeni varlığı gibi. Hemoglobün <10 gr/dL ve trombositin <100 bin sınır değerleri olup tedavi için endikasyon oluşturmaktadır. Diğer tedavi endikasyonları ise; lenfosit çift katlanma süresinin <6 ay, masif/progresif splenomegali ve steroid yanıtızsız otoimmün komplikasyonlardır.¹ IWCLL tedavi başlama kriterlerini karşılamayan hastalar bekle ve izle stratejisi ile takip edilmelidir. COVID-19 pandemisi sırasında, klinik semptomlarında belirgin değişiklik olmayan hastaların klinik ziyaret sıklığı azaltılmalıdır. IWCLL tedavi endikasyonları olan hastalar için ise tedavi kararı semptom artışı ve komorbiditeler, moleküler ve sitogenetik anormalliklerin birlikteliği gibi bireysel faktörlere göre alınmalıdır.² Hastaların semptomu yoksa, pandemi süresince lenfosit çift katlanma süresi veya splenomegali nedeniyle tedavi başlanması önerilmemektedir. Eğer mümkün olursa, yeni tedavi başlanması klinik ziyaret sıklığını ve hastaneye yatışı önlemek amacıyla, yüksek riskli COVID-19 süresince ertelenmelidir.⁶ Tedavi başlanması düşünülen her hastanın, semptomları olmasa bile, test ulaşılabilirliği mevcutsa SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından nazal ve boğaz sürüntüleri alınarak PCR ile değerlendirilmesi önerilmektedir.⁴

Fludarabin-tabanlı rejimler (FCR), KLL tanılı fit hastalar için hala standart kemoterapi protokolünü oluşturmaktadır.⁵ Ancak FCR tedavisi sırasında, evre 3/4 sitopeni ve febril nötropeni (FEN) içeren belirgin immünsüpresyon gelişebilmektedir

B FCR kemoterapi protokolü myelosüpresyon ve hastaneye sık gelişe neden olabileceği için COVID-19 pandemisi süresince tercih edilmeyebilir. Daha çok ayakta takip edilebilecek ve daha az poliklinik kontrolü ve kan tetkiki gerektirecek protokoller tercih edilmelidir.² Rituksimab, obinutuzumab gibi monoklonal antikorlardan da B-hücre baskılanması ile virüse karşı oluşacak humoral immüniteyi azaltacağı için kaçınılması gerekebilir.⁴ Yakın zamanda yayınlanan lenfoid malignitelerin yönetimi ile ilgili Brezilya bildirgesinde; CLL10 çalışmasının sonuçlarına göre FCR yerine daha az yoğun olan rituksimab-bendamustin (BR) kombinasyonunun da pandemi süresince tercih edilebileceği belirtilmiştir.³ Ancak MD Anderson Kanseri Merkezi (MDAKM) ve Seattle önerilerinde; bendamustinin yaratacağı ciddi myelosüpresyon nedeniyle COVID-19 pandemisi süresince BR'den kaçınılması önerilmektedir.^{2,7} Eğer FCR tedavisine pandemi öncesinde başlandıysa, 3-4 kürün sonunda yanıt kontrolü ve minimal kalıntı hastalık (MKH) negatifliği sağlandıysa FCR tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.³ Tabiki unutulmaması gereken; pandemi süresince seçilecek tedavinin risk ve ya-

rarları hasta ile konuşularak, tedavi protokolünün belirlenmesidir.

Eğer ulaşılabilirse oral kullanılacak ilaçlar (ibrutinib, acalabrutinib, venetoklaks gibi) yeni tanı veya nüks/refrakter hastaların tedavilerinde tercih edilmelidir. İbrutinibin ilk basamak tedavisi olarak FCR ve BR'ye üstünlüğü faz III çalışmalarla da kanıtlanmıştır.^{8,9} Ancak bcl-2 inhibitörü olan venetoklaks ile çok fazla klinik ziyaret ve kan tetkiki gerekeceği için Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) tarafından, daha uygun alternatif bir tedavi seçeneği olduğu sürece, kullanımından kaçınılması önerilmektedir.⁴ Venetoklaks, eğer nüks grubunda kullanılacaksa, hastane ziyaretlerini azaltmak için ilk 2-3 ay monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir.¹⁰ Kullanılacak tedavi birçok hasta ve hastalık kaynaklı nedene bağlı olmaktadır. İbrutinib ve acalabrutinib tedavi başlangıcında, genellikle daha az klinik ziyaret ve kan tetkiki gerektirmektedir. Ancak ibrutinib ve acalabrutinib atriyal fibrilasyon ve kanama riskini artırabilir. Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (BTKi) ilişkili kanama, ciddi akciğer inflamasyonu ve özellikle ağır COVID-19 olgularında sıklıkla gelişen trombositopeni ile ayırıcı tanı gerektirmektedir.² Eğer hastalar halen oral hedeflenmiş tedaviler altında komplikasyonsuz takip ediliyorlarsa, COVID-19 pandemisi süresince aynı tedavi ile devam edilmesi önerilmektedir (2 Eğer venetoklaks kullanıyorsa nötropeni gelişmemesi için GCSF desteği ile nötrofil sayısı artırılmalıdır. BTK inhibisyonu ile kalıtsal immün yanıt hem de T ve B hücre fonksiyonları baskılanmasına (bu da SARS-CoV-2'ye karşı oluşacak hücrel ve humoral yanıtı baskılayacaktır) rağmen BTKi ile enfeksiyon kaynaklı sitokin salınımının ve artmış inflamatuvar yanıtın inhibisyonu gösterilmiştir.¹² Sonuç olarak, ibrutinib ve acalabrutinibin COVID-19 ilişkili sitokin salınımı sendromu tedavisinde etkinliğini araştıran klinik çalışmalar planlanmaktadır.

KLL hastalarının çoğunluğunu oluşturan yaşlı hastalar, COVID-19 açısından yüksek risklidirler. Kırılgan KLL hastaları için önerilen standart kemoimmunoterapi anti-CD20 monoklonal antikor ve rituksimab içermektedir. Rituksimab ve obinutuzumabı karşılaştıran faz III çalışmada tedavi-naif hastalarda obinutuzumab ile daha uzun PFS ve OS elde edilmiştir.¹³

Ancak hastane ziyaret sayısı ve süresinde özellikle ilk kürde obinutuzumab ile artma olacağı için rituksimab-klorambusil veya klorambusil monoterapisi, daha etkin bir tedavi başlanana kadar tercih edilebilir. Özellikle klorambusil monoterapisi, 2-3 ay semptomları kontrol etmek için kullanılabilir ve daha sonra anti-CD20 monoklonal antikor tedaviye eklenebilir.³ Özellikle hastalığı sta-

bil seyreden grupta, tele-tıp vizitleri kullanılarak hastalar hastaneye gelmeden oral hedeflenmiş tedavilerle takip edilebilir. Klinik olarak gerekmedikçe infüzyonel tedavilere COVID-19 pandemisi süresince ara verilmesi önerilmektedir⁷

SARS-CoV-2 ile enfekte olmamış KLL hastalarında; sadece hipogamaglobulinemi ve aktif veya tekrarlayan ciddi enfeksiyon öyküsü olan hastalarda intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisine devam edilmesi düşünülebilir. Bu grup hastalarında hastaneye infüzyon için gelmelerinin yol açacağı kar-zarar dengesinin iyi yapılması önerilmektedir. ASH tarafından bu hasta grubunda bile, IgG düzeyi 400-500 mg/dl hedeflenerek daha az sıklıkta (6-8 haftada bir gibi) IVIG infüzyonu yapılması önerilmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan KLL hastalarında ise IVIG infüzyonlarına devam edilmesi önerilmektedir. Ayrıca COVID-19 ile artmış tromboembolik (TE) olayların olabileceği göz önüne alınarak, her hastanın TE açısından yakın takip edilmesi ve risk-yarar değerlendirmesinin yapılması önerilmektedir.⁴

Yüksek ateşi veya respiratuar semptomları olmayan hafif semptomlu COVID-19'dan şüphelenilen KLL olgularında hemen nazal ve boğazdan sürüntü alınarak PCR ile test yapılmalıdır. Pozitiflik saptandığı anda da hasta izole edilerek diğer hastalardan ayrılarak tedavi gereksinimi açısından değerlendirilmelidir. Ayaktan takip edilen hafif semptomlu olgularda, tedavi değişikliği önerilmemektedir. Ağır semptomları olan olgularda ise tedavi değişikliği kararı; KLL'nin agresifliğine ve sık enfeksiyon öyküsü olmasına karşı ciddi COVID-19 komplikasyonlarının teorik

riskine göre tartarak yapılmalıdır.⁴ Şu anda, özel hedeflenmiş KLL ilaç gruplarına farklı yaklaşımlarını önerecek bilgi birikimine sahip değiliz, tedaviye ara verme veya kesme önerileri hep vaka bazında değerlendirilerek yapılmalıdır. Sadece genel öneri, monoklonal antikorlarına SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda ara verilmesidir. Eğer BCR sinyal inhibitörü (ibrutinib, acalabrutinib, idelalisib, duvelisib) kullanılıyorsa, tedavinin kesilmesi bazen KLL alevlenmesi ve sitokin salınımı ile sonuçlanabilmektedir bu da bazı COVID-19 semptomlarını taklit edebilir.⁴ Genellikle, BCR sinyal inhibitörlerinin tekrar başlanması ile kısa sürede bu semptomların yatışması sağlanabilmektedir. Ayrıca ibrutinib ilişkili kardiyotoksitenin, COVID-19 gelişen KLL olgularında sorun olabileceği de unutulmamalıdır. Yakın zamanda yayımlanan Avustralya ve Yeni Zelanda ortak önerilerinde; COVID-19 gelişen KLL vakalarında, tedavi ilişkili immünsüpresyonu ve ilaç etkileşimlerini engellemek için ibrutinib veya venetoklaks tedavilerine geçici ara verilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak; COVID-19 pandemisi KLL hastaları için eşi görülmemiş bir risk oluşturmaktadır. Hastaların tedavi gereksinimlerinin çok ayrıntılı değerlendirilmesi, hastane ziyaretlerini sınırlandırılması ve daha az immünsüpresyon yaratacak tedavi seçeneklerinin kullanılması hastalarımızı güvenli tarafta tutacaktır. Tedavi için kişisel risk değerlendirmesinin yanı sıra dikkatli kararlar, bilgilendirilmiş onam ve multidisipliner yaklaşım pandemi döneminde daha çok önem kazanmıştır ve bu sayede kırılgan hasta grubumuzda COVID-19 etkisini azaltmayı hedeflemeliyiz.

KAYNAKLAR

- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
- Paul S, Rausch CR, Jain N, et al. Treating Leukemia in the Time of COVID-19. *Acta Haematol*. 2020. DOI: 10.1159/000508199.
- Perini GF, Fisher T, Daiolla RD, Rocha TB, et al. How to manage lymphoid malignancies during novel 2019 coronavirus (CoVid-19) outbreak: a Brazilian task force recommendation. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020. DOI: 10.1016/2020.04.002.
- Shadman M, Byrd J, Hallek M, et al. COVID-19 and CLL: frequently asked questions. *ASH COVID-19 Resources* May 6, 2020; version 1.3.
- Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018; 391(10129):1524-37.
- Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
- Percival MEM, Lynch R, Halpern R, et al. Considerations for managing hematologic malignancy patients during the COVID-19 pandemic: The Seattle Strategy. *JCO Oncol Pract*. 2020. DOI: 10.1200/OP.20.00241.
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-43.
- Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
- Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puwada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):311-22. C
- Ciaccio PD, McCaughan G, Trotman J, et al. Australian and New Zealand consensus statement on the management of lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and myeloma during the COVID-19 pandemic. *Internal Medicine Journal*. 2020;1-13.
- Treon SP, Castillo J, Skarbnik AP, et al. The BTK-inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19 infected patients. *Blood*. 2020. DOI: 10.1182/blood.202006288.
- Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29(7):1602-4.

COVID-19 ve Kronik Miyelositer Lösemi

COVID-19 and Chronic Myeloid Leukemia

Elifcan ALADAĞ KARAKULAK^a,
İbrahim Celalettin HAZNEDAROĞLU^a

^aHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Elifcan ALADAĞ KARAKULAK
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE
elifcan.aladag@gmail.com

ÖZET Çin Halk Cumhuriyeti'nde görülen yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tüm dünyada hızla yayılan ve günümüz itibarıyla 3 milyondan fazla kişiyi enfekte eden ve 200 bini aşkın kişininde ölümüne neden olan viral bir pandemidir. Özellikle kanser hastaları, hastalığa ve verilen tedavilere bağlı sistemik immüno-supresyon nedeni ile COVID-19 açısından daha yüksek risklidir ve prognozları normal popülasyona kıyasla daha kötüdür. Bu durum hekimlerin, pandemi döneminde kanser hastalarına yaklaşım ile ilgili zorlu kararlar almasını gerektirmektedir. Kronik miyelositer lösemi (KML); düzenli tedavi gerektiren, klinik takibinin zorunlu olduğu hematopoietik kök hücrelerin neoplastik bir hastalığıdır. Günümüze kadar, KML hastalığı ve kullanılan tedavilerin COVID-19'a yatkınlık yaptığını bildiren bir veri olmamakla birlikte, bu hastaların hastane temaslarını azaltmak ve enfeksiyon riskini en aza indirmek için klinik pratikte bazı değişikliklere gitmek gerekmektedir. Bu derlemede pandemi döneminde KML hastalarının takip ve tedavileri ile ilgili öneriler özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; pandemik; lösemi, miyeloid, kronik, BCR-ABL pozitif

ABSTRACT The novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) seen in the People's Republic of China is a viral pandemic that spreads rapidly all over the World, infecting more than 3 million people and causing the death of more than two hundred thousand people. In particular, cancer patients are at higher risk of COVID-19 due to systemic immunosuppression depending on the disease and the treatments given, and their prognosis is worse compared to the normal population. This situation requires physicians to make difficult decisions regarding the approach to cancer patients during the pandemic. Chronic myeloid leukemia (CML) is a neoplastic disease of hematopoietic stem cells requiring regular treatment and clinical monitoring. Until now, there is no data reporting CML disease and the treatments used are predisposed to COVID-19, but some changes in clinical practice are required to reduce these patients' hospital contacts and to minimize the risk of infection. This review summarizes the recommendations regarding the follow-up and treatment of CML patients during the pandemic period.

Keywords: COVID-19; pandemics; leukemia, myelogenous, chronic, BCR-ABL positive

SARS-CoV-2'nin neden olduğu yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi, hematolojik malignensisi olan birçok hastada normal popülasyona kıyasla daha yıkıcı etkiler oluşturabilmektedir. Yapılan çalışmalar; kanser hastalarının altta yatan hastalığa ve verilen anti-kanser tedavilere ikincil gelişen immüno-supresyona bağlı olarak COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskinin daha yüksek olduğu ve bu hastalarda hastalık prognozunun daha kötü olduğunu göstermektedir.^{1,2} Yapılan sınırlı sayıda çalışma; kanser hastalarında COVID-19 prevalansının %2-8 arasında değiştiğini ve aktif malignensisi olan COVID-19 hastalarında mortalitenin %20 olduğunu göstermiştir.^{3,4} Bu hastaların yaklaşık %40'ının COVID-19 enfeksiyonu ile hastane ziyaretlerinde karşılaştığı gösterilmiştir.^{5,6}

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Aladağ Karakulak E, Haznedaroğlu İC. COVID-19 ve kronik miyelositer lösemi. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.16-8.

Kronik miyelositer lösemi (KML), hematopoietik kök hücrelerin neoplastik bir hastalığıdır. Yıllık insidansı 0,4-1,75/100.000'dir ve erişkin lösemilerin %15'ini oluşturmaktadır.^{7,8} Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) tedavide kullanıma girmesi ile KML

hastalarının yaşam beklentisi normal popülasyona ulaşmıştır. Diğer pek çok malignansinin aksine ne kronik faz KML'nin ne de kullanılan TKİ'nin klinik olarak belirgin immüsupresyon yaptığına yönelik kanıt yoktur.⁹ Bu nedenle KML hastaları için de diğer tüm malignitesi olan hastalarda olduğu gibi hastaneye gelişlerini azaltarak mümkün olan en güvenli takibin sağlanması önemlidir.

■ PANDEMİ DÖNEMİNDE YENİ TANI KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ

Yeni tanı KML hastalarında tedavinin pandemi nedeni ile ertelenmesi hastalık progresyonuna yol açabileceği gibi, kontrol edilemeyen lökositöz akciğer hasarına neden olarak olası SARS-CoV-2 enfeksiyonunun şiddetini artırabilir. Bu nedenle KML tedavisinin başlangıç stratejisini değiştirmek gerekli değildir. Bununla birlikte bazı hastalarda tedavinin ilk haftalarında miyelosupresyon gözlenebileceği için 2 haftada bir kan sayımı yapılması önerilmektedir. COVID-19 döneminde enfeksiyon olasılığını en aza indirmek için nötropeniden özellikle kaçınılması gerekmektedir. Bu nedenle bazı hastalarda ihtiyaç halinde TKİ dozları azaltılabilir.

Şu an için birinci basamak tedavi için onaylanmış TKİ'den herhangi birinin, COVID-19 enfeksiyon riskini artırdığı veya enfeksiyon prognozunu iyi veya kötü yönde değiştirdiğine dair kanıt yoktur.

■ KRONİK FAZ KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ HASTALARINDA İZLEM

Bilinen COVID-19 enfeksiyonu olmayan hastalarda tedavi değişikliği gerekmez. TKİ'lerin herhangi bir viral enfeksiyon riskini artırdığını gösteren bir veri de yoktur.⁹ Aynı şekilde TKİ tedavilerinin COVID-19 ilişkili herhangi bir riski artırdığını gösteren kanıt da bugüne kadar bildirilmemiştir. COVID-19 için asemptomatik olan hastalarda dasetinib tedavisi ile yaygın olarak görülen plevral efüzyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi yan etkiler standart uygulamalara göre yönetilebilir. Ancak semptomatik olan ve/veya SARS-CoV-2 test pozitifliği gösterilen hastalar için aktif enfeksiyon döneminde ve iyileşme sırasında ek akciğer stresini azaltmak için tedaviyi durdurmak veya değiştirmek düşünülebilir.

Remisyonda olan KML hastaları için BCR-ABL1 monitorizasyonuna 3 ayda bir devam edilmelidir. Uzun süredir derin remisyonda olan ancak SARS-CoV-2 temas ve komplikasyonları için daha yüksek risk altında olan hastalar bireysel değerlendirilerek daha az sıklıkta izleme alınabilir. Tedavisiz remisyonda izlenen hastalar için normal

şartlarda ayda bir monitorizasyon önerilmektedir. Ancak pandemi döneminde ilk 6 ay için 2 ayda bir, sonraki 6 ay için 3 ayda bir değerlendirme önerilmekle birlikte, karar yine hasta özelinde değerlendirilerek alınmalıdır. Tedavisiz izlemde olan hastaların takiplerinin aksayacağı düşünülüyorsa tedaviye tekrar başlamak bir seçenek olarak düşünülebilir. Yine bu dönemde halihazırda tedavi altında olan hastalarda tedavi kesilmesi önerilmemektedir.

■ PANDEMİ DÖNEMİNDE AKSELERE VE BLASTİK FAZ KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ

Akselere fazda olan hastalar TKİ tedavisine yanıt veriyorsa bu hastalar için standart izleme devam edilebilir. Pandemi döneminde akselere faza progresyon gelişen hastalar için aynı şekilde uygun TKİ tedavisi ile izlem önerilmektedir.

Blast faz KML, TKİ tabanlı kombinasyon kemoterapileri ile tedavi edilebilir ancak SARS-CoV-2 enfeksiyon riski yüksek olan, ileri yaş ve komorbid hastalar için pandemi dönemi özelinde ağır immüsupresyonu engellemek amaçlı tek ajan TKİ ile izlem uygun olabilir. Genç hastalar için enfeksiyon yönetiminin yeterli olacağı ve uygun transfüzyon desteğinin sağlanabileceği merkezlerde daha yoğun tedaviler planlanabilir. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli de dahil olmak üzere her tedavi yöntemine her bir hasta için fayda/zarar durumu gözlenerek karar verilmelidir.

■ COVID-19 SAPTANAN KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ HASTALARINA YAKLAŞIM

KML hastalarının COVID-19 açısından daha riskli olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Bu nedenle enfekte olan kronik faz KML hastalarının tedavi yönetimi, normal popülasyon ile aynı olmalıdır. Şiddetli olmayan, doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda TKİ tedavisinin kesilmesi gerekli değildir. Ciddi semptomları olan hastalarda TKİ tedavisine devam kararı kişiden kişiye değişebilir. TKİ nedeniyle kardiyopulmoner toksisite gözlenen hastalarda, semptomlar çözümlenip test sonucu negatif olana kadar TKİ tedavisi durdurulabilir.

Şu anda COVID-19 tedavisi için onaylanmış spesifik bir ajan yoktur. Farklı endikasyonlarla kullanılan bazı ilaçlar COVID-19 tedavisi için denenmektedir. Devam eden TKİ tedavisi ile COVID-19'a yönelik tedavilerin başlaması durumunda olası ilaç etkileşimlerinin gözden geçirilmesi ve tartışılması mutlaka önerilmektedir. Kullanılan tüm TKİ'ler, QTc aralığını uzatma etkisine sahiptir. Bu nedenle şu anda klinikte en sık kullanılan iki ilaç olan hidro-

ksiklorokin ve azitromisin gibi ilaçlarla etkileşime girerek “torsades de pointes” kliniğine yol açabileceği bilinmelidir ve bu hastalara yakın EKG izlemi yapılması önerilmektedir.¹⁰ Bunun dışında azitromisin, P-glycoprotein/ABCB1’i inhibe ederek, imatinib etkinliğinde artışa neden olabilmektedir.¹¹ Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) tedavisi imatinib ile C kategorisinde risk içeren ilaç etkileşimine sahiptir. CYP3A4 enzim inhibisyonu yaparak, imatinibin kandaki

düzeylerini artırabilmektedir. Dasatinib, nilotinib ve ponatinib alan hastalarda bu etkileşim, D kategorisinde bildirilmiştir ve lopinavir/ritonavir kullanılacaksa bu tedavilerin mümkünse kesilmesi veya değiştirilmesi önerilmektedir. Tocilizumab CYP3A4 yolağını indükleyerek, imatinib, dasatinib, nilotinib ve bosutinibin kandaki düzeylerini azaltmaktadır.¹² Favipiravir tedavisi ile herhangi bir TKİ etkileşimi henüz bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Team CC-R: Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-march 28, 2020. *mmWR morb mortal Wkly Rep.* 2020; 69(13):382-6.
2. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology.* 2020; 21(3):335-7.
3. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R: COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled meta-Analysis. *JCO Glob Oncol.* 2020; 6:557-9.
4. 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.
5. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of oncology official journal of the European Society for medical Oncology.* 2020.
6. Yu J, Ouyang W, Chua mLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAmA Oncol.* 2020.
7. Hoglund m, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Annals of hematology.* 2015; 94 Suppl 2:241-7.
8. Aladağ E, Haznedaroğlu IC: Current perspectives for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Turk J med Sci.* 2019; 49(1):1-10.
9. Breccia m, Girmenia C, Latagliata R, Loggisci G, Santopietro m, Federico V, et al. Low incidence rate of opportunistic and viral infections during imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase. *mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011; 3(1):e2011021.
10. Haouala A, Widmer N, Duchosal mA, montemurro m, Bucin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood.* 2011; 117(8):e75-87.
11. Kim RB. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug metab Rev.* 2002; 34(1-2):47-54.
12. Aitken AE, morgan ET. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. *Drug metab Dispos.* 2007; 35(9):1687-193.

COVID-19 ve BCR/ABL Negatif Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler

COVID-19 and BCR/ABL Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms

 Ayşenur ARSLAN^a,
 Güray SAYDAM^a

^aEge Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
İzmir, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Güray SAYDAM
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
İzmir, TÜRKİYE
saydamguray@yahoo.com

ÖZET Halk sağlığını tehdit eden yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), sistemik bir enfeksiyon olup kısa zamanda tüm dünyaya yayılarak pandemiye sebep olmuştur. Enfeksiyondan hematopoietik sistem ve hemostaz da etkilendiğinden, hematoloji hastaları yüksek risk altında olabilir. Kronik miyeloproliferatif neoplazili hastalarda COVID-19 enfeksiyonu; hem klinik ve enfeksiyonun seyri, hem ilaç-ilaç etkileşimleri açısından yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; miyeloproliferatif bozukluklar; pandemik

ABSTRACT The threat to health of the novel coronavirus disease-2019 (COVID 19) is a systemic infection which has spreaded rapidly all over the world and caused to pandemic. The hematology patients may be under high risk for COVID-19 due to the effect of the infection on hematopoietic system and hemostasis. The patients who struggle with chronic myeloproliferative neoplasms and COVID-19 together should be regularly followed up for progressive infection and drug-drug interactions.

Keywords: COVID-19; myeloproliferative disorders; pandemics

Yeni tanımlanmış bir koronavirüs olan SARS-CoV-2, yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19)'a neden olarak özellikle akciğerleri ve gastrointestinal sistemi etkileyen ve milyonları tehdit eden bir pandemiye sebep olmuştur. İnsanlarda bu virüse karşı koruyucu bir immünite bulunmamakta ve virüs enfekte ettiği organlarda doğal immün sistemden kaçarak çoğalmakta ve engellenememektedir. Öksürük ve subakut ateş ile başlayan süreç akut solunum yetmezliği sendromu (acute respiratory distress syndrome= ARDS)'na kadar ilerleyebilmektedir. Özellikle yaşlılarda, diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalığı ve malign hastalığı olan ve tedavi sürecinde olan kişilerde hayatı tehdit edici tablolara sebep olmaktadır.^{1,2}

COVID-19'da akciğerlerde diffüz alveolar hasar, pnömositlerde fokal reaktif hiperplazi, yamasal inflamatuvar sellüler infiltrasyon ve intravasküler tromboz oluştuğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Pulmoner interstisyumda monosit, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu sonucunda oluşan hasar, akciğerlerde gaz değişimini engellemektedir.^{3,4}

Histopatolojik kanıtlar belirgin pulmoner infiltratta monosit/makrofaj ve lenfosit hakimiyeti olduğunu ve bunlara vaskülit ve hiperkoagülabilitenin eşlik edebildiğini göstermektedir.^{5,6} Mevcut bilgilerimizle; SARS-CoV-2'nin oluşturduğu klinik tablonun, belirgin morbidite ve mortalitenin sebebinin hastaların önemli bir kısmında hiperinflamatuvar yanıtta kaynaklandığını söyleyebiliriz. Dengeli bir immün yanıtta hastalık asemptomatik olarak geçirilirken, immünite ve inflamasyonun arttığı durumda ciddi

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Arslan A, Saydam G. COVID-19 ve BCR/ABL negatif kronik miyeloproliferatif neoplaziler. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.19-22.

semptomlar oluşmaktadır. İnflamasyonun normalden çok ve hızla arttığı tablo ise ölüme kadar giden hayatı tehdit edici tabloya sebep olmaktadır.

Janus Kinaz (JAK) inhibitörü kullanan primer miyelofibrozis (PMF) hastaları, COVID-19 açısından yüksek risk altındadır. Ayrıca ileri yaş, kronik miyeloproliferatif neoplazi (KMPN)'lerde kullanılan tedaviler, komorbid hastalıkların varlığı, trombotik veya hemorajik tablonun eşlik etmesi negatif prognostik özellik gösterebilir.¹³ Hastaların enfeksiyonla mücadele yeteneğinin azalmasına ve enfeksiyonun tedavisi sırasında ek komplikasyonlara neden olabilirler. "British Society for Haematology (BSH)" ise 70 yaş altındaki KMPN hastalarının COVID-19 için yüksek riskli olmadığını ve mevcut tedavilerinin devamını önermektedir (30 Mart 2020 tarihinde güncellenmiştir).¹⁴

KMPN tedavisinde kullanılan flebotomi, JAK2 inhibitörleri (ruksolitinin ve fedratinib), hidroksiüre, IFN-alfa, anagrelid, aspirin, antikoagülanlar ve splenektomi hem ilaç etkileşimleri açısından hem de COVID-19 seyrine etkileri açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Özellikle immünsüpresif veya kemoterapötik ilaç kullanan KMPN hastalarında COVID-19 bulaşını engellemek ya da geciktirmek amacıyla sosyal izolasyon sağlanmalıdır. Mümkünse hastalar hastaneye gelmemeli, teletıp yöntemi ile iletişim kurulmalıdır.¹⁵ Flebotomi yapılan hastalarda hastane dışı flebotomi uygulaması gündeme gelebilir.

COVID-19 seyri sırasında tromboz riskinin arttığını gösteren çalışmalar çoğalmaktadır. COVID-19 olup olmadığı bilinmeyen KMPN hastalarında tromboz riskini azaltmak amacıyla ELN kılavuzu doğrultusunda Hct <%45, lökosit <10000 ve platelet <100000 olacak şekilde sitoredüktif tedavi ve flebotomi uygulanmalıdır. COVID-19 şüpheli ya da pozitif olup yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ise orta doz düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanması önerilmektedir. COVID-19 sırasında karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişen KMPN hastaları kanama açısından yüksek riskli olduğundan bir hematolog tarafından değerlendirilmelidir. D-dimer düzeyleri takip edilmelidir.¹³

Antikoagülan kullanan hastaların tedavisinin DMAH ile değiştirilmesi, özellikle sekonder profilaksi amacıyla aspirin kullanılan hastalarda aspirin kullanımına devam edilmesi önerilmektedir. KMPN nedeniyle aspirin kullanan ve COVID-19 enfeksiyonu sırasında DMAH başlanması planlanan olgularda fayda-zarar ilişkisi gözetilmelidir. KMPN

hastaları hem hemoraji hem tromboz açısından risk altında olduklarından hemogram ve koagülasyon parametreleri dikkatli takip edilmelidir.¹³

Hidroksiüre, anagrelid gibi immünsüpresif olmayan tedavilerin COVID-19 riskini arttırdıklarına dair yeterli veri bulunmadığından bu hastalarda tedavinin devamı önerilmekte, doz azaltımına gidilmesi ise önerilmemektedir. Özellikle trombositopeni olmak üzere sitopeniler yakından izlenmelidir.¹³

Splenektominin COVID-19 bulaşı için yüksek riskli olduğunu gösteren kanıt düzeyi yeterli veri bulunmamaktadır. Splenektomi sonrası bakteriyel enfeksiyon sıklığı arttığından splenektomili hastalar hastaneye yatış gerektiren COVID-19 sonrası bakteriyel süperenfeksiyon açısından risk altındadır. Hastaların aşılmasının tamamlanmış olduğundan emin olunmalıdır. İtalya'da SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren az sayıda beta talasemi hastasının değerlendirildiği bir çalışmada splenektominin klinik seyrinde bir etkisi görülmemiştir.¹⁶

JAK İNHİBİTÖRLERİ

JAK ailesi JAK1,2,3 ve non-reseptör tirozin kinaz-2'den oluşmaktadır. Bu kinazlar STAT (signal transducer and activator of transcription)'larla birlikte JAK-STAT sinyal yolağını oluşturur. Bu sinyal yolağı sitokin reseptör sinyallerinin regülasyonunu düzenleyen, hematopoez ve immün yanıtta rol oynayan başlıca sistemlerden biridir. JAK2 eritropoetin ve trombopoetin ile ilişkili olup miyeloid ve lenfoid hücrelerin apoptozisten korunmasını, proliferasyon ve diferansiasyonu sağlamaktadır. JAK1 ise IL-2, IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin sinyal yolaklarında görev almaktadır. JAK ailesi üyeleri birbirleriyle iletişim halindedirler ve etkileri tamamen birbirlerinden bağımsız olarak gerçekleşmemektedir. KMPN'lerde JAK2F617V mutasyonunun tanımlanmasının ardından polisitemia vera (PV) olgularının hemen tamamında ET ve PMF olgularının ise %60'ında mutasyonun varlığı gösterilmiştir.^{17,18}

Ruksolitinin; JAK1 ve JAK2'nin oral, güçlü ve seçici inhibitörü olarak 2011 yılında FDA tarafından PMF tedavisinde onaylanmıştır ve günümüzde uygun hastalarda hem PV hem PMF tedavisinde kullanılmaktadır. Ruksolitinin JAK-1 üzerindeki inhibisyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin üretimini, TH1 ve TH17 yanıtını azaltarak immünsüpresif etki göstermektedir. Böylece hastalarda bakteriyel ve viral enfeksiyon sıklığında artışa yol açmaktadır. Antiinflamatuvar ve immünsüpresif

etkiden dolayı FDA tarafından 2016 yılında onaylanarak steroid dirençli graft versus host hastalığında kullanılmaya başlanmıştır.^{17,18}

COVID-19 seyrinde görülen proinflamatuvar sitokinlerin, TH1 ve TH17 artışından yola çıkılarak kurulan hipotezler doğrultusunda ruxsolutinib'in COVID-19 ilişkili sitokin fırtınası ve ARDS'de etkisini araştıran çok sayıda klinik çalışma başlatılmıştır. Ancak henüz kanıt düzeyi yeterli veri bulunmamaktadır. Güncel bilgilerimiz ışığında ASH, ruxsolutinib'in ani kesilmesinin splenomegalide rebaund büyüme ve/veya rebaund sitokin artışına yol açarak hastanın kliniğinin bozulmasına sebep olacağından ilacın kesilmesini ve doz azaltımını önermemektedir. Tedavinin sonlandırılması gereken hastalarda tedavinin pandeminin pik yaptığı dönemden sonra kesilmesi veya mutlak kesilmesi gereken endikasyon varlığında ise doz azaltılarak kesilmesi uygundur. Öte yandan ruxsolutinib viral enfeksiyon sıklığında artışa yol açtığından ruxsolutinib tedavisi altındaki KMPN hastaları yakından izlenmelidir. SARS-CoV-2'ye karşı kullanılan antiviral tedavilerle etkileşim değerlendirilmeli (özellikle lopinavir/ritonavir kullanımında) ve gereğinde doz azaltımı düşünülmelidir. Yeni tanı almış ve ruxsolutinib endikasyonu bulunan PMF hastalarında ise fayda-zarar oranı yapılarak ve hastanın kliniğine göre karar verilerek ilacın başlanması düşünülmelidir.¹³

Fedratinib; 2019 yılında, orta-2 ve yüksek riskli PMF hastalarında FDA tarafından onay almış oral, güçlü ve seçici JAK2 inhibitörüdür. Ruxsolutinibe dirençli veya intoleran PMF hastalarında kullanılmaya başlanmıştır.¹⁹ Yapılan bir çalışmada fedratinib tedavisinin mürin modellerinde TH17 hücrelerinden IL-17 ve IL-22 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Böylece fedratinib'in COVID-19'da TH17 ilişkili sitokin fırtınasını engelleyebileceği öngörülmüştür.²⁰ Başka bir çalışmada ise fedratinib ve ruxsolutinibin tolere edilebilen maksimum dozlarda viral

infektiviteyi azaltmadığı ancak konağın immün yanıtını baskılayabileceği öngörülmüştür.²¹

INTERFERON-ALFA

IFN-alfa, Tip 1 interferonun bir subtipi olup 30 yılı aşkın süredir KMPN'lerin tedavisinde kullanılmaktadır. IFN-alfa miyeloid progenitör hücreler üzerinde proapoptotik etki göstermektedir. Aynı zamanda antiinflamatuvar etkinliği olması, ilacın KMPN tedavisinde etkinliğini artırmaktadır. IFN eş zamanlı NK hücreleri, T ve B hücreleri ve dentritik hücreler üzerinde etkinliğe sahiptir.²² Bu özellikleri ile viral enfeksiyonlarda (HBV, HCV gibi) da kullanılmaktadır.

IFN-alfa'nın SARS-CoV-2 üzerine etkinliğinin araştırıldığı in vitro bir çalışmada IFN-alfa uygulaması ile viral replikasyonun azaldığı gösterilmiştir.²³ Başka bir çalışmada ise Tip 1 IFN'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun profilaksisinde kullanılabileceği öngörülmüştür.²⁴ IFN-alfa ve lopinavir/ritonavir kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalar çok yakın zamanda başlamıştır. ASH, IFN-alfa kullanan MPN hastalarında ilacın devam edilmesini önermekte ve doz azaltımı önermemektedir.¹³ Yeni tanı sitoredüktif tedavi gerektiren hastalarda IFN ilişkili inflamasyonun tetiklenmesini önlemek amacıyla hidroksiüre köprü amaçlı kullanılabilir.

Sonuç olarak; Tüm dünyayı etkileyen SARS-CoV-2 hiperinflamatuvar yanıt ile multisistemik bir hastalığa yol açabilmektedir. COVID-19 özellikle bağışıklık sistemi baskılı olan ya da immünsupresif ilaç altında olan hematoloji hastalarını da etkilemektedir. COVID-19 pozitifliği saptanan kronik miyeloproliferatif hastalıklı olgularının geçmiş trombohemorajik komplikasyon öyküleri, tam kan sayımları, koagülasyon parametreleri ve ilaç-ilaç etkileşimleri dikkatle değerlendirilmelidir. Her branş bir yandan kendi önlemlerini alırken öte yandan multidisipliner yaklaşımdan uzaklaşmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 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(18):1708-20.
- 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.
- Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod. Pathol.* 2020. doi: 10.1038/s41379-020-0536
- Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020 Apr 10. doi: 10.1093/ajcp/aqaa062
- Zhang J, Liu P, Wang M, Wang J, Chen J, Yuan W, et al. The clinical data from 19 critically ill patients with coronavirus disease 2019: a single-centered, retro-spective, observational study. *Z Gesundh Wiss.* 2020:1-4.
- W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang, Q. Wang, T. Li, Z. Liu, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 214 (2020) 108393.
- 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.
- Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020 15;16(10):1753-66.
- Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in Covid-19. *J. Rheumatol.* 2020;47(5):639-64.
- Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020 Apr 3. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020; 579(7798):265-9.
- Timmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R, Vocht F et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematology.* 2014;89/6: 581-7.
- American Society of Hematology [https://hematology.org/covid-19-and-myeloproliferative-neoplasms](https://hematology.org/covid-19/covid-19-and-myeloproliferative-neoplasms)
- British Society for Hematology <https://bsh.org.uk/about-us/news/covid-19-updates/>
- Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *British Journal of Haematology.* 2020;189, 241-3.
- Motta I, Migone De Amicis M, Pinto VM, Balocco M, Longo F, Bonetti F, et al. SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: preliminary data from the Italian experience. *American Journal of Hem.* 2020 Apr 20. doi: 10.1002/ajh.25840.
- Harrison C, Vannucchi AM. Ruxolitinib: a potent and selective Janus kinase 1 and 2 inhibitor in patients with myelofibrosis. An update for clinicians. *Ther Adv Hematol.* 2012; 3(6): 341-54.
- Elli ME, Barate C, Mendicino F, Palandri F, Palumbo GA. Mechanisms Underlying the Anti-inflammatory and Immunosuppressive Activity of Ruxolitinib. *Front. Oncol.* 2019;9:1186.
- Bewersdorf JP, Jaszczur SM, Affi S, Z JC, Zeidan A. Beyond Ruxolitinib: Fedratinib and Other Emergent Treatment Options for Myelofibrosis. *Cancer Manag Res.* 20194; 11:10777-90.
- Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Mar 11. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D et al. COVID 19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):400-2.
- Kiladjian JJ, Giraudier S, Cassinat B. Interferon-alpha for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. *Leukemia.* 2016; 30(4)776-81.
- Lokumage KG, Schindewolf C, Menachery VD. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. *Biorxiv.* 2020 Mar. doi.org/10.1101/2020.03.07.982264.
- Shen K.L. Yang Y.H. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr.* 2020:6-8.

COVID-19 Pandemisi Esnasında Akut Miyeloid Lösemili Hastalara Nasıl Yaklaşılmalıdır?

How Should be Approach in Patients with Acute Myeloid Leukemia During COVID-19 Pandemia?

Ali Zahit BOLAMAN^a

^aAydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Aydın, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ali Zahit BOLAMAN
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Aydın, TÜRKİYE
zahitb@yahoo.com

ÖZET Yeni koronavirüs-19 (COVID-19) pandemisi seyrinde akut myeloid lösemili (AML) hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Yeni tanı AML hastalarında başvuru anında COVID-19 enfeksiyonu dışlanmalıdır. Ateşi ve/veya öksürük şikayeti olan AML hastalarında COVID-19 enfeksiyon olasılığı düşünülmelidir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda acil durumlar dışında lösemi tedavisi geciktirilmelidir. Acil tedavi ihtiyacı olan hastalarda yan etkileri daha az olan demetilizan ilaçlar ± venetoclax veya IDH veya FLT3 antagonistleri tercih edilebilir. Donör ve hastaya ait nedenlere bağlı olarak mümkün olduğunca kök hücre nakli geciktirilmelidir. Kan ürünlerinin transfüzyonunda COVID-19 dönemi için geliştirilmiş hasta bazı kılavuzlara uyulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Lösemi, miyeloid, akut; COVID-19; ilaç tedavisi; hematopoetik kök hücre transplantasyonu; kan elemanları transfüzyonu

ABSTRACT Should be careful in the treatment of patients with acute myeloid leukemia (AML) in the course of the COVID-19 pandemic. COVID-19 infection must be excluded at the time of admission in patients with AML. The possibility of COVID-19 infection should be considered if there are fever and/or cough in AML patients. Treatment of AML should be deferred except of emergencies related with leukemia. Demethylizing drugs ± venetoclax, IDH or FLT3 antagonists can be prefer if there is need of urgent treatment in AML patients. Stem cell transplantation must be delayed because of depending on donor and patient causes. Evidence based guidelines for COVID-19 era should be used in transfusion of blood products.

Keywords: Leukemia, myeloid, acute; COVID-19; drug therapy; hematopoietic stem cell transplantation; blood component transfusion

HASTALAR NASIL KARŞILANMALIDIR?

Pandemi döneminde hastaneye başvuran tüm hastalar acil servis ve polikliniklerin girişinde yeni koronavirüs (COVID-19) enfeksiyonu ile karşılaşma olasılığı nedeni ile bone, maske, siperlik ve koruyucu elbisesi olan sağlık personeli tarafından triaja tabii tutulmaktadır. Olası veya kesin akut myeloblastik lösemi tanısı olan hastalar da bu tirajdan geçmek zorundadır. Triaj anında ateş, kuru öksürük, nefes darlığı gibi COVID-19 ile ilişkili olabilecek semptomları olan hastalar pandemi servisi gibi çalışan ara servislere alınmalıdır. Ara serviste hastalara COVID-19 yönünden iyi bir sorgulama yapılmalıdır. Hastaların temasta bulunduğu, aynı evde yaşadığı kişilerde ateş, öksürük, yurtdışından gelen veya COVID-19 temas olasılıkları sorgulanır. Ara servis olarak kabul edilen alanda hasta tek kişilik odalarda izolasyon kuralları çerçevesinde odadan çıkmadan takip edilir. Bu esnada hastada COVID-19 için değerlendirme yapılır. Şüphelenilen olgularda COVID-19 tanısı için serolojik testler yapılır. Eğer hastada alt solunum yollarına ait sekresyon (nazofarinks aspiratları, balgam) elde edilebilirse bu örneklerden PCR çalışılır. Nazofarinks ve nazal sürüntülerden yapılan PCR da sensitivite

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

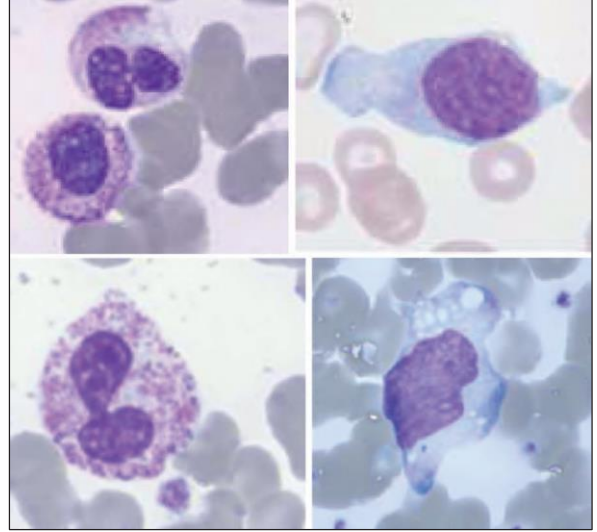
Bolaman AZ. COVID-19 pandemisi esnasında akut miyeloid lösemili hastalara nasıl yaklaşılmalıdır?. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.23-7.

daha düşük olmaktadır. Eğer hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonuna ait belirtiler var ise viral paneli (influenza, parainfluenza metapnomo virüs) de çalışılır. Hastalarda tam kan, biyokimyasal analizler, CRP, fibrinojen, PT, aPTT, D-dimer, troponin düzeylerine bakılır. Hastalara direk akciğer grafisi tercihan BT çekilir. Elde edilen sonuç COVID-19 pozitif ise veya bilgisayarlı tomografide COVID uyumlu görüntüler var ise hasta COVID-19 olarak kabul edilir. Bu hastalara ardışık PCR kontrolü ve 4-7 gün aralıklar ile BT takibi yapılır. BT ve PCR negatif olan hastalar hematoloji servisine alınır.¹

TANIDA GECİKME OLABİLİR Mİ ?

Akut myeloblastik lösemili (AML) hastalar kemik iliğinin malign hücreler ile baskılanması sonucu anemi, trombositopeni ve nötropeni ile ilişkili olarak halsizlik-yorgunluk, peteşi-purpura ve ateş ile hastaneye başvurmaktadır. Ateş'in var olması sıklıkla bir enfeksiyon göstergesidir. Hastaların %20'den azında kemik ağrısı bilhassa sırt ağrısı olabilir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda da halsizlik, ateş, sırt ağrısı semptomları olağandır. Bu nedenle yeni tanı AML veya yeni nükseden AML hastalarında COVID-19 enfeksiyonunu sadece anamnez ile ayırmak mümkün değildir. Pandemi döneminde ateşi olan her AML hastasında COVID-19 enfeksiyon olasılığı dışlanmalıdır. AML tanısı yeni konuluyor ve hastanın ateşi var ise COVID-19 pandemisi seyrinde hastanın COVID-19 ile enfekte olabileceği düşünülmelidir. Ateş yanında özellikle öksürük, nefes darlığı ve alt solunum yolları enfeksiyonuna ait muayene bulguları (akciğerlerde ral) olan AML olası veya kesin AML hastasında bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar yanında öncelikle COVID-19 olmak üzere viral pnomoniler düşünülmelidir. Bu nedenle hızlı akciğer grafisi ve BT yapılmalı serolojik ve bilhassa PCR ile COVID-19 enfeksiyonu araştırılmalıdır.¹ Hastalar COVID-19 sonuçları elde edilene kadar pandemi kuralları gereğince izole, tek kişilik odalarda izlenmeli ve COVID-19 enfeksiyonu için eğitilmiş ve kendisini koruyucu giysileri olan sağlık personeli tarafından takip edilmelidir.

COVID-19 enfeksiyon genellikle başlangıç döneminde hastalarda lökosit düzeylerinde belirgin bir farklılık oluşturmamaktadır. Ancak sekonder enfeksiyon olan olgularda lökositoz oluşabilir. COVID-19 enfeksiyonunda hastalarda oluşan başlıca değişiklik lenfopenidir ve lenfopeni derecesi hastadaki COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti ile artmaktadır. Monositopeni ile ilişkili literatür bilgisi bulunmamaktadır. Klinik tecrübelerimiz COVID-19 hastalarında monositopeni olabileceği yönün-



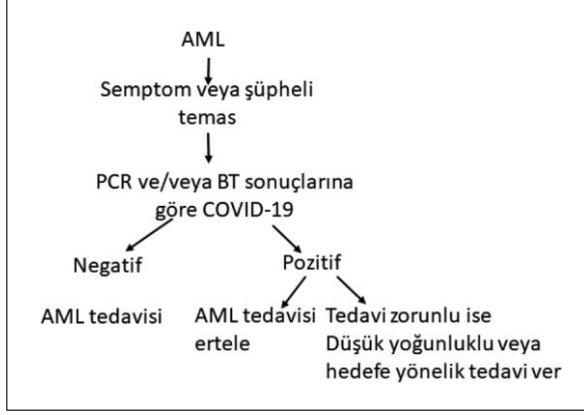
RESİM 1: COVID-19 enfeksiyonunda üst sırada psödo Pelger-Huet hücresi ve atipik lenfosit, alt sırada atipik-vaküollü lenfosit ve hipergranüle lenfosit.²³

dedir. Trombositopeni COVID-19 hastalarında ılımlı olarak ortaya çıkabilir. Genellikle 100.000/μL altına inmez. AML hastalarında lökositoz olağandır, lökosit sayısının normal olduğu veya az olduğu hastalar azınlıktadır. Hastalarda lenfopeni beklenti değildir. Genellikle trombosit sayısı <100.000/μL; çoğu kez <50.000 olmaktadır. Bu özellikle ateşi olan COVID-19 hastalarında ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda periferik yaymada iki loblu (psödopelger-Huet veya atipik lenfositler gözlenebilir (Resim 1).^{1,2}

Bir başka özellik COVID-9 enfeksiyonlarında koagülasyon sistemi anormallikleridir. Hastalarda başlangıçta fibrinojen düzeyinde artma mevcut iken ileri dönemlerde fibrinojen düzeyi azalır. Protrombin zamanı genellikle uzundur, d-dimer düzeyi artmıştır. Bu özellikler bilhassa ağır hastalarda daha belirgindir. Koagülasyon sistemindeki anormallikler AML hastalarında bilhassa akut promyelositik lösemili hastalarda görülmektedir. COVID-19 pandemi döneminde hastalar koagülasyon yönünden yakından izlenmelidir.¹

COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN HASTALARIN TEDAVİSİ NASIL OLMALIDIR ?

Hastalar mutlaka izolasyona alınmalı ve pandemi konusunda eğitilmiş sağlık personeli tarafından takip edilmelidir. Hasta ziyaretleri yasaklanmalıdır. Hastaların vizi süreleri mümkün olduğunca kısa ve seyrek olmalıdır. AML'li bir hastaya COVID-19 enfeksiyonu (pnomoni) tanısı konulduğunda üç nokta önemlidir. 1-Hastanın AML



ŞEKİL 1: COVID-19 şüphesi olan AML hastalarında tedavi.

ile ilişkili klinik seyri 2-COVID-19 enfeksiyonunu kliğinin asemptomatik-orta veya ağır-çok ağır olması. Hastanın **lösemi kliniği ağır buna karşılık COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik-orta ise** yaşına (<60 yaş) göre intensif tedavi (7+3 ve benzeri) veya >60 yaş gurubunda intensif olmayan tedavi (hipometilize ajan±venetoclax) verilebilir (Şekil 1). 2-Eğer **hastanın hem lösemi hem de ağır-çok ağır COVID enfeksiyonu var ise** hastanın prognoz kötüdür. Bu nedenle bu tür hastalara COVID-19 ile tedavi yanında hemopoetik sisteme yan etkisi daha az olan agresif olmayan anti-lösemik tedaviler verilmelidir. 3-Hastanın **lösemisi ağır seyretmiyor ve asemptomatikten çok ağır klinik arasında COVID-19 enfeksiyonu mevcut ise** hastaya anti lösemik tedavi verilmesi tercih edilmez. Hasta COVID-19 enfeksiyonundan iyileşene (test negatif hale gelene) kadar beklenir.⁴

COVID-19 enfeksiyonu olan AML hastalarında anti-lösemik tedavi iki tarafı keskin bıçak gibidir. Eğer lösemili hastalara tedavi geciktirildiği takdirde prognoz kötü etkilenir. Hastada ilave genetik anormallikler ortaya çıkabilir, hiperlökositöz gelişebilir. Buna karşılık hastalara intensif tedavinin verilmesi hemopoetik ve koagülasyon üzerine olumsuz etkiler yanında hastalarda sekonder enfeksiyon gelişme riskini de artıracığından COVID-19 seyri üzerine olumsuz etki yapabilir. Son yıllarda kullanıma giren FLT-3 antagonistlerinden midastaurin kemoterapiye ek olarak ve düşük hastalarda monoterapi olarak kullanıldığında nötropeni veya enfeksiyöz komplikasyonları artırmamıştır. Bu nedenle bu ilaçlar ağır COVID-19 olan hastalarda tek başına kullanılabilir. Daha yeni jenerasyon, güçlü ve selektif FLT-3 antogositleri gilteritinib, quizartinib, crenolinib ile bilgiler daha azdır. İzositrat dehidrogenaz inhibitörleri (IDH) ivosidenib (IDH 1 antogonisti), enasidenib (IDH2 antogonisti) ve akut promyelositik lösemide

all-transretinoik asit (ATRA) ve arsenik (ATO) teorik olarak pandemi seyrinde kullanılabilir görünmektedir. Ancak bu ilaçların akciğerlerde diferansiyasyon sendromu şeklinde yan etki oluşturabileceği ve kortikosteroid kullanılmasına bağlı lenfopeni oluşabileceği hatırd tutulmalıdır.

KONSOLIDASYON TEDAVİSİ NASIL OLMALIDIR ?

Tam remisyonda olan ve yüksek doz Ara-C konsolidasyon tedavisi gereksinimi olan hastalarda tedaviye devam edilmelidir. Konsolidasyon tedavisinin sayısı (örneğin 4'den 3'e) ve yüksek doz Ara-C dozu 3 gr/m²den 1.5 gr/m² dozuna düşürülmelidir. Bu şekilde yapılan Ara-C doz modifikasyonu ile ilacın etkinliğinde azalma olmaz ve daha kısa süreli sitopeni(ler) ortaya çıkar.⁵ Konsolidasyon tedavisi alacak hastaların tümü hastaneye yatma zamanı ateşi mevcut ise solunum yollarına ait şikayeti olmasa bile COVID-19 testlerinin yapılması düşünülmelidir.

RELAPS/REFRAKTER TEDAVİSİ NASIL OLMALIDIR?

Relaps/refrakter AML hastalarının tedavisinde klinik çalışmalar tercih nedenidir. Ancak COVID-19 döneminde çalışmaların kapatılması, kaynakların azalması yanında sağlık personelinin acil klinik işlere yönlendirilmesi nedeni ile hastaların çalışmalara alınması mümkün olmamaktadır. Bu hastalar COVID-19 enfeksiyonu için büyük risk altındadır. Hastalara kurtarma tedavisi uygulanabilir ancak hastaların uzun süreli hastanede kalacak olmaları, ziyaretçilerin kısıtlanması, kan ürünlerinin yetersiz temin edilebilme olasılığı göz önüne alındığında bu tedavinin yararı tartışılabilir hale gelmektedir. Çoğu hekim mümkün olduğunca ayaktan FLT3, IDH1 ve IDH2 antogonisti oral ajanlar veya venetoclax içeren rejimler ile tedavi etme düşüncesindedir.⁶

LÖSEMİDE KULLANILAN İLAÇLAR COVID-19 TEDAVİSİNDEKİ İLAÇLAR İLE ETKİLEŞİM GÖSTEREBİLİR Mİ ?

COVID-19 tedavisinde standart bir tedavi önerilmemektedir. Dünya sağlık teşkilatı ağır olgularda remdesivir kullanılmasını onaylamıştır. Günümüzde diğer tüm ilaçların yararı tartışmalıdır. En sık kullanılan ilaçların başında gelen hidrosiklorokin kemik iliği üzerine supressif bir etkiye sahiptir. Hidrosiklorokin ve azitromisin QT uzaması yapmaktadır. Bu durum özellikle venetoclax ve gilteritinib kullanan hastalarda önemlidir. Bu nedenle lösemili hastalarda COVID-19 tedavisi amacı için ilaç kullanılmamalı veya çok dikkatle kullanılmalıdır. Hastalarda kullanı-

lan nükleozid analogları (ribavirin, favipiravir, remdesivir) protaz ve glikoprotein inhibitörleri (lopinavir, ritonavir gibi) gurubu antiviral ajanların ilaç etkileşimi yapabileceği unutulmamalıdır.¹

DESTEK TEDAVİ (TRANSFÜZYON VE BÜYÜME FAKTÖR KULLANILIMI) NASIL OLMALIDIR ?

COVID-19 enfeksiyonunun olduğu ülkelerde kan ürünlerinde azalma olması kaçınılmazdır. Bunun nedeni gö-nüllü bağışçılar ülke şartlarına bağlı olarak ulaşım kısıtlılığı (seyahat ve sokağa çıkma yasağı), sokak veya bağış merkezlerinde virüs kapma korkusu, kişilerin kendini izole etmesi nedeni ile bağış yapmaktan vazgeçmeleridir. Tüm hematoloji klinikleri lösemi hastaları için transfüzyon eşliğini gözden geçirmelidir. Örneğin eritrosit süspansiyonu için eşik değeri 7 gr/dL çekilebilir. Trombosit transfüzyonu ihtiyacı olan hastalarda trombosit desteği ihtiyacını azaltmak için epsilon amino kaproik asit gibi antifibrinolitik ajanların kullanılması yararlı olabilir.⁴ Ayrıca semptomatik hale gelmiş bir donörden nasıl ve ne zaman kan ürünü elde edilebilir konusu açık değildir. Burada konvelasan plazma kullanılabilmesi için nötralizan antikor titresine bakılması yardımcı olabilir. Kan ürünlerinin temin edilmesine yönelik yaklaşım elektif cerrahi işlemlerin azaltılması ile kısmen karşılanabilir. Kan ürünleri ile ilişkili olarak ülkelerin transfüzyon dernekleri kanıt dayalı pandemi dönemine ait transfüzyon politikaları oluşturmalıdır. Büyüme faktörlerinin kullanılması nötropeni ve nötropenik ateş riskini azaltarak hastaların hastanede kalma süresini azaltabilir. Bu nedenle akut promyelositik lösemi dışındaki hastalarda kullanılması yararlı olabilecektir. Almanyadan yapılan bir çalışmada hematolojik bir hastalığı olmayan 19 COVID-19 hastasının 5'inde invaziv aspergilozis saptanmıştır. Bu bilgi bize COVID-19 döneminde AML hastalarının antifungal profilaksisinin daha titiz yapılması gerektiğini işaret etmektedir.⁷

KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILMALI MIDIR ?

Kök hücre nakli merkezlerinde ulusal, lokal ve kurumsal kılavuzlar oluşturulmalı ve bu kılavuzlara uyulmalıdır.

Nakil merkezlerinde sağlık personeli genel hijyen kurallarına titizlik ile uymalıdır. Solunum yolu ile ilişkili semptomları olan sağlık çalışanları evde kalmalıdır. Kılavuzlar gereği personele COVID-19 testi yapılması önerilir. Ziyaretler yasaklanmalıdır. Görüşmeler sanal ortamda gerçekleştirilmelidir. Vizit sayı ve süreleri azaltılmalıdır.

Donöre ait sorunlar: COVID-19 döneminde öncelikle donör bulma güç olmaktadır. Kök hücre donörü olan kişide COVID-19 tanısı var ise donasyon ertelenmeli bu kişi en az 3 ay süre ile donör listesinden çıkarılmalıdır. Üç ay sonra donör yeniden değerlendirilmelidir. Ancak nakil yapılacak hasta acil ve başka donör mevcut değil; donör tamamen sağlıklı ise lokal karantina kuralları çerçevesinde dikkatli risk değerlendirmesi yapılarak daha erken bir dönemde donasyon yapılabilir. Donör COVID-19 ile enfekte değil ancak yakın temas söz konusu ise bu takdirde 28 gün süre ile donasyon yapılmamalı ve COVID-19 yönünden yakın takip edilmelidir. Donörler donasyon öncesi en az 28 gün genel hijyen krallarına iyi bir uyum göstermiş olmalıdır.⁸ Enfeksiyonun yaygın olduğu bölgelerde asemptomatik taşıyıcılığı ortadan kaldırmak için donörlerde COVID-19 taraması yapılabilir.

Alıcıya ait sorunlar: Planlanan transplantasyon ve CAR-T cell tedavisi yapılmadan önce hastalar evde 14 gün izolasyona tabii tutulması ve bu esnada gereksiz vizit yapılmaması yararlıdır. Tüm hastalar solunum yolu enfeksiyonuna ait belirtileri olup olmadığına bakılmaksızın COVID-19 yönünden taranmalıdır. Eğer transplantasyon veya CAR-T cell tedavisi yapılacak hastada COVID-19 enfeksiyonu mevcut ise Avrupa Hastalıklardan Korunma ve Kontrol merkezine (ECDC) göre en az 3 ay ertelenmelidir. Ancak hastalığın aktif olduğu veya yüksek riskli COVID-19 hastalarında nakil hasta asemptomatik olana kadar ve bir hafta ara ile en az 2 PCR testinin negatif olmasına kadar beklenmelidir. COVID-19 tanısı konulan bir kişi ile yakın temas söz konusu ise 14 tercihen 21 gün bir işlem (mobilizasyon, kemik iliği harvest, hazırlama) yapılmamalıdır. Hasta COVID-19 yönünden yakın takip edilmeli ve nakil işlemi öncesi PCR ile COVID-19 negatifliği gösterilmelidir.^{8,9}

KAYNAKLAR

1. Bolaman Z. COVID-19 enfeksiyonu ve hematolojik bulgular. HematoLOg2020 Baskıda.
2. Zini g, Bellesi S, Ramundo F, D'Onofrio g. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. Am J Hematol. 2020;1-3.
3. Frater JL, Zini g, D'Onofrio g, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. Int J Lab Hematol. 2020.
4. Tallman M, Rollig C, Zappasodi P, Schiller g, Mannis g, Olin R, et al. COVID-19 and acute myeloid leukemia: Frequently asked questions (Version 1.1; April 7, 2020) Available at <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-acute-myeloid-leukemia>.
5. Kim DS, Kangi KW, Lee SR, Parkı Y, Sungi HJ, Kim SJ, et al. Comparison of consolidation strategies in acute myeloid leukemia: high-dose cytarabine alone versus intermediate-dose cytarabine combined with anthracyclines. Ann Hematol. 2015;94: 1485-92.
6. Raza A, Assal A, Ali AM, Jurcic Jg. Rewriting the rules for care of MDS and AML patients in the time of COVID-19. Leukemia Research Reports 2020 <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2020.100201>.
7. Koehler P, Comely OA, Bottiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis. Mycoses. 2020. doi: 10.1111/myc.13096. [Epub ahead of print].
8. EBMT, Coronavirus Disease COVID-19: EBMT Recommendations (uPDATE MARCH 16, 2020), Available from: (2020) <https://www.ebmt.org/ebmt/news/coronavirus-disease-covid-19-ebmt-recommendations-update-march-23-2020>
9. Waghmare A, Boeckh M, Chemaly R, Dadwal S, Papanicolaou g, Pergam S. Interimguidelines for COVID-19 management in hematopoietic cell transplant and cellular therapy patients (Version 1.2; March 18, 2020) <https://www.astct.org/communities/publichome?CommunityKey=d3949d84-3440-45f4-8142-90ea05adb0e>.

COVID-19 ve Akut Lenfoblastik Lösemi

COVID-19 and Acute Lymphoblastic Leukemia

Şerife SOLMAZ^a,
MehmetAli ÖZCAN^b

^aİzmir Kâtip Çelebi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

^bDokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, İzmir, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:

Şerife SOLMAZ
İzmir Kâtip Çelebi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, TÜRKİYE
solmazserife@yahoo.com

ÖZET Yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tüm dünyayı etkileyen bir pandemiye yol açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) son verilerine göre dünyada yaklaşık 3.5 milyondan fazla kişiyi etkilemiş ve yaklaşık 250 bin kişinin ölümüne neden olmuştur. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarımız hastaneye sık başvurusu ve uzun süre hastane yatışı nedeni ile COVID ile daha fazla maruz kalabilir. Bu nedenle ALL hastaları COVID-19 enfeksiyonu için yüksek riskli popülasyona girmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun neden olduğu solunum yetmezliği, yoğun bakım gereksinimi oldukça çoktur. Buna karşın literatürde tıbbi araç, hastane ve yoğun bakım ünitesindeki yetersizlikler ile ilgili birçok rapor vardır. Bunlar hastalarımızı takip ederken bizim için önemli sorunlara yol açmaktadır. Tıbbi kaynaklara erişebilirlik, hastalarımızın takip ve tedavi sürecini etkileyebilmektedir. Ülkemizde, bu konuda kemoterapi alan kanser hastaları ve nakil merkezlerini ilgilendiren genelgeler yayınlanmıştır. Hastalarımızın tedavi sürecinin aksatmadan, COVID-19 riskini en aza indirecek tedbirler alınmıştır. Bu makalede COVID-19 pandemi döneminde ALL hastalarının pratik yönetimine odaklanacağız.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi; COVID-19; tedavi seçenekleri

ABSTRACT Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) caused a pandemic affecting the whole world. It has affected more than 3.5 million people and has been responsible for more than 250,000 deaths world wide. The patients with ALL might be more exposed with COVID-19 due to constant medical visits and long of hospital stay time. Therefore the patients with ALL are in high risk population for COVID-19 infection. The respiratory failure caused by COVID infection, need for intensive care is quite high. However, there are many reports regarding the deficiencies in the medical equipment, hospital and intensive care unit beds in the literature. These cause important problems for us while following our patients. Access to medical resources can affect to follow-up and treatment process of our patients. Circulars on the cancer patients who receiving chemotherapy and transplant patients regarding have been published in our country. Measures were taken to minimize the risk of COVID-19 without disrupting the treatment process of our patients. In this article, we will focus on the practical management of patients with ALL during the COVID-19 pandemic.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia; COVID-19; treatment options

Tüm dünyayı etkileyerek pandemiye yol açan COVID-19 DSÖ' nün son verilerine göre 3,5 milyondan fazla kişiyi etkilemiştir. Bu yaygın pandemi nedeni ile hastalarımızın takip ve tedavi süreci değişime uğramıştır.¹⁻³ Hematolojik hastalıklarımızın önemli bir bölümünü oluşturan akut lösemi kemik iliğinde immatür blastların olgunlaşmaksızın aşırı çoğalması ve ilikte veya ekstramedüller alanlarda birikmesi ile ortaya çıkan malinedir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL)'de; T ve B lenfositlerin olgunlaşmasının bloke olarak aşırı proliferasyonu ile gelişir. ALL'nin başlangıcında genelde ani gelişen kemik iliği yetmezlik bulguları görülürken, daha az oranda da nodal ve ekstranodal bölgelerin tutulum belirtileri görülmektedir. ALL insidansı % 1-1,5 olup, erkek/kadın oranı 1,2 (T ALL için 4)'dir. Tanı anı ortanca yaş 13'dür, yaklaşık % 60'ı 25 yaşından önce tanı alır, % 11'i ise 65 yaş üstüdür.⁴ ALL tanısı ve prognostik önemi olan fenotipik ve genotipik birtakım farklılıklar içermektedir. Bu farklılıklar göz önüne alı-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Solmaz Ş, Özcan MA. COVID-19 ve akut lenfoblastik lösemi. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.28-36.

arak verilen tedaviler ışığında tam remisyon (TR) oranları %80-90'larda olmasına rağmen, 3 yıllık toplam sağkalım (TS) hala %30-40'lar düzeyindedir.^{5,6} Son yıllarda özellikle adolesan ve genç erişkin olgularda çocuk protokollerinin kullanılması ile sonuçlar iyileşmiştir. Minimal rezidüel hastalığın (MRH) monitorizasyonu dahil prognostik faktörlere dayalı bireyselleştirilmiş tedaviler sonuçların iyileşmesine katkı sağlamıştır. Olumlu yöndeki gelişmeler daha çok genç olgularda gözlenirken, erişkin ve ileri yaş popülasyonda mevcut sağ kalım ve remisyon oranlarını daha da iyileştirmek, relaps hastalığı tedavi edilebilir için etkin ajanlara yönelik çalışmalar devam etmektedir. COVID-19 pandemi öncesinde bile çok zorlu bir tedavi süreci yaşanan ALL olgularımızı; pandemi döneminde daha da dikkatli yönetmeliyiz. Literatürde COVID-19 mortalitesini; yaş, demografik özellikler, ek hastalık varlığı, kullanılan ilaçlar, immüsupresyon durumu gibi birçok faktörün etkilediği gösterilmiştir. Yine kanserli hastalarda, şiddetli olay riskinin (yoğun bakıma yatma, invazif ventilasyon veya ölüm) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%39'a karşı %8).⁷ Makalemizde tüm dünyayı etkileyen ve ciddi bir pandemi yaratan COVID-19 döneminde ALL olgularımızın takibinden bahsedilecektir.

ETYOLOJİ

ALL etyolojisinde iyonize radyasyon, kimyasal mutajenler gibi çevresel etkenler suçlanmış ancak kesin sonuca varılamamıştır. Bunun yanında çocuklarda viral ve bakteriyel enfeksiyonlara anormal verilen kontrolsüz cevabın ALL gelişimini kolaylaştırabileceği savunulmuştur. Genetik faktörlerden de B-ALL olgularının %75'inde somatik anoploidi ve çeşitli kromozomal translokasyonlar saptanmıştır, bunların prognostik önemi bilinmekle beraber T-ALL olgularında ise gösterilen genetik farklılıkların önemi henüz net olarak anlaşılamamıştır, risk sınıflamaları MRH varlığına göre yapılmaktadır. B ve T hücreli ALL olgularında tanımlanmış olan genetik anormallikler ve prognostik önemi Tablo 1'de sunulmuştur. Özellikle hiperdiploidi, t(12;21) sonucu oluşan TEL-AML1 füzyon ürünü oluşumu ile sonuçlanan genetik durumlar çocuklarda daha sık olup iyi risk belirtisiyken, hipodiploidi, t(9;22) sonucu oluşan Philadelphia kromozomu (Ph + ALL) ise kötü risk göstergesi olup yaşla birlikte görülme sıklıkları artarak daha çok yetişkinlerde rastlanmaktadır.⁸⁻¹¹

KLİNİK

ALL hastalarının çoğu kısa süre önce başlayan kemik iliği yetmezliği sonucu tekrarlayan enfeksiyonlar, halsizlik, peşi veya diğer hemorajik sorunlar ile başvururlar. T-ALL

olgularında ise %85 mediastinal kitle mevcuttur. Olguların %4'ünde baş ağrısı, letarji, kranyal ve periferik sinir disfonksiyonları görülür. %7 olguda ise santral tutulum beyin omurilik sıvı (BOS) incelemesinde tespit edilir. Diğer organ tutulumları da daha nadir saptanır. Lösemi hastalarımızın %50-75'inde febril nötropeni vardır, pandemi döneminde ateşi, respiratuvar semptomu olan her hasta COVID şüphesi gibi davranılmaktadır. Bu nedenle de hastalarda tanısız süreçte gecikme yaşanabilmektedir. COVID enfeksiyonu 3-5 günlük inkübasyon süresi sonrasında, sıklıkla ateş ve öksürük semptomları ile başlar. Ancak vakaların %25-50'si asemptomatik olabilir. Enflamasyonun artışı ile 2. haftada klinik bulgular pik yapmaktadır. Pnömoni, solunum yemeziği, nörolojik bulgular, dissemine intravasküler koagulopati ve onunla ilişkili trombotik olaylar ile kardiyomiyopati gelişebilmektedir.¹² Enfeksiyon için genel risk faktörleri kanser hastalarında net değildir. Ancak ileri yaş, hipertansiyon ve diyabet kötü risk faktörleridir, yine kanser tanısı da risk faktörleri arasına alınmış olmakla beraber altta yatan malinitenin enfeksiyon seyrini değiştirmedeği ile ilgili verilerde vardır.^{13,14} Yine diğer literatür verileri incelendiğinde COVID-19 pandemi döneminde hastaneye yatan solid kanserli hastalarda olduğu gibi hematolojik tanı ile yatan hastalarda da COVID-19 enfeksiyon riski artmaktadır.¹⁵⁻¹⁷ Hematolojik tanısı olan hastalarda COVID gelişim riski ile ilgili veriler kısıtlı olmakla beraber bu konuda yapılan veriler incelendiğinde, bir çalışmada bu risk %10 olup, bu hastalarda ciddi hastalık gelişimi ve fatal olma riskide fazladır. Özellikle lenfoma ve ALL hastalarında COVID-19 daha sık gelişmiştir. Mortalitedeki artışın nedeni, COVID-19 ilişkili baskılanma ve bakteriyel ko-enfeksiyon olarak açıklanmıştır.¹⁸ Lösemi hastalarında; nötropeni, lenfopeni, hipogamaglobulinemi, Immüsupresyon, hiperkoagulopati durumu, diğer organ disfonksiyonları gibi pekçok nedenden dolayı COVID-19 açısından risk artmaktadır. ALL hastalarında, hastalık ve tedavi nedeni ile oluşan myelosüpresyon, hipogamaglobulinemi, CD20 B lenfositleri hedef alan ilaçların kullanılması, uzun süre steroid verilmesi, Metotreksat (mtx) kullanımı ile renal ve akciğer toksitesi, antrasiklin ilişkili kardiyotoksite ve L-asparaginaz (L-asp) ilişkili tromboz gibi durumlar COVID-19 için risk faktörleri arasında sayılabilir.¹⁹⁻²²

TANI

ALL gecikmeden tanı konularak hızla tedavi başlanması gereken bir durumdur. Hastalardan ayrıntılı anamnez alınmalı, mantar enfeksiyonu, sinüzit bulguları, hemoptizi sorgulaması ve nörolojik bulguları da içeren geniş öykü alınarak ona yönelik dikkatli muayene yapılmalıdır. Tanı

TABLO 1: B ve T hücreli akut lenfoblastik lösemide gözlenen sitogenetik ve moleküler bozukluklar.

Genetik alt grup	Mutasyon	Sıklık	Prognoz
B hücreli ALL			
Hiperdiploidi	RTK-RASSinyalizasyon,	Çocuklarda%25, Erişkinde %3	İyi
Hipodiploidi	RASakivasyon, IKZF3, TP53, IKZF2, RB1	Çocuklarda%2, Erişkinde %<1	Kötü, Çok kötü
MLL(KMT2A)rearanjman	MLL(KMT2A)rearanjman, PI3K-RASSinyalyolağı	İnfanlarda>%80,Çocuklarda%<1, Erişkinde%15,AYA %4	Çok kötü
ETV6-RUNX1 translokasyonu, t(12;21)(q13;q22)	ETV6-RUNX1	Çocuklarda %5, Erişkin, AYAca%<5	İyi
TCF3-PBX1 translokasyonu, t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1	Çocuklarda, Erişkin, AYAca%5	İyi
TCF3-HLF variant of t(1;19)(q23;p13)	TCF3-HLF	< %1	Kötü
BCR-ABL1 Philadelphia kromozomu,t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1, IKZF1, CDKN2A, CDKN2B, PAX5	Çocuklarda%2-5, Erişkin %25, AYA%6	Kötü
Ph-benzeri ALL	CRLF genrearanjmanı (%50), ABL1/2%12, JAK-2%10, EPOR mut%3-10, RAS%2-8	Çocuklarda%10, Erişkin %20, AYA%25-30	Kötü
DUX4 ve ERG-deregule	DUX4 genrearanjmanı ve overekspresyonu, ERG delesyonu	%5-10	İyi
MEF2D genrearanjmanı	MEF2D- BCL9 Füzyonu, HNRNPUL1, SS18, FOXJ2, CSF1R, DAZAP1	Çocuklarda %4, Erişkin, AYAca%7	Kötü
ZNF384 genrearanjmanı	ZNF384 rearanjmanı (EP300, CREBBP, TAF15, SYNRG, EWSR1, TCF3, ARID1B, BMP2K, or SMARCA2)	Çocuklarda %5, Erişkin, AYAca %10	Orta
T hücreli ALL			
t (10;14)(q24,q11)	TLX1 (HOX11)füzyonları	%7	İyi
t (7;19)(q34,p13)	LYL1 füzyonları	%10	Kötü
t (1;14)(q32,q11)	TAL1, LMO1	%55	Kötü
t (1;7)(p32,q34)	LMO2 füzyonları		
t (11;14)(p15,q11)	TLX3 (HOX11L2)	%25	Kötü
7p15 translokasyonları	HOXA10, HOXA9	%3	Kötü
KMT2A rearanjman	KMT2A-AFF1, PICALM-MILLT10 TRA-MYC, TRC-MYC	%5 %5 %1	Kötü
ETP		%10	Kötü
NOTCH1 mutasyonu		%60	İyi
t (9;14)(q34,q32)	NUP214-ABL1	%10	Kötü
Nüks ALL			
	CREBBP mutasyonu	%20	Steroid direnci
	NT5C2 mutasyonu	%20	Antimetabolit direnci
	RAS mutasyonu	%40	
	SETD2 mutasyonu	%12	

aşamasında tam kan sayımı, periferik yayma, biyokimyasal parametreler, HBV, HCV ve HIV durumu, kemik iliği incelemesi (Aspirasyon, Akım sitometrisi, sitogenetik analiz, Fluorescence in situ Hibridizasyon (FISH), biyopsi) yapılmalıdır. Tanı alan hastalarda reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile Ph kromozomu aranmalıdır. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumu düşünlmekte ise BOS incelemesi (sitosantrifüj, akım sitometri

ile) gereklidir. Yeni tanı alan hastalarda AC grafisi zorunludur. Bunun yanında; lenfadenopati, mediastinal genişleme ve organ tutulum bulguları mevcut ise tomografi görülmelidir. ALL hastalarımızda; ileri yaş, tanı anındaki beyaz küre sayısı, MSS tutulum durumu, birtakım spesifik immüfenotipler ve sitogenetik anormallikler prognostik öneme sahiptir. Tablo 2'de yaygın olarak kullandığımız prognostik faktörler sunulmuştur.

TABLO 2: Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda prognozu etkileyen faktörler.

	İyi Risk Faktörleri	Kötü Risk Faktörleri
Demografik ve Klinik Özellikler		
Yaş	1-10 yaş arası	<1 yaş, >10 yaş
Cinsiyet	Kadın	Erkek
et Irk	Beyaz	Siyah
Klinik, Biyolojik ve Genetik Özellikler		
MSS tutulumu	Yok	Var
Tanı Beyaz küre sayısı	B-ALL için beyaz küre sayısı <50×10 ⁹ , T-ALL için beyaz küre sayısı <100×10 ⁹	B-ALL için beyaz küre sayısı >50×10 ⁹ , T-ALL için beyaz küre sayısı >100×10 ⁹
	B hücre serisi	T hücre serisi
	Hiperdiploidi, ETV6-RUNX, TCF3-PBX1 ve trizomi 4, 10, 17	Hiperdiploidi, BCR-ABL1 Ph+, MLL rearrangmanı, TCF3-HLF, kompleks karyotip (≥5 kromozomal anomali)
Genomik Özellikler	DUX4-rearrangmanı (ERG delesyonu)	IKZF1 delesyon, Ph benzeri mutasyon, MEF2D-rearrangmanı
Tedaviye Yanıt		
Minimal Rezidüel Hastalık (MRH)	MRH saptanmaması veya MRH düşük <10 ³ hücre tespit edilmesi	MRH yüksek >10 ³ hücre tespit edilmesi

COVID-19 pandemi sürecinde gerek izolasyon önlemleri, gerekse temasdan kaçınmak için sağlık kuruluşlarına geç başvuru, yine sağlık personeli ve sağlık kuruluşlarının COVID hasta yoğunluğu gibi birtakım nedenlerden dolayı hastalarımızın tanı süresi uzamaktadır. Bu nedenle hastalar ciddi semptomlar, hiperlökositoz vs yüksek risk faktörleri oluştuktan sonra hastanelere başvurmaktadır. Bu da tedavi yanıtlarını etkilemektedir. Yeni tanı alan tüm hastalara nazofarengeal örnekleme ile PCR negatifliği saptanmalı, yine şüphe edilen olgularda tomografi dahil tetkikler yapılarak COVID enfeksiyonu olmadığı gösterilmelidir.

TEDAVİ

COVID PANDEMİ DÖNEMİ ÖNCESİ TEDAVİ

Tedaviye başlamadan önce yeterli hidrasyon sağlanmalı, ürat nefropatisinin önlenmesi için kemoterapiden en az 24 saat öncesi allopurinol verilmelidir. Hastalarda bulky nodal hastalık, ektranodal hastalık, >100×10⁹ beyaz küre sayısı olması, tümör lizis sendromu gelişmesi halinde rasburikaz alternatif olabilir (Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği halinde hemoliz olabilir, gözden kaçmamalıdır).²³⁻²⁵ Anti-fungal, antiviral ve kotrimoksazol profilaksisi önerilmektedir. İndüksiyon tedavisi ile G-CSF kullanımı da indüksiyon tedavi mortalitesini, enfeksiyon sıklığını azalttığı bilinmektedir.

ALL tedavisi; indüksiyon, konsolidasyon, intensifikasyon ve idame tedavilerinin oluşturduğu 4 fazdan oluşur (Şekil 1). Bunun yanında MSS tutulumuna yönelik intra-

tekal uygulama tedavinin bir parçasıdır. Yüksek riskli olan grupta ve MRH hastalık olanlarda allogenetik kök hücre nakli yapılmalıdır. Bu yoğun tedavi ile 5 yıllık sağkalım çocuklarda %90'lara ulaşmaktayken, erişkinlerde bu oran %45 civarındır.^{26,27} Genç erişkin adolesanlarda pediatrik rejimler ile tedavi sonucunda 5 yıllık sağkalım oranları %50 ve iyi risk grubunda olanlarda sağkalım %70-80 seviyelerine ulaşmaktadır. 60 yaş üstünde ise bu tedavi modaliteleri ile sağkalım %20 civarındır.^{28,29}

İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Tedavinin amacı mümkün olan en kısa zamanda, en az yan etki ile tam remisyon elde etmektir. Erişkin ALL indüksiyon rejimleri steroid, vinkristin, antrasiklin (daunorubisin veya doksorubisin) ve L-Asparaginaz (L-asp) içermektedir. İndüksiyon tedavi süreci en riskli dönemdir ve protokollere ve hasta yaşına bağlı mortalite %2-20 arasındadır. Steroidler çoğunlukla enfeksiyon semptomlarını maskeleyebilir, bu nedenle uyanık olmalı ve nötropenik ateş süreci dikkatli yönetilmelidir. Ek olarak kullanılan ilaçlar ile ilgili toksite ve ilaç etkileşimleri de diğer yaşanan problemlerdir. L-asp kullanımı ile fibrinojen, antitrombin düzeylerinde azalma, tromboz riskinde artma, transaminaz yüksekliği ve pankreatit riskinde artış gibi toksiteler gelişebilmektedir.^{30,31} Ph + ALL imatinib tedavisi ile hepatotoksite artışı mortalitede artış gösterilmiştir. Ph + ALL tedavisinde standart indüksiyon tedavisine tirozin kinaz inhibitörü eklenmelidir. İlk çalışmalar imatinibin tedaviye eklenmesi ile olup tam yanıt oranları %90 civarındır, ancak MSS geçişi az olduğundan MSS relapsı gözlenmiştir. İkinci sıra dasatinipin

MSS geçişi daha iyi olup, tam yanıt oranları %90'dan fazladır. Yine 5 yıllık sağkalım oranları dasatinip ile %86, imatinip ile %70-72 olup dasatinip lehinedir.³²⁻³⁵

KONSOLIDASYON TEDAVİSİ

Amacı, lösemi hücrelerini kalıcı olarak ortadan kaldırmak ve dirençli hastalığın yeniden ortaya çıkmasını önlemek için remisyonadaki hastalara verilir. Çoklu ilaç tedavisi ile MSS'ne yönelik tedaviyi içerir. Hastalar remisyonunda olduğu için, indüksiyondan daha iyi tolere edilir.

İNTENSİFİKASYON TEDAVİSİ

Konsolidasyon tedavisini takip eden indüksiyon tedavisi sırasında kullanılan benzer ilaçlar ile tedaviye devam edilir.

İDAME TEDAVİSİ

ALL tedavisinin bir parçası olup standart yaklaşım 2-3 yıl boyunca günlük 6-merkaptopurin, haftalık mtz, ve belli aralıklar ile vinkristin ve steroid tedavilerinin devamıdır. Tedavinin amacı MRH ortadan kaldırmaktır.

MSS TEDAVİ VE PROFİLAKSİ

MSS hastalığı tanı anında mevcut ise indüksiyon boyunca BOS iki ardışık numunede negatifleşene kadar 1-2 haftada bir intratekal mtz uygulanmalıdır. Nakil planı yok ise indüksiyon ardına kraniyal radyoterapi (RT) verilmelidir. ALL santral relapsını önlemeye yönelik intratekal profilaksi; mtz, sitarabin ve hidrokortizon kombine uygulamalarını içermektedir. Geçmişte ALL hastalarında RT sık kullanılırdı, ancak nörokognitif defisit, endokrinopati, sekonder kanser ve gecikmiş mortalitede artma nedeni ile günümüzde daha az uygulanmaktadır.³⁶

ALLOGENİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Uygun dönöre sahip, kötü risk faktörleri bulunan fit hastalarda şüphesiz mevcut en etkili tedavidir. Ph+ ALL olgularında ilk sıra konsolidasyon sonrası ve yine MRH sahip ALL hastalarında da allogenik kök hücre nakli önerilmektedir.^{37,38}

YENİ AJANLAR

Son yıllarda ALL tedavisinde de hedefe yönelik tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Bunlardan anti-CD20 Ritüksimab ve Ofatumumab bu seçeneklerden biri olup, CD20 + olan B-ALL olgularında tedaviye eklenmesi halinde yanıtların arttığı gösterilmiştir.^{39,40} ALL tedavisinde hedefe yönelik çalşılan diğer tedavi seçenekleri Tablo 3'te sunulmuştur.⁴¹⁻⁴⁶

KİMERİK ANTİJEN RESEPTÖR T HÜCRE TEDAVİSİ (KAR-T)

T hücrelerinin KAR'lar ile genetik modifikasyonu hematolojik malignitelerde gen mühendisliğinin önemli bir atılımı olup, adaptif immünoterapinin bir çeşidi olmuştur. ALL'de kullanılan KAR-T tedavileri sıklıkla CD19'u hedef almıştır. KAR-T tedavileri oldukça heyecan verici olmakla birlikte, diğer tedavilere göre teknik ayrıntıları mevcuttur. Ayrıca sitokin salınımı sendromuna neden olabilir. Bu durumda erken tedavi yaklaşımı (hemodinamik dengenin sağlanması, IL6 inhibitörü olan tocilizumab kullanımı) büyük önem taşımaktadır. Sitokin salınım sendromunda steroid kullanımı KAR-T'lerin aktivitesini azalttığı için uygun olmamakla birlikte hayati tehlike durumunda kullanılabilir.⁴⁷

COVID PANDEMİ DÖNEMİNDE TEDAVİ

COVID pandemi döneminde tanı alan hastalarımızda tedaviye başlama, geciktirme ya da tedavi almakta olan hastaların tedavi devamı, tedaviyi durdurma kararı oldukça güç olmaktadır. Bu süreç, hastaya özgü yaş, komorbidite, COVID ile enfeksiyon, COVID teması ile hastalığın durumu gibi faktörlerin yanında sağlık personeli, kurumun yatak durumu gibi pekçok durumdan etkilenmektedir. Her hasta için optimal bakıma yönelik tüm alternatif seçenekler dikkatle gözden geçirilmelidir. Yeni tanı alan tüm hastalar COVID-19 için taranmalı ve nazofarengeal örnekten PCR negatifliği gösterilmeli, gerekir ise tomografi ile görüntüleme dahil tüm gerekli tetkikler yapılmalıdır. Tablo 4'te bu süreçte ALL hastalarımız için önerilen tedavi modaliteleri sunulmuştur. Hastalarımızın tedavi sürecinde profilaksi tedavileri eksiksiz verilmeli, bunun yanı sıra, özellikle pandemi döneminde G-CSF tedavisi uygulanarak nötropenik süre azaltılmalıdır. Ayrıca hastalarımızın kan ürünü eksikliği yaşamasına engel olacak şekilde süreci yönetmek gerekmektedir.

Ph-negatif ALL; hastalarda amacımız küratif tedavi vermektir. <60 yaş hastalarda; HCVAD (hiperfraksiyone siklofosomid, vinkristin, doksorubisin, mtz, sitarabin, deksametazon ve intratekal mtz) standart ALL tedavi rejimlendendir. Pandemi döneminde bu tedavi adapte edilerek mini HCVD (yani; %50 doz azaltılmış siklofosomid ve deksametazon, %75 doz azaltılmış mtz, %83 doz azaltılmış sitarabin, doksorubisinsiz olarak) ± Ritüksimab ve myelosupresyonu en aza indirmek için inotuzumab, blinatumomab ile uygulamalar önerilmektedir. Bu rejim genç hastalarda güvenli olmakla beraber yaşlı hastalarda yoğun myelosupresyona yol açmaktadır. Genç hastalarda ikinci seçenek 4 siklus HCVAD ± rituximab ardından, 4 siklus blinatumomab ve idame tedavi olabilir. Blinatumomab kul-

TABLO 3: Tedavide kullanılan yeni ajanlar.

Çalışma	Hastalık Durumu	Tedavi	Yanıt Durumu	ASCT	Medyan izlem süresi	Sağkalım	Toksite
Inotuzumab özgüçlü							
DeAngelo et al. (2017) ³⁸	Relaps/ Refrakter B-ALL, %26 Ph+	4 haftalık döngüler şeklinde 1,2-1,8 mg/m ² d1,d8,d15, Faz 2 de 1,8 mg/m ² devam 1,8 mg/m ² d1,d8,d15,4 haftalık döngüler & konvansiyonel kemoterapi	CR ve CRi %68, CR %32	%33	23,7 ay	Medyan 7,4 ay, 12 ayda %30	%6 sinüsal obstrüksiyon sendromu
Kantaşyan et al. (2016) ³⁹	Relaps/ Refrakter B-ALL, Ph+ %22 & %13		CR ve CRi %74,8% ⁴⁰	%48 & %22	29,4 ay	Medyan 7,7 & 6,2 ay, 24. Ayda %23,3% ¹⁰	%14 & %2 sinüsal obstrüksiyon sendromu
Blinatumomab							
Topp et al. (2015) ⁴¹	Relaps/ Refrakter B-ALL	4 hafta IV kontinü infüzyon, 2 hafta ara ile 2 döngü ardından ASCT ya da 3. siklus	CR ve CRi %43, CR %33	%17	9,8 ay	Medyan 6,1 ay	%2 sitokin sal. Send, %13 nörotoksite
Kantaşyan et al. (2017) ⁴²	Relaps/ Refrakter B-ALL Ph- 405 hasta	Blinatumomab grubu, Kemoterapi grubu + ASCT	CR ve CRi %44,8% ²⁵	%24 & %24	11,7 & 11,8 ay	Medyan 7,7 & 4 ay	%14,8% ¹⁰ sitokin sal send, %9 & %8 nörotoksite
Tisagenlecleucel							
Mauad et al. (2018) ⁴³	Relaps/ Refrakter B-ALL	CTL019 (tisagenlecleucel) Tek infüzyon	%81 (CR ve CRi)	8 hasta (%11)	13,1 ay	Medyan 19,1 ay, 12 ayda %76	%77 sitokin sal. Send, %40 nörotoksite

lanımı ile daha az myelosupresyon, hastane yatışı süresinde kısalma ve derin MRH eldesi sağlanmaktadır. ≥ 60 yaş hastalarda ise; Mini-HCVD + inotuzumab \times 4 siklus takiben blinatumomab (4 siklus) önerilmektedir. İntratekal profilaksi aynı şekilde uygulanmalıdır. COVID-19 aktif enfeksiyonu ya da şüphe var ise tedavi kişiselleştirilmelidir. Hafif, orta şiddette dahi semptom var ise tedaviye ara verilmelidir.²⁰

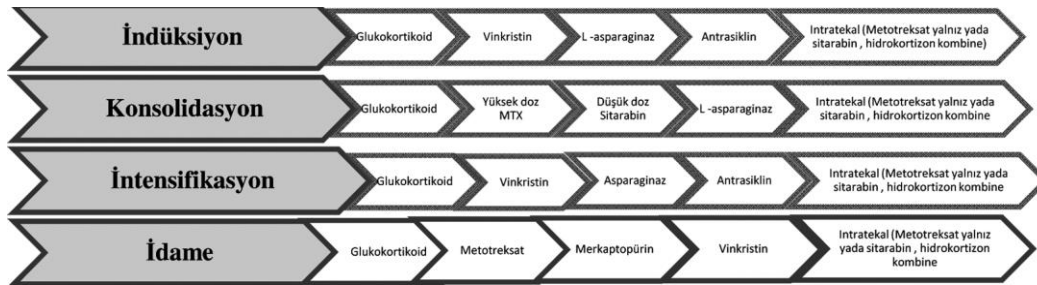
Ph-pozitif ALL; Ponatinib yanına blinatumomab ya da düşük doz inotuzumab kullanılabilir. Ponatinib ulaşamıyor ise ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü kullanılabilir. Sitokin salınım sendromu açısından dikkatli olunmalı ve gerekir ise tümör yükünü azaltmak için steroid ya da siklofosfomid önceden uygulanabilir. Blinotimumab ulaşamıyor ise; alternatif olarak mini-HCVD + TKI ya da TKI+ vinkristin+ steroid tedavisi seçenek olabilir. İntratekal profilaksi tedavi aynı şekilde devam etmelidir.²¹ Ph + ALL olguları için, COVID-19 pandemi döneminde hızla moleküler testler ile Ph varlığı tespit edilip TKI (dasatinip yalnız ya da steroid eşliğinde) tedavisi ile moleküler negatiflik %25 civarında elde edilmiş, moleküler takipe göre Blinatumomab tedaviye eklenmesi ile yanıt oranı %60'lara çıkarılmıştır.⁴⁸

T hücreli ALL; Tedavi seçenekleri sınırlı olmakla beraber HCVD tedavisine nelarabin ya da L-Asp eklenmesi etkilidir. L-Asp ile myelosupresyon daha yoğun ve tromboz riski daha fazladır. < 60 yaş, fit hastalarda HCVD + nelarabin \pm L-Asp (pegile formu seçilebilir) önerilmektedir. ≥ 60 yaş hasta grubunda ilaçların doz ayarlanması uygundur.

Konsolidasyon ve İdame; Hasta COVID negatif ise tedavi derinliğini elde etmek için konsolidasyon tedavisi devam etmelidir. İndüksiyon tedavisindeki tolerans durumuna göre doz azaltımı gerekebilir. Eğer hasta indüksiyon sonrasında MRH negatif ise erken idame tedavisine geçiş düşünülebilir. MRH pozitif ise kötü prognozlu olacaktır, hastalar blinotimumab, inotuzumab klinik çalışmalarına alınabilir. MRH + vakaların nakil konusu tartışmalıdır. İdame tedavisi önemini korumaktadır. İdame tedavide visit sayısını ve immünsupresyonu azaltmak için vinkristin atlanabilir, 6-MP, MX ve prednizolon doz azaltılabilir. Remisyonunda olan hastalar 3-6 ayda bir telekonferans yöntemi ile takip edilebilir. Ph + ALL olgularında bcr-abl kontrolleri yapılmalıdır. Konsolidasyon amaçlı RT uygulanacak ise; COVID pandemi sürecinde hipofraksiyone ve kısa süreli yapılması önerilmektedir.

TABLO4: COVID pandemi döneminde tedavi önerisi.

			Tedavi Önerisi
İdame, konsolidasyon	Ph-negatif	<60 yaş	HCVAD × 4 siklus takiben blinatumomab × 4 siklus ya da mini-HCVD + inotuzumab ×4 siklus takiben blinatumomab × 4 siklus
	Ph-negatif	≥ 60 yaş	Mini-HCVD + inotuzumab × 4 siklus takiben blinatumomab × 4 siklus
		≥ 70 yaş	Mini-HCVD + inotuzumab × 2 siklus takiben blinatumomab × 8 siklus 2 siklus HCVAD ya da mini-HCVD + inotuzumab ardından
	Ph-negatif	MRH-pozitif	blinatumomab ya da klinik çalışma, Faydası daha fazla ise allogenik nakil
	Ph-negatif		Blinatumomab+ TKI ya da inotuzumab+ TKI
			Blinatumomab+ ponatinib
Geçmiş intensifikasyon		Blinatumomab ya da düşük doz inotuzumab	
İdame		İdame tedavisi önemlidir. İdame tedavide visit sayısını ve immunsupresyonu azaltmak için HCVAD, hiperfraksiyone siklofosomid, vinkristin, doksorubisin, metotreksat, sitarabin, deksametazon ve intratekal metotreksat, mini-HCVD, %50 doz azaltılmış siklofosomid ve deksametazon, %75 doz azaltılmış metotreksat, %83 doz azaltılmış sitarabin.	
		HCVAD ya da mini-HCVD ile MRH-negatif ise idame tedavi devam edebilir.	

**ŞEKİL 1:** Akut Lenfoblastik Lösemide İlk Sıra Tedavide Kullandığımız İlaçlar (COVID öncesi Dönem).

Kurtarma Tedavisi; COVID-19 negatif olduğu gösterilen relaps/refrakter hastalarda mini HCVD, inotuzumab ardından blinotimumab tedavisi ile yanıt alınarak allogenik kök hücre nakline verilmelidir. Seçilmiş hastalarda KAR-T dikkatli şekilde uygulanmalıdır. COVID-19 pozitif veya şüpheli durumda tedavi ara vermeli, en az 14 gün karantina uygulanmalı ve tüm semptomların gerilemesi beklenmelidir. Sonra da düşük yoğunluklu tedaviler kullanılabilir.

ALLOGENİK KÖK HÜCRE NAKLİ;

COVID-19 pandemi döneminde seyahat kısıtlamaları, insanların hastalık korkusu nedeni ile donöre ulaşılabilirlik, donörün enfeksiyon geçirme veya temas durumu gibi riskli durumlar nedeni ile oldukça etkilenmiştir. Nakil öncesi alıcının mutlaka RT-PCR ile COVID negatif olduğu gösterilmelidir. COVID teması mevcut ise 14 gün izolasyon ardından en az 1 hafta ara ile iki negatif test görüldükten sonra nakil hazırlığı devam etmelidir. Donör seçiminde

dikkatli olunmalı, donörün COVID semptomları taşımadığı ve temasın olmadığı mutlaka kontrol edilmeli, temas halinde 28 gün donasyon yapılmadan, izolasyon önerilmeli, sonrası testin negatif olduğu gösterildikten sonra nakil süreci devam etmelidir.^{49,50}

SONUÇ

Pandemi sürecinde hızla değişen durumlar nedeni ile ALL'nin yönetimi oldukça zordur. Bu durum; hastane tıbbi ekipman durumu, yatak sayısı, yoğun bakım koşulları, sağlık personeli durumu ve kan ürünü stoklarının sayısı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Hastaların optimal yönetiminde tıbbi kaynakların yeterliliği doğrultusunda tedavi süreci belirlenmelidir. COVID-19 enfeksiyon varlığında tedavi ertelenmelidir. Hastalarda uyguladığımız antibakteriyel, antiviral profilaksilerimiz devam etmeli ve her merkez kendi durumuna göre tedavi algoritmaları oluşturmalıdır. Günümüzde ALL tedavisinde önemli gelişme-

ler sağlanmıştır. Amaç daha etkin, toksisitesi düşük güvenilir tedavileri kullanmaktır. Hedefe yönelik tedaviler ile günümüzde hastanın kürü hedefleyen allogeneik kök hücre nakline ulaştırılması hedeflenmektedir. Yine pan-

demi döneminde nakil endikasyonu mevcut olan hastalarımızın tedavisi geciktirilmemesi en doğrusu olacaktır. Böylece hastalarımızda nakil ile sağ kalımın iyileştirilmesi sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic; 2020 [Internet] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [cited 06.05.20].
2. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2020. S1470-2045(20)3 0149-2.
3. Willan J, King AJ, Jeffery K, Bienz N. Challenges for NHS hospitals during covid-19 epidemic. *BMJ.* 2020;20(368):1117.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
5. Pulte D, Gonds A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood.* 2009;113:1408-11.
6. Pulte D, Jansen L, Gonds A, Katalinic A, Bornes B, Rensing M, et al. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PLoS One.* 2014;27:9.
7. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21:335-7.
8. Mooman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2010;115:206-14.
9. Harrison CJ, Mooman AV, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Reza JG, et al. Childhood and Adult Leukemia Working Parties. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol.* 2004;125:552-9.
10. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood.* 2008;111:4477-89.
11. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessels J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;342:998-1006.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
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. *Lancet.* 2020;395:1054-62.
14. Battagay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate - a word of caution. *Swiss Med Wkly.* 2020;150: w20203.
15. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21:335-7.
16. The Lancet O. COVID-19: global consequences for oncology. *Lancet Oncol.* 2020;21: 467.
17. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2020;21:e180.
18. He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia.* 2020. doi.org/ 10.1038/s41375-020-0836-7.
19. Gavillet M, Carr Klappert J, Spertini O, Blum S. Acute leukemia in the time of COVID-19. *Leuk Res.* 2020;92:106353.
20. Paul S, Rausch CR, Jain N, Kadia T, Ravandi F, DiNardo CD, et al. Treating Leukemia in the Time of COVID-19. *Acta Haematol.* 2020;11: 1-13.
21. Raza A, Assal A, Ali AM, Jurcic JG. Rewriting the rules for care of MDS and AML patients in the time of COVID-19. *Leuk Res Rep* 2020. doi: 10.1016/j.lrr.2020.100201b.
22. Perini GH, Fischer T, Gaiolla RD, Rocha TB, Belleso M, Teixeira LLC, et al. How to manage lymphoid malignancies during novel 2019 coronavirus (CoVid-19) outbreak: a Brazilian task force recommendation. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020. doi: 10.1016/j.htct.2020.04.002 [Epub ahead of print]
23. Pui CH, Evans WE. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Eng J Med.* 1998;339:605-15.
24. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N. Eng J Med.* 2011;364: 1844-54.
25. Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, Anderson SA, Cederberg D, Hohneker JA. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J. Clin Oncol.* 2000;18:1758-63.
26. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JD, Kaste SC, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29: 386-91.
27. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, Kumagai M, Saito T, Okimoto Y, et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *J Clin Oncol.* 2005;23:6489-98.
28. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, Silverman YB, Couban S, Supko JG, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2015;29:526-34.
29. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood.* 2012;119: 34-43.
30. Van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica.* 2016;101:279-85.
31. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, Marks DI, McMillan AK, Menne TF, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia.* 2017;31: 58-64.
32. Daver N, Thomas D, Ravandi F, Cortes J, Garris R, Jabbour E, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2015;100:653-61.
33. Jones D, Thomas D, Yin CC, O'Brien S, Cortes JE, Jabbour E, et al. Kinase domain point mutations in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia emerge after therapy with BCR-ABL kinase inhibitors. *Cancer.* 2008;113:985-94.

34. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, Rimpiläinen J, Mustjoki S, Smykka R, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2008;112:1005-12.
35. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121:4158-64.
36. Richards S, Pui CH, Gayon P. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:185-95.
37. Malard F, Chevallier P, Guillaume T, Delaunay J, Rialland F, Harousseau JL, et al. Continuous reduced nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-institution's three decade experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1217-23.
38. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:798-809.
39. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:1044-53.
40. Maiti A, Kantarjian HM, Ravandi F, Thomas DA, Khouri M, G. Manero G, et al. Hyper-CVAD plus ofatumumab as frontline therapy in CD20+ acute lymphoblastic leukemia: updated results of a phase II trial. *Blood*. 2017;130:3876.
41. DeAngelo DJ, Stock W, Stein AS, Shustov A, Liedtke M, Schiffer CA, et al. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22 positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. *Blood Adv*. 2017;1:1167-80.
42. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:740-53.
43. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INOVATE study. *Cancer*. 2019;125:2474-87.
44. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:57-66.
45. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:836-47.
46. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439-48.
47. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020;395(10230):1146-62.
48. Foà R, Bonifacio M, Chiaretti S, Curti A, Candoni A, Fava C, et al. Ph+ Acute Lymphoblastic Leukaemia in Italy During the Covid-19 Pandemic. A Campus ALL Study. *Br J Haematol*. 2020. doi: 10.1111/bjh.16758. [Epub ahead of print]
49. Waghmare A, Boeckh M, Chemaly R, Dadwal S, Papanicolaou G, Pergam S. Interim guidelines for COVID-19 management in hematopoietic cell transplant and cellular therapy patients (Version 1.2; March 18, 2020)
50. Sahu KK, Siddiqui AD, Cemy J. COVID-19 pandemic and impact on hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2020;1-3.

COVID-19 ve Miyelodisplastik Sendrom

COVID-19 and Myelodysplastic Syndromes

İpek YÖNAL HİNDİLERDEN¹,
Meliha NALÇACI²

¹İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
İstanbul, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
İpek YÖNAL HİNDİLERDEN
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
İstanbul, TÜRKİYE
ipekyonal@hotmail.com

ÖZET Dünyada yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonundan korunan herhangi bir bölge bulunmamaktadır. Oldukça enfeksiyöz olan bu patojen öksürük veya hapşırık ile bulaşır. COVID-19, küçük damlacık yoluyla insandan insana bulaşabilir. Bu virüsün diğer bir özelliği ayırt etmeksizin gençler, yaşlılar, sağlıklı bireyleri ve hastaları etkilemesidir. Virüsle ilgili bilgiler zaman içinde değişiklik göstermekle beraber, birkaç hafta önceki bilgiler günümüzde veya gelecek ay doğru olmayabilir. Bölgesel farklılıklar da görülmektedir. Bu virüs kişiselleştirilmiş tıbbi yaklaşımın önemini ortaya koymaktadır. Miyelodisplastik sendrom (MDS) tanımlı hastaların bakımı radikal bir şekilde COVID-19 tarafından değiştirilmiştir. Bu yazıda; teletıp, sanal ziyaretler, gecikmiş transfüzyon, kemoterapi tercihinin, hastanın kendisinin uygulayabileceği ilaçları seçmenin ve sağlık görevlileri tarafından eve yapılan ziyaretlerin yüksek riskli popülasyonun virüse maruziyetini nasıl minimuma indirebileceği özetlenmiştir. Ayrıca pandemi döneminde transplantın zorlukları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; miyelodisplastik sendromlar

ABSTRACT In reality, no parts of the world have been spared from novel coronavirus disease-19 (COVID-19). COVID-2019 has high infectious potential is transmitted via respiratory secretions. It's transmitted with droplets and the virus infects all patients regardless of age and of the presence of a pre-existing medical condition. What we know about the virus keeps changing from day to day. Not only the information is changing rapidly but also there are significant regional differences. This reemphasizes the importance for the need for personalized medicine. Treatment approach for myelodysplastic syndromes (MDS) has been significantly changed by COVID-19. This report summarizes how telemedicine, online visits, delayed transfusions, and chemotherapy, selecting to choose self-administered drugs and visits by home healthcare providers, are utilised to limit the exposure of this high-risk population to the virus. The difficulties in performing transplants during the pandemic will be elaborated.

Keywords: COVID-19; myelodysplastic syndromes

Koronavirüs, hayvanlarda veya insanlarda hastalığa neden olan büyük bir virüs ailesidir. Yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), en son saptanan koronavirüs ailesinden bir virüsdür.¹ Diğer koronavirüs türleri arasında Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS) ve Ortadoğu Solunum Sendromu (MERS) bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Mart 2020'de COVID-19'un pandemiye neden olduğu bildirilmiştir.² COVID-19'un gripten farklı olarak; enfekte bireyin direkt olarak öksürük veya hapşırığına maruz kalmadıkça havadan bulaşma olasılığının daha az olduğu bildirilmiştir. COVID-19, bu virüsü taşıyan kişi öksürdüğü veya soluk alıp verdiği zaman burun veya ağızdan yayılan küçük damlacık yoluyla insandan insana bulaşabilir. Bundan yola çıkarak hasta kişiden 6 adımdan (2 metre) fazla uzakta bulunmak önemlidir. Bu damlacıklar kişilerin çevresindeki cisimlerin üzerinde ve yüzeylerde kalabilir. Bu cisim veya yüzeylere temas sonrasında kişiler kendi göz, burun veya ağızına temas ederse COVID-19 bulaşı gerçekleşir.

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Yönel Hindilerden İ, Nalçacı M. COVID-19 ve miyelodisplastik sendrom. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.37-42.

Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Hizmeti (NHS) rehberliğinde akut tedavi gerektiren kanser hastalarından yola çıkarak COVID-19 ile enfekte olan bazı hastalık gruplarının özellikle ciddi hastalığa eğilimli olduğu söylenebilir. Bu hastalık grupları arasında aktif kemoterapi veya radikal radyoterapi uygulanan akciğer karsinomu ve hematolojik neoplaziler bulunmaktadır. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) medikal ofis sorumlusu olan 'Richard Schilsky' farklı kanserlerin farklı derecelerde immünsüpresyona neden olmalarıyla beraber hematolojik neoplaziler direkt olarak immün sistemi baskıladığı için bu kanserlerin COVID-19 ile enfekte olduklarında muhtemelen en büyük riski taşıyacağını bildirmiştir. Kolon, meme ve akciğer kanserlerinin tipik olarak immünsüpresyona neden olmadığını bildirmiştir.

'Birleşik Krallık MDS Hasta Destek Grubu' tarafından hematolojik neoplaziler içinde riskli hastalar belirlenmiştir. Bu yüksek riskli hastalar aşağıda özetlenmiştir:³

- Kemoterapi alan veya son 3 ayda kemoterapi almış olan hastalar
- Kanser için immünoterapi alan veya antikor tedavisi uygulanan hastalar
- Protein kinaz inhibitörü gibi immün sistemi etkileyen hedef kanser tedavisi alanlar
- Son 6 ay içinde kök hücre nakli yapılan veya hâlen immünosüpresif tedavi altında olan hastalar
- MDS, kronik lösemi, lenfoma veya miyelom gibi immün sistemi etkileyen hematolojik rahatsızlığı olanlar (tedavi altında olmayanlar dahil).

MDSTANILI HASTALARDA COVID-19

Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) tarafından COVID-19 döneminde hematolojik malignitelerin tedavisi ile ilgili sık sorulan soruların bir listesi yayınlanmıştır. COVID-19 pandemisi döneminde hematolojik malignitelerdeki indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinin rolünü tartışmaktadır. MDS ve COVID-19 için sık sorulan sorular ve cevapları aşağıda özetlenmiştir:⁴

■ MDS tanılı hastalar COVID-19 hastalığına daha kolay mı yakalanmaktadır veya COVID-19 ile enfekte olduğunda hastalığı daha ağır mı geçirir?

Tam fonksiyonel kemik iliğine sahip olgularla karşılaştırıldığında MDS'un COVID-19'a daha kolay yakalandığına dair bir veri henüz bulunmamaktadır. MDS tanılı birçok hastada nötropeni ve fonksiyonel nötrofil kusuru olduğu için viral enfeksiyon riskinden daha çok bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskinde artış olur. Bununla beraber ön çalışmalar,

hastaneye yatırılan COVID-19 tanılı hastaların büyük bir kısmının güncel kanser tanılı veya öncesinde kanser öyküsü olduğunu göstermekle beraber allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) yapılan MDS tanılı hastalarda viral enfeksiyon riskinde belirgin artış olduğuna ve muhtemelen bu riskin koronavirüs riskini de kapsayacağına işaret etmektedir. Sonuç olarak lenfopenik olan veya son bir yıl içerisinde transplant yapılan MDS tanılı hastalar virüs ile enfekte olduğu zaman virüsü sınırlandırmakta zorlanmakla beraber hastaneye yatış ve yoğun bakım ihtiyaçlarında artış görülür. Nötropeni ayrıca viral enfeksiyon sonrasında bakteriyel enfeksiyon riskini artırabilir.

■ MDS tanılı hastalarda tedavi yaklaşımı değiştirilmeli midir? (tedavi başlanması, tedavi seçimi, transplant kararı)

Yüksek riskli MDS tanılı olgularda (IPSS-R skoru >3.5) gecikme olmadan ve doz ayarlaması yapılmadan hipometile edici ajan ile tedaviye başlanmalıdır. Bu tedavi altında olan hastalarda tolerans ve klinik yanıt iyi olduğu takdirde relaps riskinden dolayı hipometile edici ajan kesilmemelidir. Hipometile edici ajanların COVID-19'un klinik seyrini etkileyip etkilemeyeceği net değildir. Hipometile edici ajanlar, hücrel tip 1 interferon yanıtını değiştirebildiği için virüse karşı hücrel yanıtın replikasyonunu hipotetik olarak değiştirebilir. Fakat bu gözlemin klinik öneminin kanıtı yoktur.

Düşük riskli MDS tanılı olgularda (IPSS-R skoru <3.5) tedavinin ana hedefleri; transfüzyonu minimuma indirmek ve hayat kalitesini arttırmaktır. Bu hasta grubunda immün sistemi baskılayan tedaviler bu dönemde ertelenmelidir. Bunun yanında hastane ile teması artıran tedaviler (örn. tedavi monitörizasyonu için sık laboratuvar tetkikleri veya enjeksiyon tedavisi için sık başvuru) ertelenmelidir. Transfüzyon ihtiyacını azaltan tedaviler (örn. eritropoezi stimüle eden ajanlar veya luspatercept) hastaneye başvuru ihtiyacını ve viral maruziyeti düşüreceği için kullanılmalıdır.

Hipometile edici ajanlara yanıtız olan hastalarda klinik denemelere katılmak tek tedavi seçeneği olabilir. Olgu bazında hastalar bu çalışmalara dahil edilmelidir. Bu dönemde AHKHN hâlen uygulanabilmekle beraber özellikle akraba dışı donörlerden hücre elde etmek zor olabilmektedir. Bazı merkezler özellikle yoğun bakım ünitelerindeki yatakların yetersizliği nedeni ile AHKHN'yi ertelemekle beraber bu durum hastalık progresyon riskini artırmaktadır. Miyeloablative tedavi başlamadan önce COVID-19 testi yapılmalıdır. Bazı hastalarda tedavi ertelenmesine rağmen bazılarında pozitif test saptandığı zaman tedavi yapmanın yarar/zarar oranı değerlendirilmelidir.

■ **MDS tanılı hastalarda transfüzyon eşiği değiştirilmeli midir?**

Birçok bölgede kan ürünlerindeki kısıtlanma nedeni ile transfüzyon aralığını arttırmak ve tolere edebilen hastalarda eritrosit için transfüzyon eşiğini düşürmek uygun olabilir (Hgb \leq 7 g/dl). Ciddi kardiyopulmoner hastalığı olan bazı komorbid hastalarda veya semptomatik hastalarda yaklaşım modifiye edilmelidir. Trombosit sayısı 10.000/mm³ olan hastalarda veya semptomatik kanama durumunda trombosit replasmanı yapılmalıdır. COVID-19'un kan ürünleri ile bulaştığının henüz bir kanıt bulunmamaktadır.

■ **MDS tanılı hastalarda ziyaret sıklığı değiştirilmeli midir?**

MDS tanılı hastalarda sıklıkla baskılanmış kemik iliği ve sık transfüzyon ihtiyacı olduğu bilinmekle beraber bu dönemde mümkünse yüz yüze yapılan ziyaretler ve laboratuvar değerlendirmeleri azaltılmalıdır. Tedavisiz izlenen MDS hastalarının ziyaretleri COVID-19 riski azalana kadar ertelenmeli veya ziyaret sıklığı aralıklı olacak şekilde azaltılmalıdır. Aktif tedavi alanların ziyaret sıklığını değiştirmek uygun olmamakla beraber kan sayımının düzenli monitörizasyonu gereklidir. Bu hastalarda laboratuvar ziyaretleri devam etmelidir. Fakat direkt muayene olgu bazında karar verilerek ortadan kaldırılmalı veya minimuma indirilmelidir.

■ **Pandemi döneminde MDS tanılı ve nötropenik ateşli hastanın tedavisi değiştirilmeli midir?**

Febril nötropenisi olan MDS tanılı hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyon riski artar. Klinik değerlendirme yapılarak uygun antibiyotikler başlanmalıdır. Solunum semptomları eşlik etmese bile ateş varlığında COVID-19 testi yapılmalıdır. Özellikle trombositopeni veya fonksiyonel trombosit kusurlarının eşlik ettiği MDS hastalarında ateş varlığında asetaminofen ibuprofene tercih edilmelidir.

■ **MDS tanılı ve ilişkili hastalar [örneğin lenalidomid ile tedavi edilen del(5q) hastaları] ilaçlarını stoklamalı mıdır?**

Bu öneriler yapıldığı zaman MDS tanılı hastaların spesifik ilaçlarında eksiklik bildirilmemiştir. Pandemi döneminde lenalidomid 28 günlük doz yerine 56 günlük doz olarak reçete edilebilmektedir ancak hastaların aylık takip edilmesi ve tetkiklerini yaptırması gereklidir.

■ **MDS/miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) overlap hastalıklarda herhangi bir spesifik öneri var mıdır?**

Kronik miyelomonositik lösemi (KMML) gibi MDS/MPN grubundaki hastalarda enfeksiyon varlığında

lökoid reaksiyon ve sitokin fırtınası ortaya çıkabilir. Sonuç olarak hipoksemi ve hemodinamik instabiliteye neden olup fataliteye neden olabilir. MDS/MPN lökoid reaksiyonlarından salınan birçok sitokin, ağır COVID-19 hastalarındaki sitokinlerle örtüşmektedir. COVID-19 taşıyan KMML hastalarında vaka takdimi şeklinde ölümler bildirilmiştir. SARS-CoV-2 hücrelerin içine giriş yapmak için anjiyotensin dönüştürücü enzim ilişkili karboksipeptidaz (ACE2) reseptörünü kullanır. ACE2, monosit ve makrofajlarda yüksek seviyede ekspresyonla beraber monosit ve makrofajlar sıklıkla çeşitli dokularda ACE2-ekspresyon eden hücrelerle etkileşim kurar. MDS/MPN overlap hastalığı ve lökositozu olanlarda sitoredüksiyon (örn. hidroksiüre) düşünülmelidir. Fakat hidroksiürenin sitopeni riskinde artış yapabileceği unutulmamalıdır.

■ MDS Kuruluşu (MDS Foundation) tarafından COVID-19 döneminde MDS hastaları ile ilgili öneriler yayınlanmıştır. MDS Kuruluşu'nun Tıbbi ve Bilimsel Danışma Kurulu üyeleri 'Rafael Bejar' ve 'Rena Buckstein' yanında MDS Kuruluşu'nun Yönetici kurul üyesi 'Michael Savona' tarafından yayınlanan öneriler aşağıda özetlenmiştir:⁵

■ Semptomsuz, tedavi altında olmayan, kan sayımı takipleri için belirlenmiş programı olan MDS hastalarına hekimleri ile tartışılarak klinik ziyaretler için alternatifler belirlenmelidir. Hastaların soruları telefon görüşmeleri ile yanıtlanmalıdır.

■ Aktif tedavi veya transfüzyon altında olan hastalar hekimi ile bağlantıya geçerek planlanmış şekilde randevularına katılmalıdır. MDS tanılı bir hastada öksürük, ateş, diyare, üşüme, tütreme gibi semptomlardan herhangi birinin varlığında MDS için takip edildiği polikliniğe başvurmadan önce olası virüs nedeni ile diğer immün sistemi baskılanmış hastalara bulaştırıcı olmamak için hekim veya hemşire ile bağlantıya geçmelidirler.

■ MDS tanılı tüm hastalar mümkünse seyahatten kaçınmalı, büyük kalabalıklar ile teması minimuma indirmeli, sık sık el yıkamalı, solunum semptomları olan veya son dönemlerde yaygın COVID-19 salgını olan ülkelere seyahat eden kişilerden kaçınılmalıdır.

■ Ateş ve/veya solunum semptomları olan hastalar, takip eden hekimine ulaşmalı (çoğu kanser merkezi online hekim görüşmesi sağlamaktadır) ve hematoloji kliniğine başvurmadan önce ne yapmaları gerektiğini öğrenmelidirler. Hastaneye maske takarak başvurmalarıdır.

■ Hasta bireyler ve büyük topluluklar ile temastan kaçınılmalıdır.

■ MDS tanılı bireylerde viral savunmanın mutlaka bozuk olması beklenmemesine rağmen çoğunlukla ileri yaş hastalar olduğu için yüksek risk altındadırlar.

■ Düşük nötrofil sayısı ile karakterize MDS hastalarının COVID-19 salgını döneminde aşağıda özetlenen genel önerilerden fayda göreceğine inanılmaktadır.

Aplastik anemi ve MDS Uluslararası Kuruluşu'nun (AAMDSIF) Medikal Danışma Kurulu üyeleri olan 'Mikkael Sekeres' ve 'Olatoyosi Odenke'nin' işbirliği sonucunda aşağıdaki genel öneriler hazırlanmıştır:⁶

■ Göz, burun veya ağız bölgelerine dokunmaktan kaçınılmalıdır.

■ Eller sık sık su ve sabunla en az 20 saniye yıkanmalı veya en az %60 alkol içeren el dezenfektanı kullanılmalıdır.

■ Öksürme veya hapşırma sırasında ağız ve burun tek kullanımlık kağıt mendil ile kapatıldıktan sonra mendil atılmalı ve eller yıkanmalıdır. Kağıt mendilin bulunmadığı durumlarda dirsek içi kullanılmalıdır.

■ Tokalaşmadan kaçınılmalıdır.

■ Hasta bireylerle yakın temastan kaçınılmalı ve hastalık semptomları olan bireylerin evi ziyaret edilmemelidir.

■ Sık kullanılan obje ve yüzeyler (örn. kapı kolları, kapı tokmağı, lamba açıp kapama düğmesi, tuvalet, musluk başı, dizüstü bilgisayar, cep telefonu, tablet, mutfak tezgahı) sık sık yıkanmalı ve dezenfekte edilmelidir.

■ Mümkün olduğunca seyahattan kaçınılmalıdır.

Kalabalıklardan ve büyük toplantılardan kaçınılmalıdır.

■ Halka açık yerlerde temasın fazla olduğu yüzeylerle temastan kaçınılmalıdır (örn. asansör düğmeleri, kapı kolları, merdiven parmaklığı, dokunmatik ekran). Düz yüzeylerin virüs veya bakteriyi taşıması daha olasıdır.

■ Herhangi bir soru veya spesifik konu varlığında hekim ile iletişime geçilmelidir.

AAMDSIF'nun Medikal Danışma Kurulu üyeleri olan 'Mikkael Sekeres' ve 'Olatoyosi Odenke', aktif hastalığı olan, post-ATG döneminde olan, kemik iliği transplantasyonu sonrası toparlanma sürecinde olan veya diğer kemik iliği yetersizliği tedavisi altında olan hastalar için aşağıda önerileri özetlenmiştir:⁶

■ Belirlenmiş randevusu olan hastaların randevuları ertelenmemelidir. Merkezler koronavirüsün yayılımını önlemek için ek önlemler almalıdır. Birçok sağlık kuruluşu

refakatçinin hastaya eşlik etmesini kısıtladığı için hastanın bakımını sağlayan kişi görüşmeye telefonla katılmalıdır.

■ Bazı bölgelerde kan bağışında azalma olduğu için hasta tolere edebilirse transfüzyon arasındaki süre arttırılmalıdır.

■ Evden çıkıldığı anda hastaların burnu ve ağız tamamen kapatılmalıdır.

■ Nötropenik hastalar nötropenik diyetle devam etmelidir. Nötropenik hastalar çiğ et, küflü peynir, fermente içecek, yıkanmamış meyve ve sebze içeren yüksek bakterili diyetten kaçınılmalıdır.

■ Hastalar üç aylık ilacının elinde olduğundan emin olmalıdır.

■ Gerekli hallerde hastalar kendilerini 14 gün karantinaya almalı ve kan transfüzyonu ve tedavi gerekliliği için hekimden görüş almalıdır.

'Birleşik Kırallık MDS Forumu' COVID-19 salgını döneminde MDS hastalarının tedavisi için daha spesifik bir rehber oluşturmayı amaçlamıştır. Bu önerilerin çoğunluğunda kanıt dayalılık kısıtlı olmasına rağmen bu salgın döneminde pratiktir ve konsensus niteliğindedir:⁷

■ Hipometile edici ajanlar-Azasitidin

■ PSS Orta-2/Yüksek riskli Yeni Tanı Hastalık

✓ Hemen hemen tüm hastaların azasitidin tedavisinin ilk 1-3 siklusunda nötropenik olması beklenir.

✓ Böylelikle hasta ve klinisyen için azasitidini ertelenmenin kabul edilir bir yaklaşım olup olmadığına karar verilmelidir. 'AZA-001' kayıt çalışmasında hastaların sadece %52'sinin tanıdan sonraki 1 yıl içinde tedavi edildiği gösterilmiştir (bu hastaların bazılarının daha düşük riskli olabileceği tahmin edilmektedir). Hastanın tedavisine hasta bazlı karar verilip ardından hasta ile tartışılmalıdır. Kapsamlı bir liste olmasa da aşağıdaki gruplar için tedaviyi erteleme kabul edilebilir:

■ Rölatif olarak korunmuş kan sayımı olan hastalar (örn. nötrofil>1000/mm³)

■ Son üç ay içerisinde stabil kan sayımı olan ve nötrofil>1000/mm³ olan hastalar

■ Blast sayısı düşük olan hastalar (<% 10)

■ İyi prognostik özellik taşıyan AML genetik/genomik özellikleri içermeyen hastalar

✓ Azasitidin tedavisinin acil olarak uygulanması gereken hastalarda ilk 2 siklus boyunca nötropenik sepsis ile hastane yatışını önlemek için G-CSF ve/veya antibiyotik profilaksisi ile tedaviyi uygulama düşünülmelidir.

- Bölgesel rehberler hazırlanarak azasitidin tedavisinin uygulanabilir olduğu durumlarda azasitidin enjeksiyonu için hastane başvurusunu minimuma indirmek için alternatifler üretilmelidir.

- Bölgesel rehberlere uygun şekilde kan sayımı monitörizasyonu azaltılmamalıdır. Fakat mümkünse örnekler evde alınmalı ve bölgesel kan ürünü transfüzyon politikasına dayalı olarak hastaneye başvuru yapılmalıdır.

✓ Azasitidin tedavisi altında olan hastalar

- 3 sikludan sonra klinik yarar elde eden hastalarda siklus aralığı 6 haftaya artırılmalı veya 4 haftada bir devam edilecekse her siklusta tedavi 5 güne azaltılmalıdır. 4 haftalık tedavi aralığının 6 haftaya çıkarılması ile ilgili bir kanıt olmadığı hatırlanmalıdır. Bazı gücü zayıf randomize çalışmalarda ise 5 günlük azasitidin tedavisinin 7 günlük sikludan daha az etkili olduğu gösterilmiştir.

✓ Lenalidomid

- Lenalidomid tedavisinin immün sistemi modüle eden özellikleri olduğu bilinmektedir. Yeni tanı konulmuş izole del(5q) MDS tanılı lenalidomid tedavisi için aday olan hastalarda tedavi ertelenmeli ve transfüzyon desteğine devam edilmelidir.

- Lenalidomid tedavisi altında yanıtı hastalarda (kan sayımı stabil) tedaviye devam edilmelidir. Lenalidomid tedavisi sonucunda enfeksiyon riski veya komplikasyonların daha yüksek olacağına dair spesifik bir bilgi yoktur. Yanıtı hastaların lenalidomid tedavisi kesildiği takdirde transfüzyon ihtiyacında artış ve sık hastane başvurusuna neden olabileceği hatırlanmalıdır. Bunun yanında eritrosit ve trombosit gibi kan ürünlerine ulaşımın zor olabileceği ve lenalidomid tedavisi altında yanıtı olan hastalarda tedaviye devam edilmesi gerektiği bilinmelidir.

✓ Yoğun kemoterapi

- Yoğun kemoterapi sonrasında COVID-19 enfeksiyonu varlığında tedavi ilişkili mortalite riskinin daha yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır. Alternatif olarak düşük yoğunluklu tedavinin başlanması veya yoğun tedavinin ertelenmesinin yarar zarar oranını hasta bazında değerlendirmeyi önermek dışında genel bir rehber bulunmamaktadır.

✓ Allogeneik kök hücre nakli

- COVID-19 enfeksiyonu varlığında tedavi ilişkili mortalite riskinin daha yüksek olabileceği akılda tutularak kök hücre naklinin ertelenmesinin yarar/zarar oranını hasta bazında değerlendirmeyi önermek dışında genel bir rehber bulunmamaktadır.

✓ G-CSF

- Derin nötropeni ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalar geçici bir süre için G-CSF adayı olabilir. G-CSF'in hasta tarafından uygulanabildiği ve hastane başvurusunu arttırmayacağı hatırlanmalıdır.

✓ Transfüzyon

- Tüm transfüzyon bağımlı hastalar hastane başvurularının azaltılması açısından değerlendirilmeli ve transfüzyon aralığının açılmasının önemli bir risk oluşturup oluşturmadığı değerlendirilmelidir.

AAMDSIF'in düzenlediği seminerde 'Gail Roboz' tarafından MDS tanılı bir hastada COVID-19 tanısı konulduğu zaman en çok dikkat edilmesi gerekenler aşağıda özetlenmiştir.

MDS tanılı bir hasta COVID-19 ile komplike olduğunda sonuçları tam olarak bilinmemektedir. Altta yatan hastalığı MDS olan kişilerde COVID-19 tedavisinde değişiklik yapıp yapmanın gerekliliği net değildir. Acil birimlerde solunum güçlüğü, hipoksemi, ateş için protokoller vardır. Hastaların hastaneye yatırılıp yatırılmayacağı ile ilgili algoritmalar vardır. Farklı hastanelerin farklı protokolleri vardır. COVID-19 tedavisini düzenleyen merkeze MDS için hastanın kullandığı tedaviler hakkında bilgi verilmelidir. Birçok merkezin hidroksiklorokin kullandığı ve MDS ilaçları ile potansiyel etkileşimi olabileceği hatırlanmalıdır. MDS'li COVID-19 tanısı alan bir hasta hastaneye yatırılmadığında hekimi ile video veya telefonla hergün veya gün aşırı iletişim kurup semptomlarının seyrini anlatmalıdır.

SONUÇ

COVID-19 pandemisi, MDS tanılı hastalar için uzmanların yanıtlamaya çalıştığı birçok soruyu beraberinde getirmiştir. Anemi, MDS tanılı hastaların çoğunda baskın bulgudur. Transfüzyon kararı için en önemli kriter test sonucundan ziyade hastanın semptomlarıdır. Çünkü pandemi döneminde kan ürünlerine kısıtlı olarak ulaşılabilir. Birçok hasta tıp merkezinde bulaş riski nedeni ile tolerabilite sınırlarını zorlayarak transfüzyonlarını geciktirmektedir. Hipometile edici ajan kullanan MDS hastaları sikluslar arasındaki aralığı uzatmayı tercih etmektedir. Bu yaklaşım özellikle 6 aylık tedaviyi tamamlamış hastalarda en azından kısa bir süre için uygundur. Deneysel çalışmalara dahil olan hastalarda mümkün olabildiğince çalışma protokollerine bağlı kalınmalıdır. Yeni hasta alımı sadece kür ve sağ kalım sağlama potansiyeli olan klinik çalışmalara sınırlandırılmalıdır. Yüksek riskli MDS hastalarında AHKHN'nin temel tedavi olduğu bilinmektedir. Pandemi döneminde

yoğun bakım merkezlerinin tümü, enfeksiyon, göğüs hastalıkları doktorları ve diğer destek tedavisi yapan uzmanların COVID-19 hastaları ile oldukça meşgul olduğu bilinmektedir. O nedenle bu dönemde birçok nakil ertelenmektedir. Çünkü nakle alınan hastalar için işlem oldukça güvenilir olmalı ve sonraki bakımının %100 yapılması gerektiği hatırlanmalıdır. COVID-19 döneminde MDS için destek tedavisinin planlanması, hastayı takip eden hekim ve transplant ekibince karar verilmelidir. Takip eden ay içinde transplantın gerçekten yapılması gerekli ise hastalığın çok ağır olduğu ve transplantın küratif olmayabileceği düşünülür. Transplantın birkaç hafta veya ay süreyle ertelenmesi sırasında remisyonun devamının sağlanması için birkaç doz hipometile edici ajan veya başka bir tedavi uygulanmalıdır. MDS tanılı hasta, transplant hekimi ile ayrıntılı bir şekilde transplant sonrası aileden izolasyonu, transplant sonrası monitörizasyonu ve potansiyel transplant sonrası

komplikasyonları hakkında konuşmalıdır. Ayrıca transplant sonrasında sık merkez başvurusunun COVID-19'a maruziyeti artırabileceği anlatılmalıdır. Sonuç olarak nakli erteleme şansı varsa bu iyi bir fikir olacaktır. COVID-19, MDS tanılı hastaların bakımındaki prensipleri değiştirmekle beraber pandemi döneminde mümkün olduğunca sosyal izolasyon yapılmalı ve bu hastaların sağlık bakımı uzaktan yapılmalıdır. Koronavirüsün spesifik bir tedavisi yoktur. Virüse karşı mücaledede antibiyotikler etkisiz kaldığı için tedavinin amacı hastalıkla savaş sırasında semptomları hafifletmektir. Tanı konulduğu zaman hastalar iyileşene kadar diğer kişilerden izole edilmelidir. Sonuç olarak öldürücü olan bu virüse karşı gelmenin en iyi yöntemi virüsten kaçınmak olmakla beraber kanser hastalarında da aynı prensip uygulanmalı ve erken teşhis ve koruma amacı ile büyük bilimsel yatırımlar yapılmalıdır. Kanser hastaları için önerilen çözümler evrensel olarak uygulanabilir olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Director-Generals remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
2. World Health Organization Director-Generals opening remarks at the media briefing on COVID-19 24 February 2020 <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-24-february-2020> (Accessed on February 26, 2020).
3. MDSUK Patient Support Group Coronavirus and MDS: Advice and implications for blood cancer patients. 30 March 2020.
4. Drs. Mikkael A. Sekeres, David P. Steensma, Amy DeZern, Gail Roboz, Guillermo Garcia-Manero, and Rami Komrokji. COVID-19 Resources. COVID-19 and Myelodysplastic Syndromes: Frequently Asked Questions (Version 2.0; last updated April 22, 2020).
5. MDS Foundation Medical and Scientific Advisory Board members Rafael Bejar, MD, PhD and Rena Buckstein, MD, and MDS Foundation Board of Directors member Michael Savona, MD. Coronavirus (COVID-19) and MDS/MDS Foundation.
6. AAMDSIF Medical Advisory Board Chair Mikkael Sekeres MD, MS of Cleveland Clinic and Co-Chair Olatoyosi Odenike MD of the University of Chicago. Guidance for Bone Marrow Failure Patients to Protect Against Coronavirus (COVID-19) (April 3, 2020).
7. Prof David Bowen, Lead for Writing Group, Leeds. Dr Sally Killick, NCRI MDS chair, Boumemouth Dr. Dominic Culligan, UK MDS Forum Chair, Aberdeen. UK MDS Forum and NCRI MDS subgroup. UK MDS Forum guidance during COVID-19 outbreak (Issue date - 31 March 2020).
8. Dr. Gail Roboz. COVID-19: Focus on High Risk MDS and Secondary AML. AAMDSIF. Webinar Summary (March 31, 2020).

COVID-19 ve Plazma Hücre Hastalıkları

Plasma Cell Disorders in the Time of COVID-19

Ömür GÖKMEN SEVİNDİK^a,
Güner Hayri ÖZSAN^b

^aİstanbul Medipol Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
İstanbul, TÜRKİYE

^bDokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
İzmir, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ömür GÖKMEN SEVİNDİK
İstanbul Medipol Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
İstanbul, TÜRKİYE
omurgok17@hotmail.com

ÖZET Yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalığı aktif kanser veya kanser öyküsü olan bireylerde daha ağır seyretmektedir. Bu gerçekten yola çıkarak Plazma Hücre Hastalıkları (PHH)'na sahip bireylerde de hastalığın daha ağır seyredebileceğini öngörmek mümkündür. Bu nedenle henüz özgül bir tedavisi olmayan COVID-19 enfeksiyonundan halen tedavi almakta olan veya geçmişte tedavi öyküsü olan PHH'na sahip hastalarımızı korumamız gerekmektedir. Bu doğrultuda özellikle enfeksiyon riskinin yüksek olduğu yeni tanı, olog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi ve nüks hastalık evreleri ile ilgili önerilerimizi derledik

Anahtar Kelimeler: COVID-19; plazma; hücre; multipl miyelom; hastalık

ABSTRACT Patients with cancer or a history of a previously treated cancer have a significantly higher incidence of both infection and infection related severe events during the novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic. We can assume that patients who are diagnosed with any plasma cell disorder (PCD) are more prone to experience a worse outcome when they become infected with SARS-Cov2 virus. That is why it is a must and obligation to do the best to prevent our patients who are diagnosed with any PCD from being infected with regard to the current absence of a specific treatment of the COVID 19. We provide our recommendations categorized among the disease time-line in which PCD patients are most prone to infections.

Keywords: COVID-19; cell; plasma; multiple myeloma; disease

Plazma Hücre Hastalıkları (PHH) tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini hematolojik kanserlerin ise yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. PHH içerisinde en sık gözlenen tanı alt tipi Multipl Myelom (MM)'dur ve insidansı 100000'de 5-7 olarak bildirilmektedir. Özellikle yeni ilaçlar çağı ile birlikte plazma hücre hastalıklarında ciddi bir sağkalım avantajı sağlanmış ve beklenen genel sağkalım ortanca 7-10 yıla varmıştır.¹ PHH'larında sağkalımı belirleyen önemli faktörlerden birisi de immün düşüklük nedeni ile ölümcül seyredebilen enfeksiyonlardır.²

PHH monoklonal plazma hücrelerinin artışı ile karakterize, etkin bağışıklık (immün) sistemini pek çok açıdan sekteye uğratabilme potansiyeline sahip hastalıklardır. Özellikle tümör mikroçevresi ve bu mikroçevre tümör ilişkisinden kaynaklanan sitokinlerin de etkisi ile salim immün sistem yeniden düzenlenmekte ve hem sayısal hem de fonksiyonel immün yetmezlik ortaya çıkabilmektedir.³

Klonal plazma hücre artışı, diğer immün repertuarı oluşturan B lenfosit alt tiplerinin baskılanması ile, bu geniş repertuar tarafından pek çok farklı antijene karşı üretilen ve humoral immünitede kilit rol oynayan antikörlerin üretiminde azalmaya ve hipogamaglobulinemiye neden olabilmektedir. Tümör mikroçevre etkileşimi tümörün immün sistemden kaçışı üzerine kurgulandığından, bu kaçışta rol oynayan sitokinlerin etkisi ile T sitotoksik hücre miktarı azalmakta ve T regülatuar hücre miktarı artmaktadır, yine

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Gökmen Sevinç Ö, Özsan GH. COVID-19 ve plazma hücre hastalıkları. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.43-7.

dendritik hücrelerin de fonksiyonu tümör mikroçevresinden köken alan TGF- β , IL-10, IL-6 ve PGE-2 gibi sitokinlerin etkisi ile baskılanmaktadır.^{4,5}

Hastalık ilişkili bu faktörlerin yanı sıra özellikle tedavi ile ortaya çıkması olası lökopeni, nötropeni, immün bariyerin zedelenmesi ve steroid tedavisi gibi direkt immün sistem üzerinde baskılayıcı rolü olan etmenler de plazma hücre hastalıklarında enfeksiyonlara eğilimi artırmakta ve enfeksiyonların sağlıklı bireylere kıyasla daha ağır seyretmesine sebep olabilmektedir. Enfeksiyon sıklığı ve ağırlığı özellikle, yeni tanı konmuş hastalarda indüksiyon tedavisi süresince, nakil planlanmış olan hastalarda, hazırlık rejimi sonrası nakilin ilk 3-6 ayında ve özellikle de nöks gelişmiş hastalarda dikkat çeker şekilde artmaktadır.²

Özellikle PHH'na sahip kişilerin ileri yaşlarda kümelediği ve ileri yaş nedeni ile eş yanda hastalıkların da sık gözleendiği düşünüldüğünde hasta ilişkili faktörlerin de enfeksiyon riskini ve şiddetini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çin'in Wuhan eyaletinden köken alan, SARS-Cov2 virüsünün etkeni olduğu yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu, toplum sağlığını tehdit eder boyuta ulaşmış ve 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Bu makale kaleme alındığında dünya üzerinde toplam 4.894.278 kişi bu hastalıktan etkilenmiş ve 320.189 kişi yine bu hastalık nedeni ile hayatını kaybetmiştir.^{6,7}

COVID-19 enfeksiyonu daha önce bilinen sağlık sorunu olmayan bireylerde de ağır seyrederek ölüme neden olabilir de ölüm oranı eşlik eden sağlık sorunu olan bireylerde daha yüksek seyretmektedir. Özellikle kanser hastaları, aktif hastalıkları olmasa dahi, hastalığı diğer bireylere kıyasla daha ağır geçirebilmektedirler.⁸⁻¹⁰ Aktif kanser veya geçirilmiş kanser öyküsünün kötücül etkileri yanına özellikle bağışıklık sistemi üzerinde direkt kötücül etkileri bulunan PHH'da eklendiğinde bu hastaların COVID-19 enfeksiyonu ve enfeksiyon ilişkili komplikasyonlar açısından önemli risk altında oldukları aşıkardır.

Bu durum PHH yönetiminde aktif rol oynayan hekimlerin ve hasta yönetim ilkelerini ve yönergelerini belirleyen kurumların da dikkatini çekmiş ve her ne kadar net, kanıt düzeyi yüksek önerilerde bulunmak mümkün olamamışsa da risk farkındalığını artırmak ve hasta korunmasını ve yaşamını önceleyebilmek amacı ile çeşitli önlemler ve tedavi eğilimleri belirlenmiş ve kaleme alınmıştır.¹¹⁻¹³

Ne yazık ki literatürde PHH sahip hastalarda COVID-19 enfeksiyonu sıklığını ve/veya enfeksiyon şiddetini belirlemeye yardımcı olacak veri oldukça sınırlıdır.

Yayınlanmış ilk olgu Çin Wuhan bölgesinden bildirilmiş olan 60 yaşındaki erkek hastadır.¹⁴ 2015 yılından beri IgA-lambda tanısı ile izlendiği belirtilmiş olan hasta, haliha-zırda Talidomid® idamesi alırken Şubat 2020 tarihinde nefes darlığı yakınması ile hastaneye başvurmuş ve hipoksemi nedeni ile yatırılarak takip edilmiş; izlemede Sitokin Salınım Sendromu (SSS) gelişmesi nedeni ile Tocilizumab® tedavisi başlanmış ve tedavi ile etkin sitokin kontrolü sağlanıp 23. yatış gününde başarı ile taburcu edilebilmiştir.

Pek çok ulusal ve/veya uluslararası hematoloji derneği, kayıt çalışmalarını başlatmış ve sürdürmektedir. Bu kayıt çalışmalarından elde edilecek veriler çok daha uygun ve bilimsel temeli olan özel önerilerin şekillenmesine yardımcı olacaktır. Henüz ön sonuçlarını takip edebildiğimiz bu kayıt çalışmalarından Amerikan Hematoloji Derneği (ASH)'nin yürüttüğü uluslararası çalışmanın veri tabanı incelendiğinde, toplam 136 hematolojik malignite hastasının COVID-19 enfeksiyonu geliştirdiği, bunlardan 19'unun AL-Amiloidoz dahil PHH tanısı ile izlenen hastalar olduğu ve bu hastaların da 3'ünün enfeksiyon nedeni ile hayatını kaybettiği ve 14'ünün iyileştiği görülmektedir.¹⁵ Hasta verilerinin artması PHH ve COVID-19 enfeksiyonu özelinde daha uygun önlemler alabilmemize olanak sağlayacaktır. Bu nedenle ulusal ve/veya uluslararası veri çalışmalarına kendi hastalarımızın da bilgilerinin aktarılması doğrultusunda bu hastaları takip eden meslektaşlarımızın motive edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Her ne kadar bilimsel dayanağı henüz güçlü olmasa da PHH geçiren veya geçirmiş olan hastalarımız ile ilgili önerdiğimiz izlem ve tedavi yaklaşımı ilkelerini hastalık evrelerine göre sınıflayarak sunuyoruz.

TÜMHASTA GRUPLARINDAKİ ÖNERİLERİMİZ

COVID-19 süreci net bir şekilde sonlanana dek hastaların olası maruziyetinin en aza indirgeyebilmesi için, durumlarını tehlikeye atmayacak ölçüde, hastaneye başvurularını azaltacak şekilde motive edilmesi ve buna olanak verecek tele tıp, uzaktan takip, uzaktan tetkik analizi gibi yolların geliştirilmesini ve uygulanmasını önermekteyiz.

Unutulmamalıdır ki COVID-19 enfeksiyonunda henüz etkinliği kanıtlanmış özgül bir tedavi yoktur ve korunma en temel tedavi ilkesini oluşturmaktadır.

Bu doğrultuda her ünite kendi açısından bu özel hasta gruplarının takibinde riski en aza indirgeyecek şekilde düzenlemelere gitmeli ve bu düzenlemeler doğrultusunda hastanede en az temas ve en az zaman kaybı ile hastaların

tetkik, takip ve tedavi süreçlerinin yönetilmesini sağlanmaya çalışmalıdır. Özellikle COVID-19 pandemi hastanesi statüsü kazanan hastanelerde hematoloji-onkoloji hekimlerinin COVID-19 hasta takibinden muaf tutulması da hastalar açısından önemli bir korunma önlemi olacaktır.

Yine korunma önlemlerinden sosyal mesafenin korunması ilkesinin de hem hastalarımız hem de yakınları tarafından benimsenmesi ve ideal şekilde uygulanması çok önemlidir. Süreç sonlanana dek hastaların ve hasta yakınlarının özellikle dış mekanlarda ve hastanelerde koruyucu maske takmalarının da sağlanması riski azaltmak açısından önemli bir ek koruyucu yol olacaktır.

Hastalarımızın yaşadıkları tedirginlik özellikle tedaviye ihtiyacı olmasına rağmen hastaneye başvurmamasına veya tam tersi evden takibi mümkün olmasına rağmen gereğinden fazla hastaneye başvurmasına neden olabilir. Bu doğrultuda hasta ve hekimlerin çeşitli platformlar vasıtasıyla uzaktan iletişimini sürdürmesi ve koruması ideal hasta bakımı açısından elzem görünmektedir. Bu iletişimi destekleyecek platformların oluşturulması konusunda ilgililerin motive edilmesi gerektiğini vurgulamak isteriz.

Ülkemiz özelinde Türk Hematoloji Derneği tarafından hayata geçirilen "MUMI" uygulamasının bu noktada açığı kapatmaya yardımcı olabileceğini ve Multipl Myelom özelinde hasta hekim ilişkisinin sürdürülmesine katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

COVID-19 PANDEMİSİNDE YENİ TANİ PLAZMA HÜCRE HASTALIĞI

Henüz tanı konmuş hastalarda, daha önce de bahsi geçen hastalık ve hasta ilişkili faktörler nedeni immün düşüklük önemli bir boyutta yaşanmaktadır. Bu nedenle immün sistemin yeniden inşasının iyi bir hastalık kontrolü ile mümkün olabileceği gerçeği de göz önünde bulundurulduğunda yeni tanı konulmuş hastalarımızda etkin tedavinin geciktirilmeden başlanmasını önermekteyiz.

Tedavi başlanmadan hemen önce hastanede yatmakta olan veya ayaktan takip edilen hastaların COVID-19 açısından taranması, eğer COVID-19 pozitifliği saptanırsa tedavinin aktif hastalığın geçtiği ve negatifleşmenin sağlandığı döneme dek ertelenmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Hastaların özellikle hastalık riski açısından dikkatle irdelenmesini, ISS/R-ISS 3, ekstra-medüller hastalık veya plazma hücreli lösemi gibi durumların yüksek riskli hastalık olarak değerlendirilmesini ve bu hastalarda ideal indüksiyon rejiminin zaman kaybedilmeden başlanmasını,¹

Standart risk hastalarda da benzer şekilde hastaneye başvuru en aza indirgeyecek şekilde ideal indüksiyon rejiminin zaman kaybetmeden başlanması,¹ özellikle hastaneye başvuru artırılabileceğinden haftada iki kez uygulamaların terkedilmesini ve haftada bir uygulama şemalarının benimsenmesini,

İndüksiyon tedavisi protokollerinin önemli bir bileşeni olan kortikosteroidlerin dozlarının bu süreçte revize edilmesi, en azından yüzde 50 doz azaltımı uygulanması ve mümkün olan en düşük dozda kullanımını, hatta çok iyi kısmi yanıt veya tam yanıt gibi iyi yanıtların elde edildiği dönemlerde dozun ciddi anlamda azaltılıp kesilebileceğini,

Yine indüksiyon tedavisinde genel sağkalımı dahi uzatabilen Levofloksasin® profilaksisinin, eğer kullanılacak ise protezom inhibitörü varlığında Asiklovir® veya Valasiklovir® profilaksilerinin de bu dönemde uygulanmaya devam edilmesini ve

Eğer olanak var ve hasta özellikleri uygun ise ağızdan tedaviler (oral protezom inhibitörü, IMiD'ler gibi) ile sürecin yönetilmesini uygun bulmaktayız.

COVID-19 PANDEMİSİNDE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ DESTEKLİ YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ

Otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi, uygun hastalar için PHH yönetiminde standart tedavi yöntemlerinden birisidir. Fakat otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi ortaya çıkardığı geçici de olsa myeloablasyon, uzun dönemde süregelen lökopeni, lenfopeni ve yine akut dönemde immün bariyer üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile COVID-19 periyodunda potansiyel bir tehlike olarak algılanmaktadır. Bu nedenle pek çok nakil derneği özellikle standart riskli hastalarda naklin COVID-19 pandemisi sonlanana dek ertelenmesini önermektedir. Özellikle IFM 2009 çalışması da VRd indüksiyonu alan hastalarda OKHN destekli yüksek doz tedavinin progresyona kadar ertelenmesinin genel sağkalım açısından bir fark ortaya koymadığını göstermiştir. Bizler de;

Standart riskli hastalarda kök hücre toplama işleminin, özellikle Plerixafor®'a da erişim mümkün ise, Lenalidomid® kullanan hastalarda, kür sonuna, diğer hastalarda ise COVID-19 süreci sonlanana dek ertelenebileceğini,⁶⁻⁸

Standart riskli hastalarda otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapinin süreç sonuna dek ertelenmesini,

Yüksek riskli hastalarda kâr zarar ilişkisi güdülerek ve ünitenin COVID-19 açısından güvenliğinden emin olu-

narak hasta özelinde OKHN destekli yüksek doz kemoterapinin uygulanabileceğini,

Fakat öngörülemeyen bir süreç uzaması durumunda bu önerilerin yeniden gözden geçirilmesinin uygun olacağını,

Hali hazırda kök hücre si toplanmış olan hastalar için de önerilemizin geçerli olduğunu vurgulamak isteriz.

COVID-19 PANDEMİSİNDE İDAME TEDAVİSİ

İdame tedavisi Multipl Myelom'da genel sağkalımı uzattığından standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Nüksü önleyen ve geciktiren bir tedavi yaklaşımı olduğu için,

Standart riskli hastalarda, normal şartlarda da deksametazonsuz uygulana gelen, Lenalidomid® idamesinin devamını,

Yüksek riskli hastalarda, eğer iyi bir yanıt söz konusu ise 2'li (proteazom inhibitörü ve IMiD) ve veya deksametazon eklenmesi ile 3'lü idameden geçici süreliğine feragat edip tekli (ağızdan proteazom inhibitörü veya IMiD) ve veya mümkün olan en düşük dozda deksametazon ile 2'li idameye geçilebileceğini,

Özel hasta gruplarında, örneğin idame tedavisi altında iken ılımlı dahi olsa lökopeni, nötropeni veya lenfopeni yaşayan hastalarda, idame dozunun yine geçici bir süreliğine azaltılabileceğini vurgulamak isteriz.

COVID-19 PANDEMİSİNDE NÜKS HASTALIK

Nüks hastalık immün düşüklüğün en yoğun yaşandığı dönemlerden birisi olduğundan,

COVID-19 pandemisi esnasında nüks geliştiren hastalarımızda, ideal 3'lü kombinasyonların vakit geçirmeden başlanmasını önermekteyiz.¹

Tek istisna ilerleyici nitelik göstermeyen biyokimyasal ilerleme olabilir ve bu hastalarda tedavi başlanması pandemi süreci sonuna kadar ilerleyici hastalık durumu yakın takip edilerek ötelenebilir.

Hasta özellikleri uygun ve erişim de mümkün ise nüks tedavisinde de oral proteazom inhibitörü, IMiD ve mümkün olan en düşük dozda (en az yüzde 50 azaltılmış) deksametazon ile ağızdan tedavi yaklaşımları düşünülebilir.

Nüks hastalık tedavisinde de çok iyi kısmi yanıt veya tam yanıt gibi iyi yanıt eldesi durumunda deksametazon dozunda ileri azaltmalar yapılabileceğini hatta kesmenin gündeme gelebileceğini de vurgulamak isteriz.

COVID-19 PANDEMİSİNDE KLİNİK ÇALIŞMALAR

COVID-19 pandemisi döneminde pek çok klinik çalışma geçici bir süre için durdurulmuş ve hasta alımına kapanmıştır. Bazı çalışmalar ise vizitleri teletıp yöntemi ile yapacak şekilde protokol güncellemelerine gitmektedir. Özellikle çalışma ilacından belirgin fayda gören hastaların çalışma ilaçlarının sponsorca hastaya yönlendirilmesinin devamı konusunda izleyen hekim ve sponsorun motive edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

COVID-19 PANDEMİSİNDE DESTEK TEDAVİ

PHH'lerinde destek tedavinin önemli öğeleri kemik olaylarını ve enfeksiyon sıklığını azaltıcı ilaçlardır.

Özellikle profilakside kullanılan Levofloksasin®, Asiklovir® veya Valasiklovir® gibi ajanların devamının sağlanması ciddi önem taşımaktadır.

Kemik olayı önleyici/koruyucu ajanlardan bisfosfonatların ise uygulanımı eğer aylık ise 3 ayda bir uygulanacak şekilde revize edilebilir ve böylece hastanın hastaneye başvuru sayısı azaltılabilir.

Bir diğer enfeksiyon sıklığını azaltıcı önlem olan IViG® uygulanması ise eğer ünite gerçek anlamda COVID-19 açısından güvenilir değil ise süreç sonuna dek ötelenebilir.

Yine koruyucu aşılardan eğer güvenli ortam sağlanamıyor ise aşı uygulanması da süreç sonuna dek ertelenebilir. Aşıların COVID-19 enfeksiyonu veya üzerine eklenebilecek olası komplikasyonlar üzerinde herhangi bir koruyucu özelliği henüz gösterilememiştir.

Özellikle aktif tedavi dönemindeki hastalarda nötropeni gelişmesi durumunda nötropeni şiddeti ve süresini kısaltabilmek için G-CSF kullanımını uygun bulmaktayız.

PHH SAHİP KİŞİDE COVID-19 ENFEKSİYONU

Eğer daha önceden PHH'na sahip olduğunu bildiğimiz hastamız COVID-19 tanısı alır ise (PCR pozitifliği veya BT bulgularına dayanan olası enfeksiyon tanısı), almakta olduğu PHH tedavisinde kullanılan tüm ajanların aktif hastalık dönemi atlatılana dek kesilmesini uygun buluyoruz. COVID-19 enfeksiyonu özelinde bazı protezom inhibitörlerinin tedavide rolü olabileceği öne sürülse de henüz literatür verisinin bu ajanların aktif COVID-19 enfeksiyonu döneminde kullanımının sürdürülmesi doğrultusunda yeterli olmadığını düşünmekteyiz.¹⁶

Özet olarak enfeksiyon gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilmesi gereken PHH'na sahip hastalarımızda,

olası COVID-19 enfeksiyonu gelişimini ve olası enfeksiyon ilişkili kayıpları önleyebilmek için, özellikle riskin en yoğun olduğu yeni tanı ve nüks durumunda ideal tedaviyi uygulamaktan kaçınmamayı, eğer mümkün ise ve hasta özellikleri izin veriyorsa tam ağızdan tedaviler ile hastaneye başvuru sıklığını en aza indirmeyi, pek çok açıdan riski belirgin artıracak OKHN destekli yüksek dozke-

moterapiyi süreç sonuna ertelemeyi, deksametazon veya diğer kortikosteroidlerin dozunu mümkün olan en düşük düzeyde tutmaya hatta mümkünse kesmeyi, sosyal izolasyon ve korunma önlemleri konusunda hastalarımızı motive etmeye, destek tedavilerde yine hastaneye başvuruyu en aza indirmek için uygulanım sıklığında azaltıma gitmeyi benimsememizde fayda olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- <http://thd.org.tr/yayinlar/list/77/multipl-miyelom-tedavi-klavuzu>.
- Teh BW, Harrison SJ, Worth IJ, Spelman T, Thursky KA, Slavin MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol*. 2015;171(1):100-8.
- pratt G, Goodyear O, Moss p. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(5):563-79.
- Tamura H. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2018;107(3):278-85.
- Brown R, Murray A, pope B, et al. Either interleukin-12 or interferon-gamma can correct the dendritic cell defect induced by transforming growth factor beta in patients with myeloma. *Br J Haematol*. 2004;125(6):743-8.
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020.
- liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *lancet Oncol*. 2020; 21(3):335-7.
- Yu J, Ouyang W, Chua MIK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020.
- <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-multiple-myeloma>.
- <https://cms.ows.net/content/beta.myelomasociety.org/files/IMS%20recommendations%20for%20physicians%20Final.pdf>.
- <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-multiple-myeloma-in-the-covid-19-era>.
- Zhang X, Song K, Tong F, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv*. 2020;4(7):1307-10.
- <https://www.ashresearchcollaborative.org/s/covid-19-registry-data-summaries>.
- Dong I, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60.

COVID-19 ve Aplastik Anemi

COVID-19 and Aplastic Anemia

 Rıdvan ALİ^a

^aBursa Uludağ Üniversitesi SUAM,
Hematoloji BD,
Bursa, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Rıdvan ALİ
Bursa Uludağ Üniversitesi SUAM,
Hematoloji BD,
Bursa, TÜRKİYE
ridvanali@uludag.edu.tr

ÖZET Aplastik anemi (AA), kemik iliğinde infiltrasyon ve fibrozis yokluğunda hiposellüler kemik iliği ve sitopenilerle karakterize hayatı tehdit eden bir kemik iliği yetersizliğidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun oluşturduğu morbidite ve mortalite nedeniyle yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) bütün dünyada acil bir tıbbi durum oluşturmuştur. AA tanılı hastalar enfeksiyona açık olmaları sebebiyle SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından da ciddi riski altındadırlar. Bu nedenle AA'lı hastaların tedavisi COVID-19 pandemisi süresinde bireye özel yaklaşım şeklinde olmalıdır. AA'nın tedavisinde yer alan immünsüpresif tedavi ve kök hücre nakli mümkün olduğunca ertelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, aplastik; COVID-19; şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs2; aplastik anemi, idiyopatik

ABSTRACT Aplastic anemia (AA) life-threatening bone marrow failure characterized by cytopenias and a hypocellular bone marrow in the absence of an abnormal infiltrate or marrow fibrosis. The SARS-CoV-2 infection has become a major medical emergency worldwide, due to the morbidity and mortality of the consequent novel coronavirus disease-2019 (COVID-19). Patients with AA are in a significant risk of infection with this novel coronavirus named SARS-CoV-2 and the treatment of AA needs to be individualized during the COVID-19. It is recommended to postpone immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation whenever possible.

Keywords: Anemia, aplastic; COVID-19; severe acute respiratory syndrome coronavirus2; aplastic anemia, idiopathic

Aplastik anemi (AA), hematopoietik dokunun yerini yağ dokusunun alması sonucunda kemik iliğinde hiposellülarite ve çevre kanında sitopeniler ile karakterize bir kemik iliği yetersizliği hastalığıdır. Epidemiyolojik, klinik, patofizyolojik ve tedaviye yanıtı özellikleri ile ayrıcalıklar gösterir. İlk kez 1888 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanmıştır. 1904 yılında Vaquez ve Ausbertin tarafından da patofizyolojik özellikler tanımlanmaya çalışılmış ve yine aynı yıl Chauffard tarafından da "aplastik anemi" terminolojisi kullanılmıştır. 20. yüzyılın ilerleyen zamanlarında da hastalığın özellikleri netleşmeye başlamıştır. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, çocuklarda ve genç erişkinlerde daha siktir ve 60 yaş üzerinde de ikinci bir zirve yapma eğilimindedir.^{1,2}

AA fizyopatolojisinde; kırmızı iliğin yerini sarı iliğin alması, hemotopoietik pluripotent kök hücrelerinde sayısal veya fonksiyonel yetmezlik ile hemotopoietik mikroçevre yetersizliğinin gelişmesi ve hematopoezin immün veya immün olmayan yollarla anormal kontrolü söz konusudur. Busulfan ve nitrozüre gibi ilaçlarla, benzen gibi bazı kimyasal maddelerin doğrudan toksik etki göstererek kemik iliğinde kök hücrelerin sayıca azalmasına veya fonksiyonlarının bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir. Hematopoietik mikroçevrenin bozulması, kök hücreleri etkileyerek gelişme

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Ali R. COVID-19 ve Aplastik anemi. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.48-50.

ve çoğalmalarını engellemektedir. Bazı AA'lı hastalarda ise kök hücreleri suprese eden T lenfositlerin varlığının gösterilmesi ve ayrıca immünsüpresif tedavilerle (siklofosfamid, anti-timosit veya anti-lenfositik globülin) hastalığın iyileşmesi immünolojik mekanizmaların da hastalığın fizyopatolojisinde yer aldığını düşündürmektedir.¹⁻⁴

AA'nin nedenleri olarak: a) benzen, kimyasal maddeler ve çevresel toksinler, b) radyasyon, c) ilaçlar, d) virüsler, e) gebelik f) idiyopatik, g) kalıtsal özellikler gösterilmektedir. Çevresel kan ve kemik iliği bulgularına göre AA: a) ağır AA, b) çok ağır AA, c) ağır olmayan (hafif) AA olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Keza tedaviye yaklaşımda hastanın yaşı da önem göstermektedir. Bu nedenle AA'nin tedavisi, hastalığın ağırlık derecesine ve yaşa göre şekillenmektedir.^{1,2}

Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei Eyaletinin Wuhan Şehrinde artış gösteren ateş, nefes darlığı ve radyolojik olarak da bilateral pnömonik infiltrasyonlar gösteren vakalar bildirilmeye başlanmıştır. Bu vakaların genellikle komorbid hastalıklara sahip yaşlı olgular olduğu dikkati çekmiştir. Aralık 2019 tarihinde belirlenmiş olan pnömoni kümelenmesinin etkeni, 7 Ocak 2020 tarihinde daha önce insanlarda tespit edilmemiş olan yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmıştır.⁵ Yeni koronavirüs önce 2019-nCoV olarak ve daha sonra Dünya Sağlık Örgütü standardizasyonunun sağlanması amacı ile *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) terminolojisini kullanmıştır. Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi [*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV)] yeni koronavirüsü SARS-CoV-2 olarak isimlendirmiştir.⁶ Bu tarihten sonra vaka sayısı hızla artma göstermekle kalmamış, Asya, Avrupa, Amerika kıtalarına yayılmıştır. Bu nedenle tüm dünyada bir pandemi ilanı söz konusu olmuştur. Ülkemizde de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde belirlenmiştir.⁵

Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı ve yüzeylerinde çubuksu uzantıları olan RNA virüsleridir. Bu virüslere, çıkıntılarının Latince'deki taç anlamındaki "corona" isminden yola çıkılarak *Coronavirus* (taçlı virüs) ismi verilmiştir. Koronavirüs'ler, *Coronaviridae* ailesi içinde yer alırlar ve çok sayıda alt cinsleri bulunmaktadır. Koronavirüs'ün insanlarda neden olduğu hastalık spektrumu basit soğuk algınlığından ağır akut respiratuvar sendromuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Ayrıca değişik derecelerde respiratuvar, hepatik, nefrotik ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolar da söz konusu olabilmektedir. Hastalık etkeni esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçıkları damlacıklara diğer kişilerin elleriyle temas

etmesi sonrasında ellerin ağız, burun veya göz mukozasına temas etmesi ile de bulaş olabilmektedir.^{5,6} Bulaş hızının yüksekliği nedeniyle tüm dünyada ülkeler arası seyahatler durdurulmuş, şehirlerarası geçişler sınırlandırılmış, mahalleler karantinaya alınmış, birçok ülkede sokağa çıkma kısıtlaması veya yasağı oluşturulmuştur. Ayrıca ağız ve burnu kapatan maske kullanılması zorunlu hale getirilirken, kişilerin birbirleri arasında 1-1,5 metrelik bir mesafe bulundurulması öneriler içinde olmuştur. Sağlık kuruluşlarında acil işlemler haricinde elektif işlemler durdurularak hem bulaş hızının ve yoğunluğunun önüne geçilmeye, hem de morbidite ve mortalitenin önüne geçilmeye çalışılmıştır. COVID-19 hastalığı gençlerde yüksek bir oranda hafif semptomlarla seyir göstermekle birlikte, yaşlı ve komorbid hastalıkları olan bireylerde morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır.⁵ Kanser hastalarının ve aynı zamanda kemoterapi veya immünsüpresif tedavi altında olan hastaların COVID-19 ile komplike olması durumunda risk oranı artmış bir grubu oluşturacağı aşikardır. Bu nedenle tüm hematoloji merkezleri sağlık otoritesinin önerileri doğrultusunda COVID-19 ile alakalı olarak alt yapı, personel ve hasta/donör eğitimi, koruyucu önlemler konusunda eğitim ve uygulamaları düzenlemekten sorumludur. Hasta açısından ise riskleri en aza indirmek ile yükümlüdür⁷

Hematolojik yönden bakıldığında, COVID-19'a bağlı hemolitik anemi, makrofaj aktivasyon sendromu ve koagülasyon bozuklukları olduğu görülmektedir.⁸⁻¹⁰ Bu nedenle "yeni bir hematolojik hastalık ile mi karşı karşıyayız" sorusunu da gündeme gelebilmektedir.¹¹ Bu güne kadar COVID-19 hastalığına bağlı tanımlanmış AA olgusu yoktur. COVID-19 hastalığının hematolojik komplikasyonlarla seyretmesi nedeniyle AA tanı aşamasında titizlik gösterilmeli ve risk değerlendirilmesi iyi yapılmalıdır. AA'lı hastaların tedavileri hastanın yaşı ve hastalığın ağırlık derecesine göre değişkenlik göstermektedir. AA tedavisi, destek tedavisi (aneminin düzeltilmesi, kanamaların kontrol altına alınması, enfeksiyonlarla mücadele, hematopoezin uyarılması), immünsüpresif tedavi ve kök hücre tedavisi olmak üzere şekillenir. Hafif AA'lı hastaların tedavisinde sıkıntılı bir durum genellikle oluşmaz. Ancak ağır AA'lı olguların tedavisinde kök hücre nakli (KHN), immünsüpresif tedavi ile birlikte destek tedavisi söz konusudur. Genel olarak AA'lı hastalar düşük hemoglobin düzeylerine uyum gösterirler ve 6-7 gr/dL hemoglobin düzeyini rahatlıkla semptomsuz olarak tolere edebilirler. Gereksiz eritrosit ve trombosit transfüzyon yapılmasından kaçınmak, lökosit ve trombosit izo-immünizasyonuna engel olabileceği gibi aynı zamanda COVID-19 döneminde azalmış kan ürünü tüketiminin azalmasına da kat-

kıda bulunabilecek hem de COVID-19 bulaş riskini azaltabilecektir. AA'da bir diğer tehlikeli durum da nötropeni nedeni ile gelişen enfeksiyonlardır. Bu nedenle AA'lı olgular özellikle enfeksiyonlardan uzak tutulmaya çalışılmaktadır.¹² Kök hücre alıcılarında gerek altta yatan hastalığa gerekse hazırlama rejimine ve immünsupresyona bağlı olarak viral enfeksiyonlarda dahil olmak üzere artmış bir enfeksiyon riski altındadırlar. Bu hastalarda hem engraftman öncesinde hem de engraftman sonrasında olmak üzere respiratuvar viral enfeksiyonlar yaygındır. AA'nın tedavisinde yer alan ATG kullanımına bağlı olarak gelişen serum hastalığının önüne geçebilmek amacıyla kullanılan kortikosteroid tedavisinin de fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırladığı akıldan tutulmalıdır.¹³ Kan ürünleri tedariki ve kök hücre toplama aşamalarında aktif COVID-19 enfeksiyonunu dışlanmış olmalıdır. Diğer koronavirüs enfeksiyonlarında (SARS-CoV ve MERS-CoV) kan veya KHN yoluyla bulaşma gösterilememiştir. Ancak merkez içinde olan sağlık çalışanlarının da enfektif bir risk oluşturabile-

ceği unutulmamalıdır. COVID-19 enfeksiyonu olan donörlerden donasyon ve hücre toplama işlemi, şahsın iyileşmesinden 3 ay sonrasına ertelenmelidir. AA'lı bir olgu COVID-19 ile enfekte olması veya temas öyküsü olması durumunda enfeksiyona yönelik tedavi yapılmalı, ancak immünsupresif tedavi veya KHN 3 ay sonrasına ertelenmelidir. COVID-19 test sonucunun da art arda 2 kez negatif olduğu saptanmalıdır. Kök hücre ürününün enfekte olduğu teyit edilirse, hasta ve yakınlarına teferruatlı bilgi paylaşımı yapılmalı, hasta ve hastalığın ciddiyetine göre hareket edilmelidir.^{14,15}

Sonuç olarak; COVID-19 pandemisinin etkin olduğu dönemde ağır AA'lı hastalarda tedavi yaklaşımı bireyselleştirilmeli ve gerek immünsupresif tedaviler gerekse KHN mümkünse ertelenmelidir. COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların tedavisi, iyileşmeyi takiben ve test sonucu ardışık 2 kez negatif olması şartı ile uygun zamana bırakılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Young NS, Maciejewski JP. Aplastic Anemia. In: Hoffman R, Jr Benz ED, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, eds. Hematology, Basic Principles and Practice. 6th ed. Canada:Elsevier Saunders; 2013. p.350-72.
2. Brodsky RA. Acquired Aplastic anemia. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Jr. Means RT, Paraskevas F, Rodgers GM, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p.965-89.
3. Tunalı A. Kemik İliği Yetmezliğine Bağlı Anemiler. Aplastik Anemi. Öbek A, editör: İç Hastalıklar. 4. Baskı. Bursa: Güneş Kitabevi; 1990. p.725-30.
4. Schoettler ML, Nathan DG. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia: Current Concepts Revisited. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(4):581-94.
5. COVID-19 (SARS-COV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ankara:T.C. Sağlık Bakanlığı, Nisan 2020, p.3-89.
6. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses. 2020;12(4). pii: E372.
7. Weinkove R, McQuillen ZK, Adler J, Agar MR, Blyth E, Cheng AC, et al. Managing haematology and oncology patients during the COVID-19 pandemic: interim consensus guidance. Med J Aust. 2020. doi: 10.5694/mja2.50607. [Epub ahead of print]
8. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with Covid-19 infection. Br J Haematol. 2020. doi: 10.1111/bjh.16794. [Epub ahead of print]
9. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Lancet Haematol. 2020. pii: S2352-3026(20)30145-9.
10. Harenberg J, Favalaro E. COVID-19: progression of disease and intravascular coagulation - present status and future perspectives. Clin Chem Lab Med. 2020. pii: /j.cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0502/cclm-2020-0502.xml.
11. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? Stem Cell Rev Rep. 2020. doi: 10.1007/s12015-020-09987-4. [Epub ahead of print]
12. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016;172(2):187-207.
13. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurairi A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhanna M, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. Oncologist. 2020. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0213. [Epub ahead of print]
14. Türk Hematoloji Demeği Kök Hücre Nakli bilimsel Alt Komitesi. COVID-19 Pandemisi İle İlgili Hematopoietik Kök Hücre Ürünü Ve Çalışan Güvenliğine Ait Uygulama Önerileri. Ankara:Türk Hematoloji Demeği; 2020. p.1-11.
15. COVID-19-Bone Marrow Failure and PNH. Recommendations On behalf of the Severe Aplastic anemia Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). www.ebmt.org. March 2020, p.1-5.

COVID-19 ve Trombositopeni İlişkisi: İmmüntrombositopeni Yönetimi

Relationship of COVID-19 and Thrombocytopenia: Immuntrombocytopenia Management

- Ufuk DEMİRCİ^a,
Elif Gülsüm ÜMİT^a,
Ahmet Muzaffer DEMİR^a

^aTrakya Üniversitesi
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi,
Hematoloji BD,
Edirne, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ufuk DEMİRCİ
Trakya Üniversitesi
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi,
Hematoloji BD,
Edirne, TÜRKİYE
ufukdemirci3232@gmail.com

ÖZET SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi dünyayı değiştiren 21. yüzyılın en önemli olayı olarak kabul edilmektedir. COVID-19 pandemisinin yarattığı sağlık sorunlarının çeşitliliği ve ortaya çıkardığı ölümcül komplikasyonlarla ilgili veriler olağanüstü hızla birikmektedir. Literatürde ağır COVID vakalarında trombositopeninin mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Yazımızda COVID-19 enfeksiyonu ve pandemi döneminde immün trombositopeni hastalarının yönetiminde dikkat edilmesi gerekenlerden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; purpura, trombositopenik, idiyopatik

ABSTRACT The novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus is considered the most important event of the 21 century that changed the world. Data on the variety of health problems caused by the COVID-19 pandemic and the fatal complications it causes accumulates at an extraordinary rate. There are publications in the literature showing that thrombocytopenia is associated with mortality in severe COVID cases. In our article, we will be mentioned about COVID-19 infection and thrombocytopenia relationship and management of immun thrombocytopenia in pandemic.

Keywords: COVID-19; purpura, thrombocytopenic, idiopathic

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi dünyayı değiştiren 21. yüzyılın en önemli olayı olarak kabul edilmektedir. COVID-19 pandemisinin yarattığı sağlık sorunlarının çeşitliliği ve ortaya çıkardığı ölümcül komplikasyonlarla ilgili veriler olağanüstü hızla birikmektedir. Pandemi döneminde kronik ve/veya otoimmün hastalıkları olan hastaların yönetimi oldukça güçleşmekte, hasta, hasta yakınları ve sağlık çalışanlarının eğitimi önem kazanmaktadır. Bu grup hastaların SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanmaması veya yakalanınca neler yapılması gerektiği açısından bilgilendirme yapılması hasta ve hastalığın yönetimini kolaylaştıracaktır.

Trombositopeni COVID-19 seyrinde görülebilmekte ve ağırlık derecesi ile de ölümcül olma potansiyeline katkıda bulunabilmektedir.¹ Trombositlerin birer proinflatuar hücre oldukları ve doğal immünyetede rol oynadıkları da unutulmamalıdır. Bu genel bilgilerin ışığında, yazımızda immün trombositopenili (ITP) hastaların COVID-19 pandemisi dönemindeki yönetimleri konusu soru yanıt gözden geçirilecektir.

TROMBOSİTLER, SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU VE İMMÜN TROMBOSİTOPENİ

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Demirci U, Ümit EG, Demir AM. COVID-19 ve trombositopeni ilişkisi: İmmüntrombositopeni yönetimi. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.51-4.

Trombositlerin birer proinflatuar hücre oldukları, lökositleri ve endotel hücrelerini uyarak ve aynı zamanda barındırdıkları sitokinlerle inflamasyonu aktive ettikleri bilinmek-

tedir. Beraberinde lökositlerin endotele yapışması ve dokuya geçişini kolaylaştırması gibi doğal ve edinsel immünotrombositopeni rol oynadığı gösterilmiştir.²

Enfeksiyon hastalıklarının seyrinde trombositopeni görülebilmekte ve trombositopeninin ağırlık derecesi ile mortalite ilişkisi olduğu bilinmektedir. Trombositopeni oluşum mekanizmalarında tüketim ve megakaryopoezin baskılanmasının yanında immün yolakların da rol oynadığı bildirilmiştir.

Literatürde 9 çalışmada toplam 1.779 COVID-19'lu hastanın dahil edildiği bir meta analizde ağır COVID-19 vakalarında trombosit sayısının belirgin olarak düşük olduğu, trombositopeni ile mortalitenin arttığı gösterilmiştir.³ Trombositopeni gelişimine ilişkin olarak öne sürülen patogenetik mekanizmalar arasında sitokin fırtınası ve buna bağlı kemik iliği öncüllerinin harabiyeti, hematopoietik kök hücreler ve stromal hücrelerin doğrudan enfeksiyonu, otoantikör üretimi ve immün kompleks gelişmesi ve trombositlerin dolaşımında yıkılması, akciğer hasarı ile trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve tüketimi ile megakaryositlerin akciğerde fragmantasyonunun azalması sayılmaktadır.⁴

Pandemi sürecinde literatürde COVID-19 ile ilişkilendirilmiş bir ITP vakası mevcuttur.⁵ Bu vakada SARS-CoV-2 virüsünün kendisini ITP'yi başlatıcı etken olarak değerlendirmiş, kemik iliği değerlendirmesinde megakaryositlerde sayıca artış gözlenmiş, intravenöz immünglobuline yanıt alınmadığı, intrakranial kanama nedeni ile trombosit transfüzyonu, 100 mg prednizolon ile 75 mg/gün eltrombopag tedavisi kullanıldığı belirtilmiştir.

COVID-19 VE İMMÜN TROMBOSİTOPENİ YÖNETİMİNDE PRATİK BİLGİLER

A. Yeni ITP tanısı konulan bir erişkin hastada tedavi gereksinimi var ise COVID-19 sürecinde nasıl bir yol izlenmelidir?

ITP'de trombosit sayısı $> 30.000/\mu\text{L}$ iken kanama yok ise ya da ek bir kanama risk faktörü (antiagregan ya da antikoagulan ilaç kullanımı) yok ise tedavide yalnızca izlem önerilir. ITP hastalarında trombositopeniye rağmen kanama çok daha az sıklıkla beklenmektedir.⁶

Trombosit sayısı $< 30.000/\mu\text{L}$ olan ya da kanama risk faktörü bulunan hastalarda daha yüksek trombosit değerlerinde iken tedavi endikasyonu konulması ile birlikte var olan ulusal otorite önerilerine göre tedavi edilir.

Kanama varlığında trombosit eşliğine bakılmaksızın 1 mg/kg dozunda 1-2 gün süre ile intravenöz immünglo-

bulin endikasyonu vardır. COVID-19 evresine göre de tedavi eşik değeri değişebilir. Bu dönemde tartışılması gereken birinci konu evreye göre eşik değerdir. İkincisi, özellikle erken evre COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda tedavide mümkün olduğunca kortikosteroidden uzak durmaktır. COVID enfeksiyon tablosu yokken ITP'de tedaviye ek olarak toplumsal hijyen ve koruyucu önlemler yeterlidir.

B. Tedavi sürecinde olan akut ITP hastalarında kortikosteroid tedavisinde bir değişiklik yapılmalı mıdır?

Akut ITP tanısı alarak kortikosteroid tedavisine başlanan hastalarda trombosit yanıtı alınmış ise ($> 100.000/\mu\text{L}$ ya da kanamanın olmadığı $> 30.000/\mu\text{L}$) kortikosteroid tedavisi doz azaltım süreci dahil 3 haftayı geçmeyecek şekilde planlanarak doz azaltım sürecine başlanabilir.

C. Persistan ya da Kronik ITP tanısı olan hastalar için süreç yönetimi nasıl yapılmalıdır?

Kortikosteroid tedavisine yanıtız ya da dirençli olgularda ikinci basamak tedavi için COVID-19 sürecinde splenektomiden kaçınılmalıdır. Benzer şekilde denovo antikor üretimini engelleyici etkisi ve B lenfosit azaltıcı etkisi nedeni ile rituksimab tedavisi uygun değildir. Ülkemizde kullanımda olan eltrombopag hem oral olması hem de kolay tolere edilmesi nedeni ile tercih edilmelidir.

Kan sayımı takipleri için hastaların yolculuk-kalabalık hastane ortamından olabildiğince uzak tutulması amacı ile buldukları belde sağlık ocaklarında kan sayımı ve biyokimya takipleri ile tele-tıp/uzaktan takip yapılabilir.

Kronik ITP hastalarında rutin takipler hastanın bir şikayeti/bulgusu yok ise ertelenebilir, şikayet/bulgular tele-tıp/uzaktan takip ile ve belde sağlık ocaklarında kan sayımı yapılarak gerçekleştirilebilir.

D. Splenektomi öyküsü olan ya da rituksimab almış olan hastalar için COVID-19 sürecinde yaklaşım nasıl olmalıdır?

Önceden splenektomi öyküsü olan hastalarda COVID-19 riskinin arttığı ile ilgili bir veri mevcut değildir. Ancak viral enfeksiyonlar seyrinde ikincil bakteriyel süperenfeksiyonların kolaylaşması nedeni ile splenektomili hastaların normal hastalara göre ikincil bakteriyel enfeksiyonlara daha yatkın olacağı aşıkardır. Bu nedenle ateş yükseliği olan tüm splenektomili olgularda ikincil bakteriyel enfeksiyonlara karşı intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler tedaviye eklenmeli ve sepsis gelişimi açısından yakın takip yapılmalıdır. Benzer şekilde son iki yıl içinde rituksimab almış olan ITP hastaları için B lenfosit azaltıcı

etki süresi uzun olabileceğinden ikincil bakteriyel enfeksiyonlara yönelik dikkatli olunmalıdır.

Kronik ITP tanısı olan hastalar tedavisiz ya da eltrombopag altında iken COVID-19 tespit edilir ise yaklaşım nasıl olmalıdır?

ITP seyrinde gerek kullanılan tedaviler (kortikosteroid/trombopoietin reseptör antagonistleri) gerek ise de mevcut trombositlerin çok aktif olmasından ötürü, tromboembolik olaylarda normal topluma göre sıklığın arttığı bildirilmektedir.^{7,8} Bu nedenle COVID-19 tespit edilen kronik ITP hastaları için, öncelikle hedef trombosit değerinin hastanın kanamadığı $>30.000/\mu\text{L}$ düzeyinde tutulması, trombosit sayısının otomatize kan sayımı cihazları dışında manuel olarak periferik yayma ile sayılması veya çevresel kan yayması ile de doğrulanması gereklidir. Ek olarak eltrombopag tedavisi alan hastalarda trombosit sayısının belirtildiği gibi kanamadığı $>30.000/\mu\text{L}$ düzeyinde tutulması, trombosit sayısının otomatize kan sayımı cihazları dışında manuel olarak periferik yayma ile sayılması ve gerekli olmadıkça doz arttırımına gidilmemesi gereklidir.

Kanama durumunda kronik ITP'de IVIG tedavisi 0.5-1 mg/kg olmak üzere 2 gün süre ile uygulanması uygun olacaktır.

E. Kronik ITP tanısı olan ve COVID-19 tespit edilen hastalarda antikoagulan kullanımı nasıl olmalıdır?

COVID-19 hastalarında DMAH kullanımının konak hücre proteazlarını inhibe edeceği ve böylece virüs etkinliğini azaltacağı düşünülmektedir.⁹ COVID-19 tedavisi gören ve Sağlık Bakanlığı Kılavuzuna göre yüksek riskli bulunan hastalarda (d-Dimer yüksekliği nedeni ile) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) profilaksisi, trombosit değeri $> 30.000/\mu\text{L}$ olan ve kanama bulgusu olmayan tüm ITP hastalarına uygulanabilir. Tromboembolik olay tespit edilen hastalarda trombosit değeri $> 30.000/\mu\text{L}$ iken ve kanama yokluğunda tedavi dozunda DMAH kullanılabilir.

Fraksiyone olmayan heparin (UFH) dezavantajları arasında sık monitörizasyon gereksinimi (aPTT takibi ile), kısa yarı ömrü nedeni ile sürekli infüzyon gereksinimi, ilaç ilişkili trombositopeni (heparine bağlı trombositopeni) gelişim riski ve fibrine bağlı trombinin inaktive edememesi, trombüs içerisindeki aktive trombositlere bağlanmış olan faktör Xa'yı inaktive edememesi ve böylece heparin tedavisi altında trombüs uzaması potansiyeli yer almaktadır.

DMAH'lar daha uzun yarı ömür ve böylece günde bir ya da iki kez uygulama gerekliliği, doz-antikoagulan etkinlik arasındaki ilişkinin doğrusallığı nedeni ile sabit doz uygulama kolaylığı ve daha düşük heparine bağlı trombositopeni yapma riski nedeni ile günlük uygulamada tercih edilmektedir. Obezite, böbrek yetmezliği gibi durumlarda doz düzenlemesi gereklidir.

Farklı DMAH'ların molekül ağırlıklarına göre faktör Xa/trombin inhibisyonu etkisi değişmektedir. Molekül ağırlığı azaldıkça faktör Xa/trombin inhibisyon oranı artmaktadır. Molekül ağırlıklarına göre en ağır molekül UFH iken sırası ile tinzaparin, dalteparin, enoksaparin ve fondaparinux moleküllerinde faktör Xa inhibisyonu/trombin inhibisyonu oranı en yüksek enoksaparinindedir.¹⁰ Anti faktör Xa/trombin oranı yüksek olan DMAH'lar tercih edilmelidir.

F. TPO-RA tedavisi alan hastalarda direnç gelişir mi?

Bilindiği gibi trombopoietin reseptör agonistleri (eltrombopag gibi) tirozin kinaz yolağını uyanan ilaçlardır. Trombopoietin hormonunun fizyolojik yolağının aktivitesini arttıran ilaçlardır. Proinlamatuvar sitokin olan İnterlökin-6'da aynı yolağı kullanan ve özellikle de Janus-Kinaz-1'i uyanan bir sitokindir. Uyarılma dengesi JAK2 yerine JAK 1 yolağına dönecek, TPO-RA'leri ile yarışmaya girecek ve direnç tablosu gelişebilecektir. İnlamatuvar durumların ortaya çıktığında bu durumun dikkatten kaçmaması ve TPO-RA'ya direnç gelişiminin geçici olduğu bilinmeli ve inflamasyonun geçmesi ile TPO-RA etkinliğinin geri geleceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, pandemiler akut başlangıçlı, yönetimi iyi yapıldığında ve aşı gibi koruyucu önlemlerle dizginlenebilen klinik-patolojik durumlardır. Akut başlangıçlı ve kısa süreli olan tabloların kronik hastalıklar seyrine nasıl etki yaptığı pek bilinmemekte ve belirsizlik bu hastalıkların yönetimini zorlaştırmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalara zaman olmaması nedeniyle kanıta dayalı verinin az olması uzman görüşlerinin önemini bir kat daha arttırmaktadır. İmmün baskılayıcı tedavi alan hastaların yönetiminde hasta-hasta yakınlarının ve sağlık çalışanlarına doğru ve zamanında eğitim vermek hastalığın yönetimi açısından bir zorunluluktur. İmmün trombositopenide bu hastalıklar grubunda olup özellikle sağlık çalışanlarının doğru bilgilendirilmesi ile bu dönemi en az zararlı atlatan hasta grubunu oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Yang X, Yang Q, Wang Y, WUY, XUJ, XUY, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020.
2. Page M.J, and Pretorius E. A Champion of Host Defense: A Generic Large-Scale Cause for Platelet Dysfunction and Depletion in Infection. *Semin Thromb Hemost.* 2020
3. Lippi G, Plebani M, and Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; Mar 13
4. Xu P, Zhou Q, and Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020 Apr 15
5. Zulfıqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, and Andres E. Immüne Thrombocytopenic Purpura in a Patient with COVID-19 *N Engl J Med.* 2020; Apr 15
6. Boulware R, and Refaai MA. Why do patients with immune thrombocytopenia (ITP) experience lower bleeding events despite thrombocytopenia? *Thromb Res.* 2020; 187-154-8
7. Ito S, Fujiwara SI, Ikeda T, Toda Y, Mashima K, Umino K, et al. Evaluation of thrombotic events in patients with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2020;99(1):49-55
8. Rodeghiero F. Is ITP a thrombotic disorder? *Am J Hematol.* 2016; 91(1).
9. Belen-Apak FB, and Sarialıoglu F. The old but new. Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses.* 2020 20;142:109743.
10. Gerotziapas GT, Petropoulou AD, Verdy E, Samama MM, and Elalamy I. Effect of the anti-factor Xa and anti-factor IIa activities of low molecular-weight heparins upon the phases of thrombin generation. *J Thromb Haemost.* 2007;5(5):955-62

COVID-19 Pandemisinde Allojeneik Kök Hücre Nakli

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Era of COVID-19 Pandemic

 Elif BİRTAŞ ATEŞOĞLU^a,
 Zafer GÜLBAŞ^a

^aAnadolu Sağlık Merkezi,
Johns Hopkins Hastanesi,
Kemik İliği Nakli Merkezi,
Kocaeli, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Elif BİRTAŞ ATEŞOĞLU
Anadolu Sağlık Merkezi,
Johns Hopkins Hastanesi,
Kemik İliği Nakli Merkezi,
Kocaeli, TÜRKİYE
ebirtas@yahoo.com

ÖZET Yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisinde Allojeneik Kök Hücre Nakli (KHN) hastaları COVID-19 enfeksiyonu açısından yüksek riskli grupta yer almaktadırlar. Bu sebepten, pandemi sürecinde Allojeneik KHN yapılacak hastalar belirlenirken nakilin aciliyeti göz önünde bulundurulmalı ve acil olmayan nakiller ertelenirken, acil olan nakiller gerekli önlemler alınarak yapılmalıdır. Allojeneik KHN hastaları ve donörlerinin COVID-19 enfeksiyonu geçirme ihtimaline karşılık birçok ülke ve dernek önerilerini bir kılavuz halinde yayınlamıştır. Bu yazıda, güncel verilerle COVID-19 pandemisi sürecinde allojeneik KHN yapılacak hastaların seçimi ve nakil öncesi ve sonrası takip önerileri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; hematopoetik kök hücre transplantasyonu

ABSTRACT Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT) patients are in high risk group for novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) infection. Therefore, during this period patients who will undergo Allogeneic HCT should be selected according to the urgency of the transplant. While non-urgent transplants should be deferred as much as possible, urgent transplants should be performed if it is recognized that patients might suffer harm if transplant is delayed. Several society guidelines have been created on the topic of Allogeneic HCT during COVID-19 pandemic. In this review, we tried to discuss the recommendations for transplant patient selection and preventive measures that should be taken while performing the transplantation procedure during COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19; hematopoietic stem cell transplantation

Allojeneik Kök Hücre Nakli (KHN) yüksek riskli ya da relaps/refrakter Akut Myeloid Lösemi ve Akut Lenfoblastik Lösemi, Myelodisplastik Sendrom, Relaps/Refrakter Lenfomalar, yüksek riskli Myeloproliferatif Neoplasmlar gibi malign hastalıklarda olduğu kadar Aplastik Anemi veya İmmün Yetmezlik Sendromları gibi malign olmayan hastalıklarda da çok önemli ve zaman zaman hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır.

İmmün düşkün hastalar, HIV pozitif hastalar, hamile kadınlar ve kanser hastaları SARS-CoV-2 enfeksiyonu için yüksek riskli grupta yer almaktadır. Bu pandemi döneminde Allojeneik KHN hastaları ve donörlerinin yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu geçirme ihtimaline karşılık birçok ülke ve dernek önerilerini bir kılavuz halinde yayınlamıştır. COVID-19 enfeksiyon seyri, yapılması gerekli yaklaşımlar ve tedaviler deneyimlerin gelişmesi ile dinamik olarak değişmekte ve güncellenmektedir. Biz bu yazımızda, güncel verilerle COVID-19 pandemisi sürecinde allojeneik KHN yapılacak hastaların seçimi ve nakil öncesi ve sonrası takip önerilerini derlemeyi amaçladık.

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA COVID-19 ENFEKSİYONUNDAN KORUNMA ÖNLEMLERİ¹⁶

Her hastaya pandemi döneminde almaları gereken önlemler ve süreç hakkında bilgilendirici bir eğitim verilmesi ya da bu bilgileri içeren bir belge paylaşılması uygun olacaktır.

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Birtaş Ateşoğlu E., Gülbaş Z. COVID-19 pandemisinde allojeneik kök hücre nakli. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.55-9.

Bu bilgilendirme içinde el hijyeninin önemi ve sosyal mesafenin önemi muhakkak yer almalıdır.

Hastalara seyahat etmemeleri gerektiği ama seyahat edeceklerse de toplu taşıma yerine bireysel araçlarını kullanmaları telkin edilmelidir.

Nakil ünitesine yatacak hastalara yatıştan önce 15 gün süre ile ev karantinası uygulamaları önerilmektedir.

Acil olmayan poliklinik ziyaretleri mümkün olduğunca ertelenmeli ya da mümkünse tele-tıp yöntemiyle yapılmalıdır.

Hastalarla ilgilenen sağlık personelinin COVID-19 hastası ile teması olmayacak şekilde iş akışının sağlanması gereklidir.

Sağlık personelinin hasta ile ilgilenirken uygun kişisel koruyucu ekipmanlar (KKE) kullanması gereklidir.

Nakil ünitelerine ziyaretçi alınmamalıdır.

COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ ADAYI HASTALAR

COVID-19 pandemisi döneminde gerekli olan nakilleri geciktirmenin hastaya zarar verebileceği akılda tutulmalıdır. Ancak, bu tabloda hangi nakillerin ertelenebileceği konusunda kesin önerilerde bulunmak imkansızdır. Bu karar hasta ve hastalık durumuna bağlı olduğu kadar nakil merkezinin de süreci yönetebilme kapasitesine bağlıdır. Transplant sürecini başlatmadan önce yeterli sağlık çalışanının, ihtiyaç halinde kullanılacak yoğun bakım yatağı ve ventilatörün olduğunun netleştirilmesi ve kök hücre ürününe ulaşılabileceğinden emin olunması gereklidir. Her nakil kararı hasta bazında değerlendirilmelidir.²⁻⁶

Genel hatlarıyla COVID-19 pandemisi döneminde yapılacak nakiller 3 grupta incelenebilir (Tablo 1).

1. Acil olmayan nakiller COVID-19 pandemisi süresince ertelenebilir. Acil olmayan nakiller; transplantın 3 aydan fazla geciktirilebileceği hastalıklar olarak değerlendirilmelidir ve bu grupta; myeloproliferatif neoplazmlar (myelofibrozis, kronik myeloid lösemi), kronik lenfositik lösemi, indolen lenfomalar, orak hücreli anemi ve immune yetmezlik sendromları yer almaktadır.

2. Kısmi acil nakiller; transplant için beklerken alternatif tedavilerle transplantın 1-3 ay geciktirilebileceği hastalıklar olarak değerlendirilmelidir. Miyelodisplastik sendromlu hastalar bu grupta yer almaktadır.

3. Acil nakiller; transplantın geciktirilmesinin hasta zararına olacağı nakillerdir. Akut lösemiler, aplastik anemi hastaları, allojeneik KHN planlı relaps/refrakter agresif lenfoma ve Hodgkin lenfoma hastaları bu grupta değerlendirilmelidir.

Bazı kılavuzlar eğer hastanın nakil sonrası beklene sağkalım süresi kısaysa, örneğin beklenen 5 yıllık sağkalım %20-30 ise Allojeneik KHN'nin pandemic sonrasına ertelenmesini önermektedir.³

Tüm allojeneik KHN aday hastaların eğer toplumda COVID-19 sıklığının yüksek olduğu düşünülüyor ise, en az 24 saat ara ile 2 PCR testi ile taranması ve örneklerin hazırlama rejimine başlanmasından en az 2 gün önce alınması önerilmektedir.¹

Transplant adayı olup COVID-19 ile enfekte olan hastalarda naklin ne kadar süre ile erteleneceği kararı hasta bazında değerlendirmek gereklidir. Bu değerlendirme yapılırken hastanın ve hastalığının durumu ve stabilitesi göz önüne alınmalıdır. En az 3 aylık erteleme ECDC'nin (European Centre for Disease Prevention and Control) önerilerine göre tavsiye edilse de bu alta yatan hastalığın progresyon riski nedeniyle her zaman mümkün olmamaktadır. Bu sebepten yüksek riskli hastalarda, kök hücre nakli hasta asemptomatik olana ve en az 24 saat arayla alınmış 2 negatif PCR testi görülene kadar ertelenmelidir. Bu süre en az

TABLO 1: COVID-19 pandemi sürecinde allojeneik KHN planlaması yapılırken nakillerin aciliyetine göre yapılan sınıflama.

Acil Olmayan Nakiller	Kısmi Acil Nakiller	Acil Nakiller
Transplantın 3 aydan fazla geciktirilebileceği hastalıklar	Transplant için beklerken alternatif tedavilerle transplantın 1-3 ay geciktirilebileceği hastalıklar	Transplantın geciktirilmesinin hasta zararına olacağı nakiller
<ul style="list-style-type: none"> • Myeloproliferatif neoplazmlar (myelofibrozis, kronik myeloid lösemi) • Kronik lenfositik lösemi/İndolen lenfomalar • Orak hücreli anemi • İmmün yetmezlik sendromları 	<ul style="list-style-type: none"> • Miyelodisplastik sendrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Akut lösemiler • Aplastik anemi • Allojeneik KHN planlı relaps/refrakter Agresif lenfomalar • Allojeneik KHN planlı relaps/refrakter Hodgkin lenfoma

14 gün ama tercihen 21 gün olmalıdır ve hazırlama rejiminden önce muhakkak 1 tane daha COVID-19 için negatif PCR testi görülmelidir. Düşük riskli hastalarda ise tavsiyeler uyularak 3 ay erteleme uygun olacaktır.²

Transplant adayının COVID-19 tanısı almış biri ile teması olmuşsa hazırlama rejimine başlanması için en az 14 gün, tercihen 21 gün beklenmesi uygun olacaktır. Bu süre zarfında hasta COVID-19 semptomları açısından yakın takip edilmeli ve SARS-CoV-2 PCR testinin negatif olduğu görüldükten sonra nakil sürecine başlanması önerilmektedir.²

COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE KÖK HÜCRE DONÖRLERİ

Pandemi süresince donörün enfekte olması, kök hücre toplanacak merkezde çok COVID-19 hastası olması dolayısıyla merkezin kök hücre toplamaya uygun olmaması, şehirlerarası ya da ülkelerarası donör ya da kök hücre transferinde sorun yaşanması gibi çok sayıda problem allojeneik kök hücre naklinin iyi organize edilmiş olmasını gerektirmektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı hazırlama rejimine başlanmadan önce kök hücre ürününün elde edilmiş ve dondurulmuş olması önerilmektedir. Eğer, bu mümkün değil ise yedek bir donörün muhakkak planlanmış ve hazırlanmış olması gereklidir. Pandemi döneminde kök hücrenin kemik iliğinden değil de periferik kandan toplanması önerilmektedir.¹⁻⁶

SARS-CoV ve MERS-CoV kanda tespit edilebilseler de transfüzyon ya da nakil ile hastalık bulaşısı bildirilmemiştir.

WMDA'nın tavsiyelerine uyulması önerilmektedir.⁷

1. COVID-19 tanısı konursa donörden kök hücre toplanması önerilmemektedir. Ancak, bu konuda hasta bazında karar vermek gereklidir. Önerilen donörden kök hücre toplanmasının 3 ay süre ile ertelenmesidir.
2. Eğer donörün COVID-19 hastası ile teması varsa, donasyonun en az 28 gün sonraya ertelenmesi uygun olacaktır. Donörün COVID-19 enfeksiyonu semptomları açısından yakın takibi gereklidir. Eğer hastanın nakil ihtiyacı acilse, donör semptomsuzsa ve SARS-CoV-2 testi negatifse ve başka uygun bir donör yok ise, daha erken kök hücre toplama risk değerlendirmesine göre yapılabilir.
3. Donörler donasyondan 28 gün öncesinden itibaren sosyal izolasyona girmeli ve gereksiz seyahatlerden kaçınmalıdırlar. Donasyondan en az 14 gün öncesinden (tercihen 21 gün öncesinden) itibaren donörün semptomsuz olduğundan emin olunmalıdır. Mobilizasyon öncesi donöre COVID-19 testi yapılması önerilmektedir. Bunun eğer

donör COVID-19 inkubasyon süresinde ise G-CSF verilerek COVID-19 enfeksiyonu komplikasyon riskini arttırmamak gibi bir kazancı da olacaktır.

COVID-19 TANISI VE TEDAVİ YÖNETİMİ

TANI

Tanı prosedürleri ulusal kılavuzlara göre yapılmalıdır. COVID-19 enfeksiyonunun klasik semptomları öksürük, ateş ve nefes darlığıdır. Ancak, ishal, kusma, boğaz ağrısı, koku ve tat alamama gibi şikayetler de sık olarak bildirilmektedir. Transplant sonrası dönemde enfeksiyon bulguları ile başvuran hastada, COVID-19 enfeksiyonu dışında bu hastalarda sık karşılaşılan, fungal enfeksiyonlar ve diğer viral enfeksiyonlar (CMV, İnfluenza vb.) da unutulmamalıdır. COVID-19 enfeksiyonunda hastalar gastrointestinal semptomlarla (ishal, bulantı, kusma) başvurabilmektedir. Ancak, Allojeneik KHN olmuş bir hastada bu gastrointestinal semptomlar kolaylıkla akut graft-versus-host hastalığı, CMV kolit, mukozit ile karıştırılabilir.⁸ Bu sebepten, nakil yapılmış olan bir hastada semptomların farklılaşabileceği ve baskılanabileceği göz önüne alınarak hastanın tüm olası semptomlar açısından yakın olarak sorgulanması ve yüksek seviyede şüphe ile davranılması uygun olacaktır.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından COVID-19 şüpheli hastada yapılacak testler ve yaklaşım belirlenmiştir.⁸ Öneriler doğrultusunda hastadan nasofaregeal sürüntü ile SARS-CoV-2 için PCR testi göndermek gereklidir. Ancak, testin yanlış negatif çıkma olasılığını göz önünde bulundurarak şüphe halinde ikinci örnek gönderilmelidir. Özellikle alt solunum solu semptomları olan hastalarda ama olmasa da şüpheli vakalarda toraks bilgisayarlı tomografisi çekmek uygun olacaktır. Sağlıklı popülasyonda laboratuvar testlerinde önerilen ve COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili şüphe oluşturan tam kan sayımında lenfopeni, D-Dimer yüksekliği, Ferritin yüksekliği gibi bulguların nakil hastaları için değerlendirilmesinin güç olduğu unutulmamalıdır.

Eğer nakil ünitesi'nde yatan bir hastada COVID-19 tanısı konursa pozitif basınçlı odadan hemen çıkarılmalı ya da pozitif basınç kapatılmalıdır. Hasta derhal diğer hematoloji hastalarının da olmadığı bir servise nakledilmelidir. Hastanın oksijen ihtiyacı yakın olarak takip edilmeli ve gerekirse akciğer bilgisayarlı tomografisi tekrarlanmalıdır. Hastada rutin bronkoalveolar lavajdan sağlık çalışanlarının enfekte olmasına sebep olabileceği için kaçınılmalıdır. Eğer eşlik eden bir enfeksiyondan şüpheleniliyorsa uygun tedavi planlaması yapılmalıdır.⁸

Eğer nakil sonrası ayaktan takipte bir hastaya tanı konursa benzer önlemlerle diğer hematoloji hastalarından da uzakta olabileceği bir servise yatırılarak takibi uygun olacaktır.

COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN ALLOJENEİK KHN HASTALARINDA PROGNOZİK FAKTÖRLER

COVID-19 hastalarında lenfopeni kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir.⁹ Ancak, Allojeneik KHN hastalarında COVID-19 enfeksiyonu dışında lenfopeniye sebep olabilecek SARS-CoV-2-dışı viral enfeksiyonlar, hazırlama rejimine ve immünoşüpresif ilaçlara bağlı lenfopeni gibi birçok neden vardır. Huang ve ark. yaptıkları çalışmada düşük T hücre sayısını nakil olmuş COVID-19 hastalarında kötü bir prognostik faktör olarak tespit etmiştir.¹⁰ Ancak, bu hastaların steroid, siklosporin, mikofenolat mofetil gibi T hücre depleksiyonu yapan ilaçlar kullandığı unutulmamalıdır. Bu sebepten, COVID-19 enfeksiyonu geçiren nakil yapılmış hastalarda klinik seyri ve prognoz gösterecek bir belirteç henüz bulunabilmiş değildir.

TEDAVİ

Şu an için COVID-19 enfeksiyonuna karşı etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir tedavi veya aşı mevcut değil. Daha öncede koronavirüs salgınlarına yol açmış SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerine karşı kullanılan ajanlarla yürüten çalışmalar vardır. Ancak, henüz COVID-19 enfeksiyonuna karşı etkin bir tedavi bulunmuş değildir ve sonuçları beklenmektedir.²

TC Sağlık Bakanlığı'nın kılavuzunda var olan tedavi önerileri uygulanmalıdır. Hidroksiklorokin hastanın kliniğine göre monoterapi ya da diğer ilaçlarla kombine olarak önerilmektedir. Hidroksiklorokin SARS-CoV virüsünün reseptöre bağlanmasını ve virüs-hücre füzyonunu engelleyerek etki göstermektedir. Hidroksiklorokin SARS-CoV-2 virüsünü in vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. COVID-19 enfeksiyon tedavisinde yürüten çalışma sonuçları beklenmektedir. QT uzamasına yol açabileceğinden yakın EKG takibi ve beraber kullanılan ilaçlarla etkileşimi değerlendirilmelidir. Ağır pnömonili ya da kliniği kötüleşen ya da pnömonisi hidroksiklorokin tedavisine rağmen ilerleyen hastalarda tedaviye bir anti-viral olan favipiravir eklenmesi önerilmektedir. Çok sayıda ilaç kullanılan nakil hastalarında ilaç etkileşimi için dikkatli inceleme yapılması gereklidir.¹¹

COVID-19 enfeksiyonunda hastanın durumunu kötüleştiren önemli bir faktör hastalarda sitokin salınımı sendromunun ortaya çıkmasıdır. CAR-T hücre tedavisi sonrası

ortaya çıkan sitokin salınımı sendromunda kullanılan Tocilizumab (anti-IL6R monoklonal antikoru) COVID-19 hastalarında da başarı ile uygulanmıştır ve ülkemizde de sitokin salınımı sendromu gelişen hastalarda kullanımı önerilmektedir.¹¹

Kortikosteroid tedavisinden mümkün olduğunca kaçınılması, ancak zorunlu durumlarda 0,5-1 mg/kg dozlarını aşmayan dozlarda dirençli şok ve ARDS tablosundaki hastalarda kullanılması önerilmektedir.¹¹

COVID-19 seyrinde virüsün endotel hasarı yapması, sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik hastalıklar ya da hareketsizlik nedeniyle gelişen stazla ilişkili olarak tromboembolik olaylar gelişmektedir ve Çin'de Wuhan'dan bildirilen deneyimlerde koagülopati gelişen hastalarda ölüm daha sık izlenmiştir. Bu sebepten allojeneik nakil hastalarında koagülopati ile ilişkili belirteçlerin sağlıklı değerlendirilmesinin zor olduğu gözönüne alınarak kontrendikasyonu yok ise hastaların antikoagüle edilmeleri önerilmektedir.¹¹

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçların negatif etkileri olabileceği için antipiretik olarak parasetamol kullanılması önerilmektedir.²

Tüm bu tedavileri yanında COVID-19 enfeksiyonu tedavisinin en önemli kısmı destek tedavisidir ve hastalara kılavuzlara uygun olarak oksijen desteği, gerekirse non-invazif ya da invazif mekanik ventilasyon desteği sağlanması son derece önemlidir.²

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle tedavi gören hastalarda nakil nedeniyle kullandıkları immunosüpresif profilaksi veya tedaviye devam edilmesi önerilmektedir, çünkü immunosüpresyonu azaltmanın hastaya faydalı olacağını gösteren veri olmadığı gibi hastaya zararı dokunma ihtimali daha yüksektir.² Ancak, COVID-19 tedavisi için kullanılan ilaçlarla nakil sonrası dönemde immunosüpresif ilaçlar dahil birçok ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşimi yönünden dikkatli olmak gereklidir.⁸

COVID-19 enfeksiyonu insanlığın yeni tanıştığı bir enfeksiyon olması dolayısıyla bu konudaki bilgiler ve çalışmalar her geçen gün güncellenmekte ve yaklaşımlar değişim gösterebilmektedir.

ALLOJENEİK KHN HASTALARINDA COVID-19 DENEYİMİ

Günümüze kadar pandemi sürecinde COVID-19 enfeksiyonu deneyimi ile ilgili az sayıda veri paylaşılmıştır. EBMT 20 Mart 2020'de Avrupa'da nakil sonrası COVID-19 enfeksiyonu tanısı konan 15 vakayı (İspanya-5, İtalya-3,

İsveç-2, Belçika-2, Fransa-2, Yunanistan-1) bildirmiştir. Hastaların medyan yaşı 59 ve 12 hasta Allojeneik KHN hastası ve 3 hasta Otolog KHN hastası olarak raporlanmıştır. 10 hastada üst solunum yolu hastalığı semptomları ile başvurmuş ve 15 hastadan 1'i COVID-19 enfeksiyonu dolayısıyla hayatını kaybetmiştir.¹²Huang ve ark.nın yayınladığı vaka sunumunda ise COVID-19 enfeksiyonu geçiren 2 nakil hastasından bahsedilmektedir. İlk vaka Akut Myeloid Lösemi nedeniyle Allojeneik KHN yapılan bir vaka, ikinci vaka ise böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek nakli yapılan

bir vakadır. Her 2 hastada da Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) gelişmiş ve multiorgan yetmezliği nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Her 2 hastada da T hücre sayısının düşük olmasının kötü prognozu gösterebileceği savunulmuş olsa da bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.¹⁰ Birçok dernek transplant hastalarında COVID-19 enfeksiyonu ve sonuçlarına dair veri toplamaya başlamıştır. Sonuçlar, Allojeneik KHN hastalarında COVID-19 enfeksiyonu seyri hakkında bilgi verecektir.^{13,14}

KAYNAKLAR

1. [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-Organ Ve Kok Hucre Nakli Yapilan Merkezlerde Alinmasi Gereken Enfeksiyon Kontrol Onlemleri.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-Organ-Ve-Kok-Hucre-Nakli-Yapilan-Merkezlerde-Alinmasi-Gereken-Enfeksiyon-Kontrol-Onlemleri.pdf)
2. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-04/EBMT-COVID-19_guidelines_v.6.1%282020-04-07%29.pdf
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng164/resources/covid19-rapid-guideline-haematopoietic-stem-cell-transplantation-pdf-66141900749509>
4. <http://www.bsbmtct.org/wp-content/uploads/2020/03/BSBMTCT-recommendations-for-COVID-Adult-BMT-27th-March-2020.pdf>
5. <https://www.astct.org/viewdocument/astct-international-patient-guidelines-ap?CommunityKey=d3949d84-3440-45f4-8142-90ea05adb0e5&tab=librarydocuments>
6. https://www.wbmt.org/wp-content/uploads/2020/03/WBMT_COVID-19-2.pdf
7. <https://share.wmda.info/pages/viewpage.action?pageId=344866320#>
8. Sahu KK, Jindal V, Siddiqui AD, Cerny J. Facing COVID-19 in the hematopoietic cell transplant setting: A new challenge for transplantation physicians. *Blood Cells Mol Dis.* 2020;83:102439.
9. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study, *Signal. Transduct Target Ther.* 2020;5:33.
10. Huang J, Lin H, Wu Y, Fang Y, Kumar R, Chen G, et al. COVID-19 in posttransplantation patients-report of two cases, *Am. J. Transplant.* 2020.
11. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file
12. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>
13. <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/Covid19/Pages/default.aspx#comm>
14. <https://www.ebmt.org/ebmt/news/prospective-survey-impact-covid-19-stem-cell-transplant-recipients-and-patients-treated>

COVID-19 Pandemisi Sürecinde Otolog Kök Hücre Naklinin Yönetimi

The Management of Autologous Stem Cell Transplantation During the COVID-19 Pandemic

Uğur ŞAHİN^a,
Önder ARSLAN^b

^aMedicana International/Ankara Hastanesi,
Hematoloji ve Kemik İliği Nakli Ünitesi,
Ankara, TÜRKİYE

^bAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Önder ARSLAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE
arslan@medicine.ankara.edu.tr

ÖZET Yaşamakta olduğumuz yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi sürecinde immün sistemi baskılanmış olan ve/veya immün sistem üzerine etki edecek ilaç/kemoterapi/immünoterapi/he-defe yönelik tedavi/hücre tedavisi kullanması gereken bireylerin durumu ile ilgili endişeler oldukça artmıştır. Ancak günlük pratiğimizde karşılaştığımız çoğu soruna ilişkin yanıtların kanıt düzeyleri sıklıkla zayıf olup genellikle kişisel/kurumsal görüş ve tecrübelerle dayanmakta ve öneriler hızla güncellenmeye devam etmektedir. Başka diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de yaşanmış olan ilk dalgayı takiben çok yakın zamanda normalleşme uygulamalarına geçilmiş olup süreç içinde elde edilen tecrübeler ve hastalık ve tedavisine ilişkin bilgilerimiz arttıkça mevcut önerilerde de değişiklikler olması beklenmektedir. Bu derlemede COVID-19 pandemisi sürecinde otolog hematopoietik kök hücre nakli endikasyonu bulunan hastalarda otolog kök hücre naklinin zamanlaması, kök hücre mobilizasyonu ve nakil süreçlerinin planlanması, ve nakil sonrası takip ve tedavilere ilişkin güncel ulusal ve uluslararası kılavuz önerileri özetlenecektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; otolog; hematopoetik kök hücretransplantasyonu

ABSTRACT The concerns about individuals with immunosuppression and / or those who have to receive immunosuppressive medications / chemotherapy / immunotherapy / targeted therapy / cellular therapy have considerably increased during the current COVID-19 pandemic. However, the answers to most of the problems encountered in our daily practice lack strong evidence and are often based on personal / institutional opinions and experiences, which are being updated on a frequent basis. Following the first wave in our country, normalization practices have been started very recently as in other countries. It should be expected that there will be major changes in the current recommendations, as our data and experience on the disease process, as well as the pathophysiology and treatment methods, accumulate. This review will summarize the recommendations of current national and international guidelines on the timing of autologous stem cell transplantation, planning of stem cell mobilization and transplantation, and post-transplant follow-up and treatments in patients with an autologous stem cell transplant indication during the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19; autologous; hematopoietic stem cell transplantation

Çinli sağlık yetkililerinin Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde sebebi bilinmeyen pnömoni olgularının görüldüğünü Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) 31 Aralık 2019'da ilk kez bildirmesini takiben, bu hastalardan izole edilen yeni tek iplikçikli bir RNA β koronavirüsü olan SARS-CoV-2 olası enfeksiyon etkeni olarak 7 Ocak 2020'de 2019-nCoV ismiyle tanımlanmıştır.¹ Solunum ve yakın temas yoluyla yüksek bulaşıcılığa sahip olduğu anlaşılan virüsün genç bireylerde sıklıkla semptoma yol açmadan kendini sınırladığı, ancak özellikle yaşlı ve eşlik eden kronik hastalığı olan bireylerde ortalama 5 günlük (2-14 gün arasında) inkübasyon süresinin ardından hızla akut solunum yetmezliği sendromuna ilerleyebilen bir tür pnömoniye sebep olduğu gözlemlenmiştir.² İlk olguların bildirilmesini takiben tanımlanan olgu sayısında aylar içinde küresel ölçekte hızlı bir artış izlenmiş ve özellikle solunum desteği gerektiren olgu sayısında

KAYNAK GÖSTERMEKİÇİN:

Şahin U, Arslan Ö. COVID-19 pandemisi sürecinde otolog kök hücre naklinin yönetimi. İlhan A, Tokrak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.60-4.

izlenen öngörülemez artış birçok ülkenin sağlık sisteminin ortaya çıkan ani talebi karşılayamamasına yol açarak hastalık ilişkili mortalitenin yüksek olmasına katkıda bulunmuştur. Yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak anılmaya başlan bu klinik tablo nedeniyle DSÖ 11 Mart 2020'de pandemi ilan etmiştir.³ COVID-19 bildirildiği ilk günden bugüne kadar dünya çapında 7 milyondan fazla olguda saptanmış, 400.000'den fazla ölüme yol açmıştır.⁴ Ülkemizdeki ilk olgu 12 Mart 2020'de resmi olarak bildirilmiş olup 9 Haziran 2020 itibarıyla toplam olgu sayısı 170.132, hastalık ilişkili mortalite 4692 olarak açıklanmıştır.⁵ Toplumsal filyasyon çalışmaları ve karantina uygulamaları, sosyal izolasyon, kişisel temizlik kurallarına uyulması dışında hastalığın profilaksisi ve tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Çeşitli aşı ve ilaç çalışmalarının sürdüğü bildirilmektedir.⁶ Ayrıca semptomsuz taşıyıcı bireylerin varlığı ve mevcut polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve seroloji tabanlı tanı testlerinin uygulanması ve yorumlanmasındaki sorunlar nedeniyle virüs ile enfekte olan bireylerin tanımlanmasında yaşanan zorlukları ortadan kaldıracak daha hızlı ve güvenilir tanısal yöntemlerin geliştirilmesine çalışılmaktadır.⁷

Ortaya çıkan bu ani ve kaotik süreçte immün sistemi baskılanmış olan ve/veya immün sistem üzerine etki edecek ilaç/kemoterapi/immünoterapi/hedefe yönelik tedavi/hücresele tedavi kullanması gereken bireylerin durumu ile ilgili endişeler de oldukça artmıştır. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış olan veya yapılması planlanan hastalarda diğer toplum kökenli solunum virüslerinden elde edilen mevcut tecrübeler de bu endişeleri desteklemektedir.⁸ Ancak günlük pratiğimizde karşılaştığımız çoğu soruna ilişkin yanıtın kanıt düzeyleri sıklıkla zayıf olup genellikle kişisel/kurumsal görüş ve tecrübelerle dayanmaktadır. Dünya çapında başta DSÖ olmak üzere çeşitli kuruluşlar [Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), Dünya Kemik İliği Vericileri Birliği (WMDA), Dünya Kemik İliği Nakli Birliği (WBMT), Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği (EBMT), Hücresele Tedavi Vakfı (FACT), Avrupa Hastalık önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC), Avrupa Halk Sağlığı Birliği (EUPHA)] konu ile ilgili görüş ve önerilerini güncellemeye devam etmektedir.⁹ Bu derlemede COVID-19 pandemisi sürecinde otolog HKHN endikasyonu bulunan hastalarda otolog kök hücre naklinin zamanlaması, kök hücre mobilizasyonu ve nakil süreçlerinin planlanması, ve nakil sonrası takip ve tedavilere ilişkin güncel ulusal ve uluslararası kılavuz önerileri özetlenecektir.

■ PANDEMİ SÜRECİNDE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ADAYLARININ SEÇİMİ

Diğer tüm tedavi ve tıbbi girişimlerde olduğu gibi pandemi sürecinde otolog kök hücre nakli için karar verme aşamalarında kar/zarar değerlendirmesi önemli yer tutmaktadır. Ön veriler COVID-19 hastalığının hem allojeneik, hem de otolog nakil hastalarında yaklaşık %30 mortalite ile sonuçlandığını göstermektedir.¹⁰ Bu yüksek mortalite riskine karşılık nakil gibi önemli tedavilerin geciktirilmesinin olumsuz sonuçları olabileceği açıktır. Dünya genelinde SARS-CoV-2'nin epidemiyolojik özelliklerindeki farklar nedeniyle hangi hastalarda hangi işlemlerin erteleneceğine ilişkin kesin önerilerde bulunmak güçtür. Ancak ülkemiz gibi toplum içinde bulaşın sürdüğü yerlerde acil olmayan nakiller mümkün olduğunca ertelenmelidir.¹¹ Bulaşın azaldığı bölgelerde kademeli olarak normal işleyişe geri dönelebilecektir. Ancak sonraki olası bulaş dalgaları açısından dikkatli ve tedbirli olunmalıdır.¹⁰ Zorlayıcı bir tıbbi neden yoksa, multipl miyelom, düşük dereceli lenfomalar (foliküler lenfoma, mantle hücreli lenfoma, vs.), solid tümörler (germ hücreli tümörler, vs.) ve otoimmün hastalıklar (multipl skleroz, skleroderma, vs.) için planlanan otolog kök hücre nakilleri ertelenmelidir.^{9,12,13} Agresif lenfomalar (difüz büyük B hücreli lenfoma, vs.) için yapılan nakil planları sürdürülmelidir. Ayrıca eşlik eden şiddetli kalp ve akciğer hastalığı bulunan nakil adayları da erteleme için değerlendirilmelidir.¹³

■ OTOLOG KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU VE HÜCRE TOPLANMASI

Pandemi sürecinde otolog nakil yapılması planlanmayan hastalarda kök hücre mobilizasyonu ve toplama işlemleri de ertelenmelidir. Ancak özellikle daratumumab ve/veya lenalidomid tabanlı tedavi almakta olan multipl miyelom hastaları gibi otolog kök hücre mobilizasyon başarısızlığı riski oluşturabilecek durumlarda nakil yapılmaksızın kök hücre toplanması düşünülebilir.¹² Bu durumda immün baskılayıcı etkileri nedeniyle yüksek doz siklofosamid kullanımını tercih edilmemelidir; GCSF ile mobilizasyona başlanmalı, gerektiğinde pleriksfor kullanımı düşünülmelidir.¹²

Mevcut kılavuzların hücre toplanmasına ilişkin önerileri genel olarak allojeneik kök hücre vericilerini kapsamakla birlikte bu öneriler otolog kök hücre vericilerine de uygulanabilir. Vericilerin ideal olarak kök hücre toplanmasından 28 gün öncesine kadar kendilerini sosyal olarak izole etmesi, kişisel temizliklerine dikkat etmeleri ve gereksiz seyahatlerden kaçınmaları önerilmektedir. Vericiler,

kök hücre toplanmasından en az 14 gün, tercihen 21 gün öncesine kadar asemptomatik olmalıdır. Tüm vericiler işlem öncesinde semptomlar, maruziyet ve seyahat hikayesi açısından ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Mobilizasyona başlanmadan önce vericilere COVID-19 testi yapılması önerilmektedir.¹⁰

SARS-CoV ve MERS-CoV kanda tespit edilmiştir. Ancak kan transfüzyonu veya hücre tedavisi yoluyla vericiden alıcıya bir bulaş bildirilmemiştir.^{10,14} SARS-CoV2 RNA'sı hastalık düzeldikten ve viremi kaybolduktan sonra nazofarinks örneklerinde sebat edebilmektedir. Bu durum kan ürünleriyle bulaş riskini artırmamakla birlikte hastayla yakın teması olanlarda bulaş riski mevcuttur.¹⁰ COVID-19 pozitif bir hastada otolog kök hücre nakli durumunda alıcı kendi hücrelerine maruz kalacağından herhangi bir sorun olmayacağı düşünülebilir. Ancak hastalığı geçirenlerde yeniden enfeksiyon riski olduğu bildirildiğinden ve küçük de olsa bir bulaş riski söz konusu olduğundan aktif COVID-19 tanısı konan bireylerden otolog kök hücre toplanması, allojeneik vericilerde olduğu gibi üç ay ertelenmeli (WMDA görüşü) veya semptomlar düzeldikten en az 28 gün sonra toplanmalıdır (EBMT görüşü).^{9,10} Eğer nakil ihtiyacı acilse ve hasta asemptomatikse, hasta bilgilendirilerek kök hücresi daha erken toplanabilir. Böyle bir senaryoda otolog kök hücre nakli öncesi hasta tekrar bilgilendirilerek yeniden onamı alınmalı, durum gerekli otoritelere bildirilmeli ve hasta potansiyel enfekte hasta olarak değerlendirilerek uygun şekilde takip edilmelidir.⁹ En az 14 gün sonra bir hafta ara ile iki defa COVID-19 RT-PCR testi yapılarak enfeksiyon olmadığına doğrulanması önerilmektedir.¹¹ Vericinin COVID-19 pozitif bir bireyle yakın teması durumunda kök hücre toplanması en az 14, tercihen 21 gün ertelenmeli, hasta semptom gelişimi açısından yakın takip edilmeli ve işlem öncesi PCR testinin negatifleştiği görülmelidir.¹⁵

Aferez ünitelerinde çalışan tüm personel ve vericiler işlem sırasında cerrahi maske kullanmalı, toplama işlemi mümkünse izole bir odada gerçekleştirilmelidir.⁹ Hastalardan ve toplanan ürünlerden mikrobiyolojik örnekler alınırken uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanılmalıdır. Bulaş riskinin yüksek olduğu bölgelerde yaşayan vericilerden toplanan kök hücre ürünleri vericinin enfeksiyon taşımadığı kanıtlanana kadar karantina alanında saklanmalıdır.⁹

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ VE NAKİL SÜRECİ

Nakil yapılmadan önce nakil ünitesinde yeteri kadar eğitilmiş çalışan, yoğun bakım yatağı ve solunum cihazı bu-

lunduğundan emin olunmalıdır.¹⁰ Nakil adaylarından hazırlık rejimine başlanması planlanan tarihten 14 gün öncesinde kendilerini evde izole etmeleri istenmeli, gereksiz klinik vizitlerinden kaçınılmalıdır.¹⁰ Nakil öncesinde tüm hastalarda ayrıntılı hikaye ve fizik muayene risk değerlendirilmelidir. Solunum semptomu olup olmadığına bakılmaksızın tüm hastalara hazırlama rejimine başlamadan önce COVID-19 RT-PCR testi yapılmalıdır.¹⁵ En az 24 saat ara ile iki test yapılmalı, örnekler hazırlık rejimine başlamadan en az iki gün önce alınmalıdır.¹¹

COVID-19 tanısı konmuş nakil adayları, nakli ertelenen getireceği riskler ve hazırlama rejimi sonrası gelişecek immün baskılanmanın sonuçlarıyla birlikte bireysel olarak değerlendirilmelidir.¹⁰ Genel olarak COVID-19 tanısı konmuş bir hastada kök hücre naklinin en az üç ay ertelenmesi önerilmektedir.^{6,10,11,15} Ancak malign hastalığı yüksek riskli olan hastalarda hastanın semptomlarının düzelmesi ve en az 24 saat ara ile alınan iki PCR testi negatif bulunması koşuluyla 14 gün, tercihen 21 gün erteleme yeterli olabilir.^{10,11}

Nakil adayının COVID-19 pozitif bir bireyle yakın teması durumunda nakil en az 14, tercihen 21 gün ertelenmeli, hasta semptom gelişimi açısından yakın takip edilmeli ve işlem öncesi PCR testinin negatifleştiği görülmelidir.^{6,10,11,15}

Hazırlık rejimi sonrası oluşacak aplazi döneminde kan ürünü gereksinimi nakil öncesi dönemde dikkatle değerlendirilmeli, kan ürünü tedarik zincirinde oluşabilecek olası aksaklıklar için planlamalar yapılmalıdır. Kan bağıışı ve kan ürünlerinin hazırlanması ve saklanması ilişkin ulusal öneriler ve duyurular takip edilmelidir.¹⁴

Nakil merkezlerinde hasta, hasta yakınları ve sağlık çalışanları enfeksiyon belirtileri açısından yakın takip edilmeli, belirti veya test pozitifliği saptandığında durum raporlanarak hastane yönetimi ve üst otoritelere uygun şekilde bildirilmelidir.⁹

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SÜREÇ

Ototog nakil sonrası hastalarda immün baskılanmanın sürdüğü ve organ işlevlerinde anlamlı azalma olduğu kabul edilmektedir.^{10,15} Nakil sonrası hastalara uygulanan ek tedaviler de bu duruma ayrıca katkıda bulunabilmektedir. Bu sebeple nakil sonrasında hastalar, sosyal izolasyon ve bireysel hijyen kurallarına dikkat etmeli, gereksiz seyahatlerden kaçınmalı, seyahat etmek durumunda ise toplu taşıma kullanmamaya çalışmalıdır.^{10,15} SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından yüksek riskli bölgelere seyahat etmek durumunda kalan veya bu bölgeden gelen bireylerle yakın

teması olan hastalarda COVID-19 RT-PCR testi istenmeli, klinik şüphe durumunda tekrarlanmalıdır.¹⁵ Bu hastalarda, SARS-CoV-2 dışı viral enfeksiyonları saptayan multipleks PCR testinin de yapılması önerilir.¹⁵ Test sonucunun pozitif bulunması durumunda hastalar tercihen toraks bilgisayarlı tomografisi ile ve oksijen desteği ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir.¹⁵

Hastaların nakil sonrası klinik takiplerinde mümkün oldukça gereksiz klinik ziyaretlerinden kaçınılmalıdır. Bu amaçla teletıp yöntemlerinin kullanılması değerlendirilebilir.¹⁶

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA COVID-19 TEDAVİSİ

Destek tedavisi COVID-19 tedavisinde mevcut ana yöntemdir. Hastalığa karşı ilaç ve aşı çalışmalarının sürdüğü bildirilmekle birlikte henüz kanıtlanmış etkin bir tedavisi bulunmamaktadır.^{10,16} Tanısı kesinleşen hastaların yönetimine ilişkin takip ve tedavi algoritmaları elde edilen bilimsel kanıtlara göre aralıklı olarak güncellenmektedir.¹⁷ Tedavi konusunda nakil hastalarına özel bir yaklaşım bulunmamaktadır.

KÖK HÜCRE NAKLİ MERKEZLERİ VE SAĞLIK PERSONELİNE İLİŞKİN ÖNERİLER

COVID-19 hastalığında bulaşı engellemenin bilinen en etkili yolu sosyal temasın azaltılması ve bireysel temizlik önerilerine uyulmasıdır. Bu konuda sağlık hizmeti sunan birimlerde alınacak önlemler ile ilgili belirlenmiş olan genel kuralların uygulanmasına azami ölçüde dikkat edil-

melidir.¹⁸ KKE temini ve kullanımı, personel eğitimi, sağlık kurumlarının temizliği ve diğer enfeksiyon kontrol yöntemlerine ilişkin güncel öneriler gözden geçirilerek uygulanmalıdır.^{9,19-21} Kök hücre nakli yapılan kliniklerde çalışan personelin başka birimlerde görevlendirilmemesine, personelin dönüşümlü sistemle çalıştırılarak ekiplerin birbirinden ayrılmasına gayret edilmelidir.¹¹ COVID-19 pozitif hastalara hizmet veren sağlık çalışanları mümkün oldukça nakil ünitesi içinde görevlendirilmemelidir.¹⁰ Ünitelere ziyaretçi ve refakatçi giriş-çıkışları kısıtlanarak katı kurallara bağlanmalı ve mümkünse ünitelerde çalışan personel sayısı azaltılmalıdır.⁹⁻¹¹ Nakil hastalarına hizmet veren personelde COVID-19 pozitifliği saptanması durumunda merkezin faaliyetlerini durdurması gerekmektedir. Bu durumda diğer personelin yönetimi ulusal kılavuzlar çerçevesinde ilgili bölüm tarafından planlanmalıdır.²² COVID-19 pozitifliği saptanan personel hastaneye yatış endikasyonu bulunmadığı sürece evinde izole edilmeli, semptomları ortadan kalktıktan ve ardışık iki negatif PCR sonucu elde edildikten sonra işe tekrar başlaması için değerlendirilmelidir.¹⁰

SONUÇ

Pandemi süreci tüm dünyada ve ülkemizde sağlık başta olmak üzere tüm sosyal ve toplumsal alanlarda çok kısa bir süre içinde derin izler bırakmıştır. Başka diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de yaşanmış olan ilk dalgayı takiben çok yakın zamanda normalleşme uygulamalarına geçilmiş olup süreç içinde elde edilen tecrübeler ve hastalık ve tedavisine ilişkin bilgilerimiz arttıkça mevcut önerilerde de değişiklikler olması beklenmelidir.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Report - 1. 21 January 2020. at https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-nCoV.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
- guan WJ, Ni zY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Report - 51. 11 March 2020. at https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Report - 141. 9 June 2020. at https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200609-covid-19-sitrep-141.pdf?sfvrsn=72fa1b16_2.
- T. C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'deki güncel Durum. 9 Haziran 2020. at <https://covid19.saglik.gov.tr/>.
- Ardura M, Hartley D, Dandoy C, et al. Addressing the Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Hematopoietic Cell Transplantation: Learning Networks as a Means for Sharing Best Practices. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020.
- Amanat F, Stadlbauer D, Strohmaier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med.* 2020.
- Oosterhof L, Christensen CB, Sengelov H. Fatal lower respiratory tract disease with human corona virus NL63 in an adult haematopoietic cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1115-6.
- Türk Hematoloji Demeyi Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komitesi. COVID-19 Pandemisi ile İlgili Hematopoietik Kök Hücre Nakli Hasta/Donör/ Kök Hücre Ürünü ve çalışan güvenliğine Ait Uygulama Önerileri. 08.05.2020. at http://www.thd.org.tr/thd-Data/userfiles/file/08_05gu%CC%88ncellenmis%CC%A7%20THD%20HKHN%20%20COVID-19%20O%CC%88nerileri.pdf.
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation. Coronavirus Disease COVID-19: EBMT Recommendations, version 9.2. 15.06.2020. at <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-03/EBMT%20COVID-19%20guidelines%20v.4.3%20%282020-03-23%29.pdf>.
- T. C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Organ ve Kök Hücre Nakli Yapılan Merkezlerde Alınması gereken Enfeksiyon Kontrol Önlemleri. 20.04.2020. at <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-OrganVeKokHucereNakliYapilanMerkezlerdeAlinmasigerekenEnfeksiyonKontrolOnlemleri.pdf>.
- Terpos E, Engelhardt M, Cook g, et al. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia.* 2020.
- The American Society for Transplantation and Cellular Therapy. guidance for BMT Center Functioning during COVID-19 Pandemic. 31.03.2020. at <https://www.astct.org/HigherLogic/System/DownloadDocumentFile.ashx?DocumentFileKey=5d66683f-c808-4eaf-faa1-782a5bfd687b&forceDialog=1>.
- T. C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Kan Merkezlerinde Alınacak Önlemler. 22.04.2020. at https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/diger_kamu_kuruluslar/COVID19-KanMerkezlerindeAlinacakOnlemler.pdf?type=file.
- Sahu KK, Siddiqui AD, Cerny J. COVID-19 pandemic and impact on hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020.
- Hollander JE, Carr Bg. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1679-81.
- The American Society of Transplantation and Cellular Therapy. Interim guidelines for Covid-19 Management in Hematopoietic Cell Transplant and Cellular Therapy Patients, Version 1.3. 16.04.2020. at https://higherlogicsdownload.s3.amazonaws.com/ASBMT/a1e2ac9a-36d2-4e23-945c-45118b667268/UploadedImages/COVID-19_Interim_Patient_guidelines_4_20_20.pdf.
- T. C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Sağlık Kurumlarında Sosyal Ortamlarda Alınacak genel Personel Önlemleri. 20.04.2020. at <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-SaglikKurumlarındaSosyalOrtamlardaAlinacakOnlemler.pdf>.
- T. C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Hastalığına Yönelik Sağlık Kuruluşu, Personel ve Faaliyet Türüne göre Kullanılması Önerilen Koruyucu Ekipmanlar. 13.04.2020. at <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/KISISEL-KORUYUCU-EKIPMAN-KULLANIMI.pdf>.
- T. C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Vaka veya Teması İzleminde çalışan Saha Ekiplerinin Kullanacakları Koruyucu Kişisel Ekipman (KKE). 14.04.2020. at <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-VakaveyaTemasilzlemindeCalisanSahaEkiplerininKullanacaklariKKE.pdf>.
- T. C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Kanseri Hastaları Tanı ve Tedavi Merkezlerinde Alınması gereken Enfeksiyon Kontrol Önlemleri. 14.04.2020. at <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-KanserHastalariTaniVeTedaviMerkezlerindeAlinmasigerekenEnfeksiyonKontrolOnlemleri.pdf>.
- T. C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Teması Olan Sağlık çalışanlarının Değerlendirilmesi. 09.04.2020. at <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/tedavi/COVID19-TemasiOlanSaglikCalisanlarininDegertlendirilmesi.pdf>.

COVID-19 ve Hücresel Tedaviler

COVID-19 and Cell Therapies

 Güldane CENGİZSEVAL^{ab},
 Pelin KILIÇ^b,
 Günhan GRMAN^{ab}

^aAnkara niversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE
^bAnkara niversitesi Kök Hücre Enstitüsü,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Güldane CENGİZ SEVAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE
guldaneceviz@gmail.com

ÖZET Bu derlemede; yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tedavisinde etkili olabileceği düşünülen hücresel tedavi yöntemlerinden; mezenkimal kök hücre (MKH), doğal ldrc (NK) hücre ve virüs-spesifik T hücre ile ilgili güncel bilgiler özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2; hücre ve doku tabanlı terapi

ABSTRACT We reviewed herein approach to improve patient's immunological responses to novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) using cellular therapies and discussed the aspects of these therapeutic approach.

Keywords: COVID-19; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; cell-and tissue-based therapy

Ciddi akut respiratuar sendrom koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun yol açtığı yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalığı dünya genelinde üç ay içinde milyonlarca insanı enfekte ederek binlerce mortaliteye neden olmuştur. COVID-19; asemptomatik seyirli veya hafif grip benzeri semptomlardan ağır akut respiratuar sendroma ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. COVID-19'un ağır kliniği, sistemik inflamasyonun artan Şiddeti ile ilişkili olup hiperinflamatuvar evre benzeri makrofaj aktivasyon sendromu ve lme yol açabilmektedir. Bu nedenle erken müdahale ile solunum yetmezliği geliŐmeden viral yükün azaltılması önemli bir tedavi yaklaŐımını oluşturmaktadır.¹ Şu ana kadar COVID-19 tedavisine özgü; kabul gören veya uygulanan standart tedavi veya aşı ürünü yaklaşımı bulunmamaktadır.

SARS-COV-2 VE COVID-19

SARS-CoV-2 patogenezinde ilk basamak; virüsün 'anjiotensin 1 converting enzim 2 reseptörü (ACE2)'n 'spike proteini' aracılığıyla özellikle tanıyabilmesidir.^{2,3} SARS-2003'de olduğu gibi, SARS-CoV-2 tarafından ACE2-pozitif hücreler enfekte edilmektedir.⁴ Ayrıca Almanya'dan bir araştırmacı ekibi tarafından selüler serin proteaz TMPRSS2'nin SARS-CoV-2 spayk protein hazırlama, konakçı hücre girişi ve yayılımı için önemi ortaya çıkarılmıştır.⁵ Maalesef, ACE2 reseptörleri insan hücre yüzeylerinde yaygın olarak bulunmaktadır, özellikle alveolar tip II hücreleri (AT2) ve kapiller endotelium ve AT2 hücreleri yüksek oranda TMPRSS2 eksprese etmektedir.⁶ Ancak, kemik iliğinde, lenf nodunda, timusta ve dalakta, T ve B lenfosit gibi immün hücrelerin ve makrofajların ACE2 için sürekli negatif olduğu bilinmektedir. Bütün bu bulgular, immünolojik tedavinin enfekte olmuş hastalarda kullanılabileceğini düşündürmektedir.⁷ Ancak

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Cengiz Seval G, Kılıç P, Gürman G. COVID-19 ve hücresel tedaviler. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.65-9.

sadece bir veya iki immün faktör kullanılırsa, immün modulator kapasitenin yeterince güçlü olamayabileceği düşünülmektedir. Virüs, akciğerde yoğun bir sitokin fırtınası (IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A ve TNF gibi) başlatabilmektedir; bunu takiben de ölüme yol açabilen ödem, hava değişimi bozukluğu, akut respiratuar distres sendromu, akut kardiyak hasar ve ikincil enfeksiyonlar gelişebileceği bildirilmiştir.⁸ Bu nedenle, sitokin fırtınasının engellenebilmesi, COVID-19 tedavisinde anahtar yolu oluşturmaktadır.

COVID-19'un en belirgin özelliklerinden biri lenfosit sayısındaki azalmadır ve bu azalmanın derecesi hastalığın şiddeti ile bağlantılı seyretmektedir. Birçok çalışmada; ağır hastalığı olan hastaların yüksek nötrofil ve lenfosit oranına (NLR) sahip olduğu görülmüştür ve NLR'nin hastalık belirleyicisi olarak da kullanılabileceği öngörülmektedir.^{9,10} Ayrıca çalışmalarda; periferik kan T hücre sayısında (CD4+ ve CD8+ T hücreleri) ve nasofarenksteki virüs kopya sayısı ve hastalık şiddeti arasında doğrusal bir negatif ilişki gösterilmiştir.¹¹ İleri evre hastalıkta; B ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin azaldığı ve CD4/CD8 oranının arttığı da bildirilmiştir. Tedavi sonrası düşük CD8+ T hücreleri ve B hücrelerinde ile artmış CD4/CD8 oranının kötü seyir ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.¹² Bunun sonucunda da sitotoksik hücrelerde ki (CD8+ T hücreleri ve NK hücreleri) azalmanın kötü prognoz ile ilişkili olacağı öngörülebilmektedir. Bozulmuş NK ve CD8+ T hücrelerin fonksiyonu, sitotoksik hücrelerin üzerindeki NKG2A ekspresyonunda artışa neden olmaktadır. NKG2A ve NKG2B reseptörleri inhibitör sinyallerin geçişini sağlayarak bu hücrelerin sitotoksik aktivitelerini azaltmaktadır. COVID-19'dan iyileşen hastalarda NKG2A ekspresyonunda azalma ile birlikte NK ve CD8+ T hücre sayılarında normalleşme görülmektedir.¹³ Ayrıca düzenleyici T hücrelerinde (Treg) de azalma olduğu bilinmektedir.¹⁴ Hem COVID-19 hem de SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) CD8+ T hücrelerinde belirgin azalma ile seyrederken *sitomegalovirus* (CMV), *Epstein-Barr virus* (EBV) ve *Human immunodeficiency virus* (HIV) enfeksiyonlarında CD8+ T hücre seviyesinde artış görülmektedir.¹⁵ SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda niçin lenfopeni geliştiği ve bu hastalarda baskılanmış sitotoksik hücrelerin fonksiyonlarının bozulma nedeni henüz aydınlatılamamıştır.

HÜCRESEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Günümüzde hücresel tedaviler ve özellikle kök hücre tedavisi, tedavi edilemeyen hastalıkları tedavi etme fırsatlarının görüldüğü umut verici bir terapötik alan haline

gelmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda da fonksiyonel sitotoksik CD8+ T ve NK hücrelerinde belirgin azalmanın gösterilmesi, hücresel tedavilerle başarılı bir şekilde tedavi edilen enfeksiyonları akla getirmiştir. Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği'nin (ISSCR) yakın zamanda yapmış olduğu açıklamaya göre; günümüzde COVID-19'dan korunma ve tedavide etkililiği onaylanmış veya ruhsatlanmış kök hücre tabanlı tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır.¹⁶ Uluslararası klinik çalışmaların kaydedilebildiği bir platform olan klinik araştırmalar veri tabanında (<http://clinicaltrials.gov>) COVID-19 tedavisiyle ilgili 555 çalışma bulunmakta olup bunlardan 31 tanesi hücresel tedavi yaklaşımlarını içermektedir. Bu çalışmaların 11'i hasta alınmasına açılmamış olup henüz bu alanda tamamlanarak sonuçları yayınlanan bir klinik çalışma da bulunmamaktadır. Hücre kaynağına göre, dünyada hücresel tedavilerle COVID-19 endikasyonuna yönelik yürütülmekte olan klinik araştırmaların listesi Tablo 1'de özetlenmektedir. Bu konudaki mevcut bilgilerimiz in vivo deneylerin ve olgu bazlı değerlendirmelerin sonuçlarına dayanmaktadır.

Bu derlemede; COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği düşünülen hücresel tedavi yöntemlerinden; mezenkimal kök hücre (MKH), NK hücre ve virüs-spesifik T hücre ile ilgili güncel bilgiler özetlenmektedir.

Mezenkimal kök hücreler

Kök hücre tedavi alanlarında belirgin gelişme olmasına rağmen, hala çözülememiş olan immünojenetik, kısıtlı hücre kaynağı ve etik konular bu tedavi yaklaşımının ana kısıtlayıcılarıdır. Bunlar arasında mezenkimal kök hücreler (MKH) kaynak potansiyeli, yüksek proliferasyon oranları, düşük invaziv prosedür ve etik konularda sorun yaratmaması nedeniyle öne çıkmaktadır.¹⁶ MKH tedavisi kullanımının diğer tedaviler ile karşılaştırılınca bazı üstünlükleri bulunmaktadır; I) Kolay ulaşılabilirler ve farklı dokulardan (kemik iliği ve kord kanı, diş pulpası, menstrüel-kan, bukkal yağ dokusu, fetal karaciğer, ...) izole edilebilirler; II) Multipotent kök hücrelerdir; III) MKH'ler uygun bir sürede klinik hacme kolayca çoğalabilirler; IV) Tekrarlayan tedavi kullanımları için saklanabilirler; V) MKH klinik çalışmalarında henüz allojeneik MKH'lere karşı reaksiyon bildirilmemiştir; VI) MKH'lerin etkinlik ve güvenilirlikleri birçok klinik çalışmada gösterilmiştir.¹⁷

Yakın zamanda, MKH'lerin, COVID-19 tedavisinde kullanılabilecek tedavi yaklaşımlarından biri olabileceği olgu sunumları ile gösterilmiştir.¹⁸ Yukarıda da bahsedildiği gibi COVID-19 vücutta hasar verici, artmış immün reaksiyonu tetikleyebilir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan

TABLO 1: Hücre kaynağına göre, dünyada hücre tedavileriyle COVID-19 endikasyonuna yönelik yürütülmekte olan klinik araştırmaların listesi.	
Hücre Kaynağı	Klinik Çalışma No:
Adipoz doku kökenli mezenkimal kök hücreler	NCT04341610 NCT04366323 NCT04348435 NCT04348461 NCT04349631 NCT04362189 NCT04326036
Adipoz doku kökenli stromal vasküler fraksiyon	NCT04344548
Allojenik doğal öldürücü hücreler	NCT04319731
Amniyon sıvısı	NCT04334980
bacTRL-spayk	NCT04338347
CAP-1002 allojenik kardiyosfer kökenli hücreler	NCT04324996
CAR-doğal öldürücü hücreler	NCT04302519 NCT04336254
Diş pulpası kökenli mezenkimal kök hücreler	NCT04363346
Doğal öldürücü hücre tedavisi ürünü	ChiCTR2000030509
Doğal öldürücü hücreler	NCT04280224
Doğal öldürücü hücreler ve mezenkimal kök hücreler	ChiCTR2000030944
İnsan CD34+ progenitor hücreleri - doğal öldürücü hücreler	ChiCTR2000031735
İnsan dermal fibroblast progenitor hücreleri ve mezenkimal kök hücreler	ChiCTR2000031319
İnsan embriyonik kök hücreleri kökenli Mhücreleri (CAsTem)	ChiCTR2000031139 NCT04331613
İnsan plasental kök hücreleri kökenli doğal öldürücü hücreleri	NCT04365101
İnsan umbilikal kord kanı kökenli mezenkimal kök hücreler	CTR2000030116
Kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler	NCT043463 68 NCT043773 34 NCT043974 71
Kordon kanı tedavisi (çoğaltılmış kordon kanı hücreleri)	ACTRN12620000478910
Kord kanı kökenli doğal öldürücü hücreler	ChiCTR2000029817
Kord kanı kökenli mezenkimal kök hücreler	ChiCTR2000029816
Kord kanı kökenli sitokinle indükelenen ve doğal öldürücü hücreler	ChiCTR2000030329
Menstrual kan kökenli mezenkimal kök hücreler	ChiCTR2000029606
Mezenkimal kök hücre eksozomları	ChiCTR2000030 261 NCT04276987
Mezenkimal kök hücreler	ChiCTR2000029990 ChiCTR2000030020 ChiCTR2000030224 ChiCTR2000030835 NCT03042143 NCT04252118 NCT04288102 NCT04299152 NCT04366063 NCT04366271 NCT04371393 NCT04397796 NCT04400032
Mezenkimal stromal hücreler	NCT043456 01 NCT043619 42
MultiStem	NCT04367077
NestiCell®-mezenkimal kök hücreler	NCT04315987
Olfaktör mukosa kökenli mezenkimal kök hücreler	NCT04382547
Ototop adipoz doku kökenli mezenkimal kök hücreler	NCT04352803
Remestemcel-L	NCT04366830
Ruksoltrib + mezenkimal kök hücreler	ChiCTR2000029580
Thücreleri kökenli eksozomlar	NCT04389385
Umbilikal kord kanı kökenli mezenkimal kök hücreler	ChiCTR2000030088 ChiCTR2000030116 ChiCTR2000030138 ChiCTR2000030173 ChiCTR2000030300 ChiCTR2000030866 ChiCTR2000031494 NCT04289625 NCT04273646 NCT04293692
Umbilikal kord kanı kökenli mezenkimal kök hücreler	NCT043333 68 NCT043396 60 NCT043557 28
Umbilikal kord kanı kökenli mezenkimal kök hücreler, eksozomlar	ChiCTR2000030484
Umbilikal kord kanı kökenli mononükleer hücreyle kondukte edilmiş besiyeri	ChiCTR2000029569
Umbilikal kord kanı kökenli mononükleer hücreler	ChiCTR2000029 572 ChiCTR2000029 812
Virüs spesifik T hücreleri	NCT04401410 NCT04406064
Wharton jeli kökenli mezenkimal kök hücreler	NCT04313322

hastalarda; immün sistem, yüksek miktarda inflamatuvar faktörler üretir ve bunlarda sitokin fırtınasına yol açabilirler.¹⁸ Bu nokta, MKH'lerin COVID-19 hastalarında etkili olabileceği görüşünün başlangıcını oluşturmaktadır. Muhtemelen, MKH tedavisi immün sistem aracılığı ile sitokin salınımı fırtınasını önleyebilir ve kök hücrelerin onarıcı özellikleri ile endojen onarıma yardımcı olabilirler.

İntravenöz yoldan verilmesinin ardından MKH popülasyonunun bir kısmı akciğerde sıkışır ve sıklıkla sistemik infüzyonda bir sınırlama olarak hatırlanması gerekmektedir. Fakat burada, MKH'leri pulmoner mikroçevreyi iyileştirebilir, alveolar epitel hücreleri koruyabilir, pulmoner fibrozisi durdurabilir ve akciğer fonksiyon bozukluğunu ve COVID-19 pnömonisini tedavi edebilir.¹⁹ Bu yaklaşımdaki ana kısıtlamalar; klinik-evre MKH'lerin takviye kaynağı ve klinik kullanım için hazırlanma hızı olup burada da kök hücre bankaları önemli rol oynamaktadır. Ayrıca MKH'ler kemik iliği, periferik kan, ve adipoz dokular (abdominal yağ, infrapatellar yağ dokusu ve bukkal yağ dokusu) gibi farklı erişkin dokular ve yenidoğan-ilişkili dokulardan (plaseenta, umbilikal kord (UC), Warton jelly, amniyotik sıvı ve kordon kanı (CB)) izole edilerek ileri olası kullanımlar için saklanabilir.¹⁶ Bu nedenle, MKH kaynaklı tedaviler COVID-19 hastalarının tedavisi için planlanan klinik çalışmalar için tek başına veya kombinasyon kullanımları ile ideal aday olabilirler. Günümüzde Çin, Amerika Birleşik Devletleri, Ürdün, İran ve birçok diğer ülkede hücreyel tedavilerin klinik çalışmaları başlatılmıştır ve bunların tamamlanması ile MKH'lerin COVID-19 tedavisindeki yeri kanıtlanabilecektir.

Doğal öldürücü (nk) hücreler

Doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri), hücreyel ve humoral immünite ve virüs enfeksiyonlarına karşı korumada gereklilikleri ile doğal immün sistemin en önemli hücre grubunu oluşturmaktadır. NK hücre kökenli immünoterapiler de bu hücrelerin tanıma ve öldürme özelliğine dayanmaktadır. Enfeksiyöz patojene ve MHC sınıf-1-negatif veya düşük eksprese eden hedeflere karşı erken savunmada, konağın primer immün duyarlılığı gerekmeden perforin ve granzim salınımı ile lizis ve IgG Fc reseptörü (CD16) kontrolünde antikor aracılığı selüler sitotoksosite yollarını kullanarak etki göstermektedir. NKG2D, NK hücreleri için önemli bir aktive edici reseptör olup virüs enfekte hücreleri tanıyarak yok edebilmektedir.²⁰ NK hücrelerinin bu özelliklerine dayanılarak SARS-CoV-2 virüsüne karşı da etkili olacağı düşünülmüş ve bugüne kadar altı çalışma planlanmıştır. Henüz ön sonuçları bildirilmese de sağlıklı vericilerin periferik kan mononükleer hücrelerinden ve insan

plasental CD34⁺ kök hücrelerden elde edilen NK hücrelerinin SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte insanlarda kullanılmasının güvenilirliği ve immünojenitesinin araştırılması hedeflenmiştir (NCT04344548, NCT04365101).

Klinik araştırmalar veri tabanına eklenmiş (<http://clinicaltrials.gov>) ancak henüz hasta alınma başlanmamış olan bir adet de Faz I/II NKG2D-ACE2 CAR-NK çalışması bulunmaktadır. NK hücrelerin, IL-15 süperagonisti (sIL-15/IL-15Ra kimerik protein) ile daha uzun süre devamlılıkları ve hedefe yönelik sitotoksosite güçleri yaklaşık 20 kat artırılabilir. Bu özelliğin kullanılması ise kullanıma hazır IL15 süperagonist ve GM-CSF ile nötralize edilmiş, scFv-salgılayan kordon kanı kaynaklı NKG2D-ACE2 CAR-NK hazırlanmıştır. Bu hücrelerin SARS-CoV-2'nin S proteini ve enfekte hücrelerin yüzeyindeki NKG2DL ile ACE2 ve NKG2D'yi sırayla hedeflemesi planlanmıştır. Ayrıca ACE2 CAR-NK hücreleri; tip II alveolar epitel hücrelerinin ve diğer önemli organ veya dokuların SARS-CoV-2 enfeksiyonunu ACE2 üzerinden inhibe edebilecekleri de düşünülmektedir (NCT04324996).

Yukarıda vurgulanan çalışmaların sonuçları ile NK hücreyel tedavilerin COVID-19 tedavisindeki yeri kesinleşecektir.

Virüs spesifik Thücreler

Virüs spesifik T hücreler (VST), insan vücudunun doğal immün savaşçıları olup çeşitli hastalıklara sebep olabilen virüslere karşı dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) ilişkili viral enfeksiyonlara karşı (refrakter CMV, EBV, Human herpesvirus 6 (HHV6) ve adenovirüs enfeksiyonları vb.) aynı vericiden elde edilen VST'lerin güvenilirlik ve etkinliğini gösteren birçok çalışma literatürde bulunmaktadır.²¹ Kullanıma hazır VST'ler ise daha çok akademik merkezlerde ve klinik çalışma kapsamında kullanılmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) veya Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından henüz ruhsatlandırılmış VST bulunmamaktadır.

Baylor Tıp Koleji'nde (Baylor Medical Collage) COVID-19 enfeksiyonunu tümüyle geçirmiş olan sağlıklı vericilerden SARS-CoV2- spesifik T hücre kültürleri elde edilmiştir. Bu dondurulmuş hücrelerin yüksek riskli mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda kısmi HLA-uyumlu VSTs olarak kullanılması planlanmıştır (NCT04401410). Ayrıca Türkiye'den de Erciyes Tıp Fakültesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi işbirliği ile verici kaynaklı COVID-19 spesifik T hücreleri (CSTC) aerosol inhalasyonu yoluyla erken evre yeni koronavirüs pnömo-

nisi olan hastalarda kullanılmasını amaçlayan faz I/II çalışma dizayn edilmiştir (NCT04389385). Her iki çalışma da klinik araştırmalar veri tabanına eklenmiş (<http://clinicaltrials.gov>) ancak henüz hasta alımına başlanmamıştır, bu klinik çalışmaların sonucunda CSTC'lerin COVID-19 tedavisindeki önemi ortaya konacaktır.

Her ne kadar aşılama ile uzun süreli T hücre kaynaklı virüs spesifik immunité sağlanabileceği düşünülse de hastalıktan korunma ve tedavide, iyileşen COVID-19 hastalarından hazırlanan SARS-CoV-2 spesifik HLA-uyuşumlu sitotoksik T hücrelerinin de zamanla önemli bir tedavi seçeneği haline alabileceği unutulmamalıdır.

SONUÇ

COVID-19'u tedavi etmek için hücresel tedavilerinin klinik kullanımı için zamana ihtiyaç vardır, ancak bildirilen bazı umut verici sonuçlar olduğu da unutulmamalıdır. Kök hücre tedavileri ve özellikle VST'ler muhtemelen en ideal tedavi seçeneklerinden birini veya COVID-19 hastalarını tedavi etmek için bir tedavi kombinasyonunu oluşturacaktır. Bununla birlikte, terapötik preparatın maliyet-etkinlik ve hazırlanma hızı en önemli kısıtlayıcılığı oluşturmaktadır. Yine de mevcut yürütülmekte olan klinik çalışmaların sonuçları ile tedavi algoritmasına giriş yapacakları düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002. (Online ahead of print)
- Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *SCIENCE CHINA Life Sciences*. 2020. (Online ahead of print)
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020. (Online ahead of print)
- Kuba K, Imai Y, Rao SA, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11:875-9.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*. 2020.2001.2031.929042. b
- Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *Journal of Virology*. 2019;93.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004;203:631-7.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. [Epub ahead of print].
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30208-5.
- Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W. Correlation between relative nasopharyngeal virus RNA load and lymphocyte count disease severity in patients with COVID-19. *Viral Immunol*. 2020. [Epub ahead of print].
- Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;jaa150.
- Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:533-5.
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620-9.
- Li T, Qiu Z, Zhang L, Han Y, He W, Liu Z, et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*. 2004;189(4):648-51.
- Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: present or future; *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020. doi: 10.1007/s12015-020-09973-w. (Online ahead of print).
- Golchin A, Farahany TZ, Khojasteh A, Soleimanifar F, Ardeshiryajimi A. The clinical trials of Mesenchymal stem cell therapy in skin diseases: An update and concise review. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2018;14(1):22-33.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and. *Lancet*. 2020;6736(20):19-20.
- Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging and Disease*. 2020;11(2):216.
- Becker PS, Suck G, Nowakowska P, et al. Selection and expansion of natural killer cells for NK cell-based immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2016;65:477-84.
- Tzannou I, Papadopoulou A, Naik S, et al. Off-the-Shelf Virus specific T cells to treat BK virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and Adenovirus infections after allogeneic hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3547-57.

COVID-19 Salgını Sürecinde JACIE/FACT Önerileri

The Recommendations of JACIE/FACT During the COVID-19 Pandemic

 Meltem KURT YÜKSEL^a,
 Osman İLHAN^a

^aAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Kemik İliği Nakil Ünitesi,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Meltem KURT YÜKSEL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Kemik İliği Nakil Ünitesi,
Ankara, TÜRKİYE
mkyuksel@ankara.edu.tr

ÖZET Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) ve hücrel tedaviler başta hematolojik maligniteler olmak üzere pek çok hastalığın tedavisinde önemli küratif tedavi seçenekleridir. Avrupa’da “The Joint Accreditation Committee of ISCT EBMT (JACIE)” ve Amerika’da “The Foundation for the Accreditation of Cell Therapy (FACT)” HKHN ve hücrel tedaviler alanında gönüllülük esasına dayalı denetleyici kuruluşlardır. Çin’de Aralık 2019’da ortaya çıkan SARS-CoV-2’nin etken olduğu yeni koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) hastalığını, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün Mart 2020’de salgın ilan etmesi sonrasında başta sosyal hayatı etkileyen sınırlandırmalar ve kısıtlamalar uygulamaya girmiştir. Sağlık sisteminin sürekli ve düzenli çalışması ile hem COVID-19 hastalarının tedavisi hem de kronik hastalıkların tedavisi ve aksaklığında ölümcül olabilecek hastalıkların tedavisinin devamı sağlanmaya çalışılmıştır. Bu makalede, JACIE/FACT’in kısa tarihçesi ardından COVID-19 salgını sürecinde FACT/JACIE önerileri anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: JACIE-FACT-Kalite Sistemi-COVID-19

ABSTRACT Hematopoietic stem cell transplantation (HKHN) and cellular therapies are important curative treatment options in the treatment of many diseases, especially hematological malignancies. The Joint Accreditation Committee of ISCT EBMT (JACIE) in Europe and The Foundation for the Accreditation of Cell Therapy (FACT) in the United States are voluntary supervisory agencies in the field of cellular therapies. After the World Health Organization (WHO) declared a pandemic in March 2020, which was the cause of SARS-CoV-2, which occurred first in China in December 2019, introduced restrictions that affect the social life the most. With the continuous and regular operation of the health system, it has been tried to ensure the continuation of both the treatment of novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients and the treatment of diseases that may be fatal if not treated. In this article, following the brief history of JACIE/FACT, the recommendations of these two agencies will be explained during the COVID-19 outbreak.

Keywords: JACIE -FACT-Quality System-COVID-19

Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN) hematolojik malign ve bazı selim hastalıkların, immün yetmezliklerin küratif tedavisinde kullanılmaktadır. Bu küratif tedaviyi, ihtiyaç duyan hastalara sunarken pek çok farklı basamağı geçmek gerekmektedir. Örneğin uygun donörün bulunması, donörden alınan kök hücrelerin kalitatif ve kantitatif yeterliliğinin, uluslararası sevklerde dahil korunduğunun izlenmesi ve gösterilmesi gibi süreçler bu basamaklardan sadece birkaçıdır. 2020 yılına geldiğimizde tüm dünyada yapılan HKHN sayısı bir buçuk milyona ulaşmıştır.¹ Türkiye’de sadece 2019 yılında 5000’den fazla HKHN yapılmıştır.² Tüm dünyada hematopoietik kök hücreye ek, immün efektör hücreleri kapsayan hücrel tedaviler başlığı altında pek çok yeni uygulama başlatılmıştır.³

Avrupa’da European Medicine Agency (EMA), Amerika’da “Food&Drug Administration (FDA)”, Türkiye’de Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) hemato-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Kurt Yüksel M, İlhan O. COVID-19 salgını sürecinde JACIE/FACT önerileri. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.70-5.

poietik kök hücre ve hücrel tedavi uygulamalarına yönelik yeni düzenlemeler oluşturarak, bu tedavilerin bilimsel zeminde, kontrol edilebilir ve denetlenebilir uygulanmasını sağlamaktadır.⁴⁻⁶ Ülkelerin resmi kurumları dışında, bilimsel dernek ve kuruluşlarda, HKHN ve hücrel tedaviler alanında bilimsel standartları belirlemekte ve kalite kontrol programları oluşturmaktadır. Avrupa’da “The Joint Accreditation Committee of ISCT EBMT (JACIE)” ve Amerika’da “The Foundation for the Accreditation of Cell Therapy (FACT)”, HKHN ve hücrel tedaviler alanında gönüllülük esasına dayalı tüm işlemleri denetleyen, kuruluşlardır.^{7,8} Tüm dünyada Aralık 2019’da ortaya çıkan SARSCoV-2’nin etken olduğu yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalığı sonrası gündelik yaşam ve uygulamalar neredeyse tamamen değişmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün Mart 2020’de pandemi ilan etmesi sonrasında tüm dünya ülkeleri, yayılımı engellemek için başta sosyal hayatı etkileyen sınırlandırmalar ve kısıtlamalar getirmiştir. Sağlık sisteminin sürekli ve düzenli çalışması ile hem COVID-19 hastalarının tedavisi hem de kronik hastalıkların tedavisi ve aksaklığında ölümcül olabilecek hastalıkların tedavisinin devamı sağlanmaya çalışılmıştır. Bu makalede, FACT/JACIE’nin kısa tarihçesi ardından COVID-19 salgını sürecinde FACT/JACIE önerileri anlatılacaktır.

FACT/JACIE TARİHÇESİ

Hematopoietik Kök Hücre Nakli ilk kez 1957 yılında uygulanmıştır.⁹ 1972 yılında ilk kayıt sistemi Amerika’da “International Bone Marrow Transplantation (IBMTR)” adı altında oluşturulmuştur. 1974 yılında Avrupa da, Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Birliği (EBMT) kurulmuştur. 1974 yılında Avrupa’da yapılan HKHN sayısı sadece 18’dir. Akriba dışı tam uyumlu vericiden ilk kök hücre nakli 1986’da Ulusal Kemik İliği Donor Programına (NMDP) kayıtlı HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden gerçekleştirilmiştir. Hemen ardından 1988 yılında Dünya Kemik İliği Donor (BMDW) platformu kurulmuştur. HKHN endikasyonlarının çeşitliliği ve akraba dışı vericiden nakil yapılabilirliği HKHN uygulamalarını ivmelendirmiştir. 1990 yılından bu yana EBMT, nakil endikasyonu, donör tipi ve kök hücre kaynağının yer aldığı yıllık HKHN aktivite raporunu, her yıl düzenlenen bilimsel kongresinde yayımlamaktadır.¹⁰

HKHN sayılarının hızlı artışı, HKHN merkezlerinin kaliteli ve standart tedavi uygulamalarını sağlamak için, HKHN donör seçiminden, kök hücre toplanmasına, işlenmesine ve infüzyonuna kadar tüm basamakların izlenebilir ve denetlenebilir olmasını zorunlu kılmıştır. Böylece,

hematopoietik kök hücre aferezinin yapıldığı, terapötik aferez üniteleri, HKH’nin işlendiği, işleme laboratuvarlarının ve KHN’nin uygulandığı kliniklerin işleyişleri denetleyecek, standardize edecek, kalite kontrollerini yapacak bir sistem oluşturulması planlanmıştır. İlk kez 1994 yılında “International Society of Cellular Therapy (ISCT)” Hematopoietik Hücre Toplanması ve İşlenmesi için standartlar ve ASBMT Hematopoietik Hücre Transplantasyonu için Klinik Standartları yayımlanmışlardır. 1995 yılında bu iki doküman tek bir kitap altında birleştirilmiştir. 1996 yılında klinik profesyonelleri de içine alacak şekilde “American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)” ve laboratuvar profesyonellerini içerecek şekilde “International Society for Hematotherapy and Graft Engineering (ISHAGE)”ı tek çatı altında toplayan “The Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy (FAHCT)” kurulmuştur. FAHCT, ilk kez HKHN ile ilgili standartları anlatan “Hematopoietik Hücre Toplam, İşleme ve Transplantasyon” kitabını yayımlanmıştır ve bu kitap Kuzey Amerika’da kullanıma girmiştir. Avrupa’da ise 1998 yılında “European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)” ve “International Society for Hematotherapy and Graft Engineering (ISHAGE) Europe” tarafından “The Joint Accreditation Committee of ISCT EBMT (JACIE)” oluşturulmuştur. JACIE, FACT kurallarına benzer şekilde, transplantasyon süreci ile ilgili standartlar oluşturmuştur. 2000 yılından bu yana JACIE ve FACT ortak program ve kurslar düzenlemektedirler.¹⁰ JACIE akreditasyon programına dahil olabilmek için gerekli belgeler, başvurudan itibaren tekrar akreditasyon dahil gereklilikler ve yöntemler “Standartlar” adı altında kitap olarak toplanmıştır. İlki 2002’de oluşturulduktan sonra güncellenerek, 7. baskısı 1 Haziran 2018’de yayımlanmıştır ve halen güncel olanıdır. Standartlarda klinik ve laboratuvar alanlarında kalitenin sağlanması için gereklilikler ve uygulamalar ayrıntılı bir şekilde anlatılmaktadır. Bu standartlar kemik iliği, periferik kan ve umbilikal kordon kanından elde edilen Hematopoietik Progenitor Hücreler, (HPC) ile ilgili uygulamaları kapsamaktadır. Hematopoietik Hücre Tedavileri Standartları’nda hücre tanımları şu şekilde yapılmıştır: Hematopoietik Progenitor Hücre (HPC) kendini yenileyebilen ve/veya hematopoeitik serileri oluşturabilen, “lineage restricted” pluripotent progenitor hücreler ve hematopoietik kaynaklardan (kemik iliği, umbilikal kordon, periferik kan ve diğer dokular) köken alan yönlendirilmiş “committed” progenitor hücreleri içeren multipotent kök hücreleri kapsar. Standartlarda ayrıca hematopoietik progenitor hücreler dışında tedavi amaçlı kullanılan, hematopoietik doku kaynaklarından (kemik iliği, periferik umbilikal kordon ve

plasenta kanı) elde edilen çekirdekli hücreleri tanımlayan mononükleer hücreleri kapsamaktadır. JACIE 2002 yılından beri merkezlerin akreditasyon faaliyetlerini sürdürmektedir. JACIE akreditasyonu için 34 farklı ülkeden bugüne kadar toplam 447 merkez başvurmuştur. Bunların 389'u incelenmiş ve ilk akreditasyon hakkını kazanmıştır. Tekrar akreditasyon için başvuran merkez sayısı ise 374'dür. Halen 244 merkez akreditedir. Denetlenmesi planlanan merkez sayısı 85'dir. Ülkemizde akredite üç merkez mevcuttur. Adana Başkent Üniversitesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi ve Kayseri Erciyes Üniversitesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi ilk akreditasyon alan ve sonrasında ikinci kez akredite olan erişkin HKHN merkezleridir. Kayseri Erciyes Üniversitesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, pediatri alanında ilk ve tek akredite olan merkezdir.^{7,10,11}

COVID-19 SALGINI SÜRECİNDE FACT/JACIE

SARS-CoV-2'nin etken olduğu COVID-19 salgını, ülkelerin kemik iliği nakli gibi organ ve doku transplantasyon uygulamalarının yavaşlamasına neden olmuş, hatta durma noktasına getirmiştir. Farklı ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de devlet ve ilgi alanlarına göre bilimsel kuruluşlar ve dernekler örneğin THD, EBMT, salgın sürecinde izlenecek yol ile ilgili her an güncellenebilir uygulama talimatları ve öneriler yayımlamışlardır.^{12,13} Tüm bu önerilerin

hedefi başta hastaları hem hastalıklarının ilerlemesinden, hem de COVID-19'dan korumak ve salgının kontrolünü sağlamaktır.

Her ülkenin salgını kontrol altına almak üzere düzenlediği farklı kurallar çerçevesinde, toplu taşımacılık (hava, kara, deniz yolu) ile ilgili kısıtlamalar, insanların bir araya gelerek sosyal mesafenin korunamayacağı kalabalık her türlü sosyal, bilimsel faaliyetler durdurulmuştur.¹⁴ Örneğin İspanya'da düzenlenmesi planlanan yıllık EBMT kongresinin, sanal kongre olarak düzenlenmesi planlanmıştır.¹⁵ Bu kapsamda FACT/JACIE'nin esas görevi olan uluslararası merkezleri yerinde klinik laboratuvar denetleme faaliyetleri ve akreditasyon süreçleri askıya alınmak zorunda kalmıştır. Bu süreçte yaşanan ve yaşanabilecek sorunlardan yola çıkarak FACT "sık sorulan sorunlar" başlığı altında bir derleme yayımlamıştır.¹⁶

İlki 13 Mart 2020'de yayınlanan ve 21 Nisan 2020'de güncellemesi yapılan yayında denetleme süreci yeniden gözden geçirilerek, başvuran merkezlerin hak kaybına uğramalarının önüne geçilmiştir. Tablo 1'de verilen kuruluş ve derneklerin önerileri kaynak gösterilerek adeta farklı kıtalarda farklı ülkelerin farklı merkezleri tek bir merkez gibi çalışır hale getirilmiştir. Bu durum, başta nakil hekimleri olmak üzere tüm sağlık çalışanları içinde yol gösterici olmuştur. Ayrıca tıbben ve hukuken yaşanabilecek sorunların çözümünde de hasta ve hekim hakları için kaynak

TABLO 1: FACT/JACIE'nin laboratuvar ve klinik uygulamalarında kaynak gösterdiği kurum, kuruluş ve demeklerin listesi.

Kuruluş/Dernek Kısaltması	Kısaltması	
Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT	JACIE	https://www.ebmt.org/jacie-accreditation
Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy	FACT	www.factwebsite.org
American Society for Transplantation and Cellular Therapy	ASTCT	https://www.astct.org/connect/astct-response-to-covid-19
European Bone Marrow Transplantation	EBMT	https://www.ebmt.org/ebmt/news/coronavirus-disease-covid-19-updated-ebmt-recommendations-8th-march-2020
The American Society of Clinical Oncology	ASCO	https://www.asco.org/asco-coronavirus-information?cid=DM4750&bid=39975269
The World Marrow Donor Association	WMDA	Cord Blood Support Service Information specified per country (on restrictions on import/export) Donor suitability criteria European Centre for Disease Prevention and Control
NMDP/Be The Match	NMDP/Be The Match	https://network.bethematchclinical.org/news/nmdp/be-the-match-response-to-covid-19/
World Health Organization	WHO	https://www.who.int
Centers for Disease Control and Prevention.	CDC	https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html
American Association of Blood Banks	AABB	http://www.aabb.org/advocacy/regulatory/government/Documents/Cryopreservation-of-Allogeneic-HPC-Marrow-Products.pdf
Food and Drug Administration	FDA	https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-information-blood-establishments-regarding-novel-coronavirus-outbreak https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-information-human-cell-tissue-or-cellular-or-tissue-based-product-hctp-establishments

oluşturmuştur. COVID-19 pandemi sürecinde değişiklikler aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir.

Akredite merkezler, AdAy merkezler ve Kalite kontrol programları için öneriler

Akreditasyon süresi tamamlanan ya da tekrar başvuracak merkezler ve yeni başvuran merkezler salgın süresince merkezin akreditasyon süresi biterse, tüm merkezlere altı aylık bir uzatma süresi uygulanacaktır. Eğer salgın daha da uzarsa, akreditasyon süreleri de buna paralel uzatılacaktır. FACT web sitesi akredite merkezlerin resmi kaynağıdır. Halen yenileme sürecinde olan ya da akreditasyon için başvuran merkezlerin son durumları kendi web sitesinde listelenecektir. Altı ay ya da daha uzun uzatılan akreditasyon süreleri mevcut akreditasyon için geçerli olup, tekrar akredite edilen merkezlerin akreditasyon süreleri 3 yıl olacaktır.

Akreditasyon sürecinin tam ortasında kalan merkezlerin, mümkün olduğunca kendilerine gönderilen talepleri ve belgeleri eksiksiz ve zamanında göndermeleri istenecektir. Akreditasyon koordinatörlerine e-posta ve telefon aracılığıyla her an ulaşmak mümkün olacaktır. Bu salgın sırasında, personel eksiklikleri ve diğer talepler normal zaman çizelgesine uyumu güçleştirebilecektir. Bu durumda, son tarihlerin uzatılması kararı koordinatörlük tarafından verilecektir. Salgın sürecinde kök hücre nakli sayıları azalacaktır ancak bu durum akreditasyon için gerekli sayının altına inerse bile her merkez özelinde olgu bazında değerlendirilerek, akreditasyon yenileme ya da devam kararı verilecektir. Nakil merkezlerinin yer değişikliği yaparak hizmet sunmaya devam etmesi durumunda, acilen FACT'e bildirilmesi gerekmektedir ancak programın "FACT Yıllık Raporu" sunumu sırasında, faaliyetlerin ve kullanılan olanakların bir açıklaması talep edilecektir. Geçici yer değişiklikleri durumunda, Kalite Planları ve Klinik Standartları kılavuz olarak kullanılmalıdır. Dikkate alınması gereken önemli konuda hasta bakımı verecek yeni servisin alternatif risk değerlendirmesinin yapılmasıdır. Yeni servis özellikle havadan kaynaklanacak mikrobiyal kontaminasyondan korunmalı, eğitilmiş sağlık profesyonellerinin, kan ürünlerinin desteği sağlanmalıdır. Personel dahil, kaynakların kısıtlı olduğu salgın sürecinde FACT uygulamalarında sapmalar meydana gelebilecektir. Mümkün olduğunca sapmaların yönetimi olağan kalite yönetim süreçlerini takip etmelidir. Planlanan standartlar ile ilgili sapmalar kalite yöneticileri tarafından gözden geçirilmeli, onaylanmalı ve kalite yönetim sistemi içerisinde her zaman yapıldığı gibi belgelenmelidir ve düzeltici bir eylem planı geliştirilmelidir. Mer-

kezlerin "Yıllık Rapor" sunumlarında, merkezin yer değişiklikleri, personel değişiklikleri, COVID-19 ile ilgili eğitim toplantılarının yapıldığına dair belgeler, aferez ünitelerinin konvelasan plazma toplanmasında katkı verip vermediği, COVID-19 tanısı alan hastaların tedavi süreçleri için yer değişikliği yapıp yapılmadığı, kemik iliği toplanmasında karşılaşılan güçlükler, HKHN sürecinin hasta ve çalışanlar açısından güvenli şekilde, aksaklık olmaması için yapılmış olan değişikliklerin kalıcı olup olmadığına dair bilgilendirme istenecektir.

HASTALAR/HASTALIKLAR için öneriler

FACT özel hasta gruplarına yönelik tedaviler konusunda yorum yapamaz. Ancak ortak çalıştığı kurum kuruluş ve derneklerin önerileri doğrultusunda hastalara müdahale edilmesini önerir. Tablo 1'de kaynak gösterilen kuruluşların web siteleri yeni veriler doğrultusunda güncellenmektedir. Bu makalenin konusu olmadığı için bu bölümde bu önerilerin ayrıntısına değinilmeyecektir.

ALLOJENİK KÖK HÜCRE VERİCİLERİ VE HPC/HÜCRESEL TEDAVİ ÜRÜNLERİ

COVID-10 solunum yoluyla bulaşan bir hastalık olup kan ve hücre sel tedavi ürünleri ile geçiş potansiyeli bilinmemektedir. Bununla birlikte solunum virüslerinin genellikle kan ürünleri ile bulaşının olmadığı kabul edilmektedir. Bu veriler ışığında potansiyel donörlerin ayrıntılı değerlendirilmesi, mümkünse ertelenmesi önerilmektedir. Ertelenmeyecekse, COVID-19 olan bölgelere seyahat, COVID-19 tanısı alanlarla temas öyküsü olanlarda en az 28 gün ertelenmesi önerilmektedir. Ayrıca alıcıya hazırlama rejimi başlanmadan ve nakil merkezine ürün teslim edilmeden önce yetişkin donör ürünlerinin dondurulması kuvvetle önerilmektedir. Bu konularda daha ayrıntılı bilgiye ulaşmak için FACT/JACIE'nin ortak çalıştığı doku bankalarının önerileri doğrultusunda hareket edilmelidir. Ne donör ürünlerinin testi ne de karantina şu anda NMDP veya FDA tarafından önerilmemektedir. Ayrıca, asemptomatik donörlere de işlem öncesi COVID labortuar testi önerilmemektedir. Acil HKHN gerekliliğinde alternatif donör bulunamadığı durumlarda, kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanılabilir. Kordon kanı üniteleri, kullanıma hazırdır, koronavirüs ile ilişkili enfeksiyon riskinden uzaktır ve ulaşım kısıtlaması olmadan gönderilebilir. "NMDP/Be The Match", kordon kanı seçimi için konsültasyon servis hizmeti sunmaktadır. Ayrıca, kordon kanının eritilmesi ve yıkaması ile ilgili işlemleri anlatan web sitesi aracılığı ile bu konuda deneyimi olmayan merkezlere hizmet sunmaktadır.

AFEREZ ÜNİTELERİ

Aferez ünitelerine başvuran hastaların ve ünitelerdeki çalışanların güvenliği ile ilgili sorunlarla karşılaşabilmektedir. COVID-19 pandemisi nedeniyle, hasta ve sağlık personeli arasında bulaşıcı hastalıkların bulaşma riskini en aza indirmek, seyahat etme ihtiyacını azaltmak, sınırlı kişisel koruyucu ekipman tedarikini koruyabilmek için sanal vizitler planlanmaktadır. Teletıp olarak adlandırılan bu sistem, coğrafi izolasyon veya sınırlı hareketlilik nedeniyle erişimi olmayan hastalara özel bakımı da kolaylaştırabilir. Ancak, teletıp uygulamaları sırasında, yasalar, düzenlemelerin ve kurumsal politikaların ülkeler arasında değişkenlik göstereceği akıldaki tutulmalıdır. Geri ödeme ile işkili sorunlar ve endişeler olsa da, her geçen gün teletıp kullanıcı sayısı artmaktadır. FACT/JACIE standartları içerisinde teletipten bahseden bir madde yoktur. Ancak akredite aferez merkezlerine bu sistemlerine yürürlükteki yasalara ve düzenlemelere uyma şartıyla eklenebilir. Donör ve alıcının gizliliği ile ilgili standartlar ve rıza konuları teletıp ortamında özel dikkat gerektiren konulardır.

İŞLEME ÜNİTELERİ

Kök hücre ürününün dondurulması gerektiği durumlarda FACT/JACIE Hematopoietik Hücre Tedavi Ürünü Toplama, İşleme ve Uygulama için Uluslararası Standartlar, 7. Baskısında da belirtilen kurallar geçerlidir. Hücre tedavisi ürününün güvenliği, saflığı ve etkinliğini gösteren tüm belgeler; ürün hacmi, toplam çekirdekli hücre sayısı, hücre canlılığı, gerçekleştirilmiş CD34+ve CD3+ hücre sayıları, mikrobiyal kültür sonuçları, kriyoprezervasyon yöntemleri, kriyoprotektan maddeler varsa eklenen diğer maddeler ve donma eğrisi ile ilgili belgeler eklenmelidir. Hücre işleme laboratuvarına bu süreçte katkıda bulunan diğer merkezlerin sorumluluk dereceleri de yazılı belge olarak sunulmalıdır. Eğer, kriyoprezervasyonu yapacak

hücre işleme laboratuvarı JACIE akredite değil ise, Klinik Program bu süreç ile ilgili verileri mutlaka temin etmelidir. Eritrosit azaltımı yapılabilmesi için, kemik iliği toplayan merkezler, alıcı ve verici kan gruplarını özellikle belirtmelidir.

FACT, her bir toplama veya kriyoprezervasyon ünitesi ile bireysel yazılı sözleşme yapamaz. Bu nedenle FACT, kriyoprezervasyon ve sevkiyat hizmetlerinin Donör Kayıt Programları ile yapılmış yazılı anlaşmanın bir uzantısı olduğunu kabul eder.

DENETÇİLER İLE İLGİLİ BİLGİLENDİRME

Salgının süresi öngörülemediği için, denetçilerin ne zaman seyahat edebilecekleri de bilinemediğinden, yerinde denetimler bu süreçte durdurulmuştur. Salgın sona erdiğinde yeniden denetim planlaması yapılacak ve daha önce hazırlık yapmış denetçi ekibin hazırlıkları dikkate alınarak aynı denetçi ekip oluşturulmaya çalışılacaktır. Yerinde denetimler için sanal ortamda ve web üzerinden denetleme planlanmamaktadır.

Sonuç olarak, sağlıkta kalite programlarının uygulanması başta hasta güvenliği olmak üzere, etkin tedaviye zamanında ulaşımını ve verimini artıracaktır. Alanında tek gönüllü kuruluş olan FACT/JACIE, COVID salgını sürecinde de hiçbir çıkar gözetmeksizin sorumluluğunu yerine getirme çabasıdadır. Hematopoietik Kök Hücre ve hücre tedavileri alanındaki kuruluş ve dernekler ile olan birlikteliğini, salgın sürecinde ortak paylaşımlar ile güçlendirmiştir. Sınırların ortadan kalktığı salgın günlerinde, FACT/JACIE gönüllü olarak herhangi bir kuruluşa üye olunsun ya da olunmasın herkese açık web sayfası üzerinden bilgi, tecrübe ve önerilerini paylaşmıştır ve halen de paylaşmaktadır. İlerleyen günlerde de, salgın sürecinde karşılaşılan güçlüklerle ve engellere yönelik çözüm bulma arzusuyla görevine devam edecektir.




KAYNAKLAR

1. Niederwieser D, Baldomero H, Atsuta Y, Aljurf M, Seber A, Hildegard T, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT). Dissemination, Trends and Potential to Improve Activity By Telemedicine from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). Blood Supplement. 2019;134:2035.
2. <https://organ.saglik.gov.tr/Systems.aspx>
3. Kralj Juric M, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, van Rood JJ, et al. Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation - From First Human Studies to Current Developments. Front Immunol. 2016;7:470.
4. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview-5><https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products>
6. <https://www.titck.gov.tr/duyuru/insan-doku-ve-hucre-urunlerine-iiiskin-onemli-duyuru-27122018173320>
7. <https://www.ebmt.org/jacie-accreditation>
8. <http://www.factwebsite.org/Standards/>
9. Thomas ED, Blume Kg. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 1999;5(6):341-6.

10. Boga C, Kozanoglu JACIE accreditation from the perspective of an accredited centre. Bone Marrow Transplant. 2017;52(9):1352.
11. Yüksel MK, İlhan O. JACIE: A 20 year-old voluntary body functioning worldwide Transfus Apher Sci. 2018;57(2):153-8.
12. <http://www.thd.org.tr/1/haberler/990/COVID-19-pandemisi-calismalarimiz>
13. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>
14. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>
15. <https://www.ebmt.org/annual-meeting>
16. ACC.FAQ.6.001, Frequently Asked Questions: FACT and COVID-19, R2, 04/21/2020.

COVID-19 Enfeksiyonunun Orak Hücre Hastalığı Klinik Bakım Geliştirme Programına Etkisi: Pandemi Döneminde Öneriler

Effect of COVID-19 Infection on the Sickle Cell Disease Clinical Care Development Program: Suggestions During the Pandemic Period

-  Can BOĞA^a,
 Aslı KORUR^a,
 Süheyl ASMA^a

^aBaşkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana Erişkin Kemik İliği Nakli ve
Hücrel Tedavi Merkezi,
Adana, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Can BOĞA
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana Erişkin Kemik İliği Nakli ve
Hücrel Tedavi Merkezi,
Adana, TÜRKİYE
dcarboga@hotmail.com

ÖZET Dünyanın en yaygın genetik hastalıklarından olan orak hücre hastalığı (OHH) hemoglobin S geninin yol açtığı inflamatuvar bir hastalıktır. Yeni koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonunun OHH’da seyri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Organ hasarı gelişmiş bir hastada mikrovasküler iske mi, tromboza yatkınlık ve artmış sitokin düzeyleri nedeni ile COVID-19 enfeksiyonunun seyrinin şiddetli olabileceği öngörüleb ilir. Bu çalışmada OHH hastalığı ile COVID-19 enfeksiyonu arasındaki patogenetik yakınlığa dikkat çekilmek istenmiştir. Ayrıca pandemi döneminde hastaların klinik bakımının iyileştirilmesi konusunda öneriler sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; anemi, orak hücreli; akut göğüs sendromu

ABSTRACT Sickle cell disease (SCD), one of the most common genetic diseases in the world, is an inflammatory disease caused by the hemoglobin S gene. There is insufficient evidence about the course of novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) infection in patients with SCD. It can be predicted that the course of COVID-19 infection may be severe in a patient with organ damage due to microvascular ischemia, susceptibility to thrombosis and increased cytokine levels. In this study, it was aimed to draw attention to the pathogenetic proximity between OHH patients and COVID-19 infection. Suggestions are provided on improving the clinical care of patients during the pandemic period.

Keywords: COVID-19; anemia, sickle cell; acute chest syndrome

Orak hücre hastalığı (OHH), anormal hemoglobin S (Hgb S) üretimi sonucunda tipik ağırlı krizler, kronik hemoliz atakları ve organ hasarları ile karakterize doğumsal bir hastalıktır. Dünyanın en yaygın genetik hastalıkları arasındadır. Yaklaşık 5 milyon kişi orak hücre geninden etkilenmektedir. Amerika’da 100.000 Afrika kökenli Amerikalı hasta yaşamaktadır. İngiltere ve Fransa’da her yıl 100.000’den fazla çocuk, hasta olarak doğmaktadır. Türkiye’de doğu Akdeniz bölgesinde Hgb S taşıyıcılık oranı %30’a ulaşmaktadır.^{1,2} Hastalık erken mortaliteye yol açar. Doğ u Akdeniz Bölgesinde mortalite yaşı ortalama 36.6 yıl olarak bildirilmektedir. Mortaliteden en sık sorumlu faktörler arasında akut göğüs sendromu ve çoklu organ yetersizliği bulunmaktadır. Aşı çalışmaları doku hasarı gelişimi ve mortalite yaşını yetişkin döneme ötelemiştir.³⁻⁵

Orak hücre hastalığında doku hasarlarının korunması ve mortalite yaşının uzatılmasına yönelik hasta bakımını geliştirme çalışmaları sürdürülmektedir. Buna en iyi örneklerden birisi Doğ u Akdeniz bölgesinde yaşayan hastalara uygulanan BASCARE hasta bakımını geliştirme programıdır.⁶ Program OHH hastalarına özel yapılandırılmış bir Elektronik Sağlık Kayıt Sisteminin kullanıldığı, otomatik aşılama programı, akrediteasyon, alloimmünizasyon ve hemosiderozis yönetimi ile kan transfüzyonu politikasının

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Boğ a C, Korur A, Asma S. COVID-19 enfeksiyonunun orak hücre hastalığı klinik bakım geliştirme programına etkisi: Pandemi döneminde öneriler. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.76-81.

düzenlenmesi, gebelik bakımı ve en önemlisi yetişkin hastalarda kür sağlayan allojenik hematopoietik kök hücre nakli programını kapsamaktadır.

Yeterli veri olmasa da Aralık 2019 tarihinde ortaya çıkan ve pandemiye dönüşen yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ölümcül viral enfeksiyonunun patogenezi oldukça karmaşık ve dünyanın en ızdıraplı hastalığı olan OHH'yi ciddi şekilde etkilemesi olasıdır. Bu çalışmada OHH olan hastaların özellikleri dikkate alarak COVID-19 döneminde hasta bakım politikasında yapılması gereken değişiklikler ve alınması gereken tedbirler özetlenmektedir.

ORTAKPATOGENETİK MEKANİZMALAR

Orak hücre hastalığı patogenezinde mikrovasküler iskemi, endotel hasarı ve sitokin salınımı ile ortaya çıkan inflamasyon ve tromboza yatkınlık önemli rol oynar. Oraklaşmış eritrositler monositlerden IL-6, TNF α ve IL-1 β üretimine yol açar. Endotel aktivasyonu, trombin oluşumu ile birlikte kompleman aktivasyonu sonucunda tipik vazookluzif olay gelişir.^{7,8}

Orak hücre hastalığı tromboza yatkınlık hastalığı olduğu için protrombotik olayların sıklığı artmaktadır. Bütün bu değişiklikler yaşla birlikte ortaya çıkan organ hasarı erken mortaliteden sorumludur.^{9,10}

Orak hücre hastalığının tek gen hastalığı olmasının yanı sıra, klinik tablo ve organ hasarlarının ortaya çıkmasında çoklu genetik anormalliklerin katkısı olabileceği rapor edilmektedir. Bunlar arasında sitokin genleri, protrombotik genler, adhezyon molekülleri ve kemokin genleri bulunur. Kutlar ve Ark. tarafından multisistem hastalığı olan OHH'nin çoklu gen hastalığı bakış açısı ile değerlendirilmesi gerektiği rapor edilmiştir.¹¹

Orak hücre hastalığı aynı zamanda bir immün yetersizlik hastalığıdır. Vazookluzif atakların yol açtığı, fonksiyonel aspleni yanında mannozbağlı lektin genleri gibi birçok faktör immün yetersizlikten sorumludur.^{3,12}

Viral enfeksiyonlar, mikoplazma ve kapsüllü mikroorganizmalar hastalarda tipik vazookluzif atakların başlamasına sebep olur. Bu ataklar sırasında en korkulan komplikasyonlardan birisi ateş, göğüs ağrısı ve pulmoner infiltratlar ile ortaya çıkan akut göğüs sendromudur. Otomatik eritrosit değişimine rağmen pulmoner yetersizlik ve fatal seyir olasıdır.^{4,13}

Hastalığın patogenetik ve klinik özellikleri, Mart 2020'de pandemiye dönüşerek dünyada paniğe yol açan COVID-19 enfeksiyonu ile şaşırtıcı derecede benzerlik

göstermektedir. Ciddi akut solunum yetersizliği sendromu ilişkili koronavirus-2 (kısaca SARS CoV-2) COVID-19'un etkenidir.¹⁴ Hastalıkta akut solunum yetersizliği (ARDS)'nin patolojik kanıtlarının ortaya çıkması ve bir pıhtılaşmaya yatkınlık durumunun sistemik bulgularının gittikçe daha iyi tanımlanması hastalarda gelişen mortalite ile ilişkili görülmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Viral enfeksiyon düzelse bile onun tetiklediği sitokin salınımı ortaya çıkan kompleman aracılı mikrovasküler iskemi, inflamasyon ve doku hasarından sorumlu tutulmaktadır. COVID-19 olgularında, pulmoner anormalliklerin büyük ölçüde alveolar kapiller alanlarda sınırlı olduğu ve çoğunun trombotik mikrovasküler zararlanmaya fibroproliferatif bulguların eşlik ettiği anlaşılmaktadır.¹⁴⁻¹⁷

Orak hücre hastalığında hemen her zaman yüksek olan inflamasyon biyobelirteçleri olanc-reaktif protein, IL-6, d-dimer, ferritin ve aktive trombosit testleri inflamatuvar bir fırtınayı davet edebilmesi ve klinik durumun süratle bozulabilmesi ile ilişkilendirilmektedir.⁷

ORAK HÜCRE HASTALARININ BAKIŞ AÇISI İLE COVID-19

Çin'de ortaya çıkan COVID-19 enfeksiyonunun ilk dikkat çeken özelliği komorbiditesi olan olgularda hastalığın daha şiddetli ve ölümcül seyretmesi olmuştur. Yukarıda sayılan özellikleri nedeni ile COVID-19 enfeksiyonunun doku hasarı gelişen ve akciğer rezervleri azalmış orak hücre hastaları için ne büyük tehdit olduğu açıktır. Son veriler COVID-19'un ABD'deki Afro-Amerikan ve İspanyol toplulukları üzerinde orantısız bir etkisi olduğunu göstermektedir. Amerika da yaşayan yaklaşık 100.000 OHH tanılı hasta büyük bir endişe duymaktadır. Tıbben savunmasız olan bu hasta grubu, baskılanmış bir bağışıklık sistemi ile kalbin, akciğerlerin ve diğer büyük organların eşlik ettiği hastalık durumları nedeniyle COVID-19'un ciddi hastalıkları için daha yüksek risk altındadır. Amerikan Hematoloji Birliği bu hastaların sağlık hizmetlerini geliştirilmesi için geri ödeme ve teşvik ödeneklerinin artırılması konusunda çaba göstermektedir. Türkiye de OHH hastalarının ayakta ve yatarak alınan sağlık hizmetleri ve geri ödemeler konusunda aldıkları destek konusunda sınır konulmamaktadır. Türkiye de doğu Akdeniz bölgesinde COVID-19 enfeksiyonundan etkilenen hastaların ne kadarının OHH hastaları olduğu ve etkilenme dereceleri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak hastalığın özelliklerine göre COVID-19 döneminde bazı düzenlemelerin yapılması zorunlu görülmektedir.¹⁸

HASTA BAKIMI ÖNERİLERİ

- **Hastane başvurusu ve poliklinik hizmeti:** Zorunlu nedenler dışında, rutin poliklinik kontrolü ve ilaç ihtiyaçları için olan hastane başvurularının sınırlandırılması gereklidir. Orak hücre hastaları çeşitli nedenler ile hastaneye sık başvuran hastalardır. Tüm rutin yüz yüze randevular telefonlu (veya görüntülü görüşme) randevulara dönüştürülmelidir. Bu görüşmeler hasta iletişimi sürdürmenin yanı sıra, hastalara eğitim verilmesi, hastaların semptomları olduğunda yönlendirilmesi ve hekimleri ile iletişim kurulmasını sağlamalıdır.
- **Kişisel koruyucu önlemler:** Orak hücre hastalarının pandemi döneminde Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı şekilde evde kalması, hane halkı ile bile temasın azaltılması, self-izolasyon, sosyal mesafenin korunması, kişisel koruyucu ekipman kullanılması ve hijyen koşullarına uyması için gerekli eğitim ve izlem yapılmalıdır.
- **Aşılar:** Orak hücre hastalarının yaptırmaları gereken rutin aşı programı (virüs sezon aşları, pnömokok, h.influenza gibi) eksiksiz tamamlanmalıdır.¹⁹
- **İlaçların tedarik edilmesi:** Hastaların raporlu ilaçlarını, devletin sağladığı kolaylık sayesinde hastaneye başvurmadan alabilecekleri konusunda bilgi verilmelidir.
- **Demir birikimi yönetimi:** Hemosiderozis nedeni ile demir şelasyonu altında bulunan hastalar şelasyon tedavisini sürdürmelidir. Demir içeren enzimler, koronavirüsleri içeren virüslerin çoğaltma işlemlerini tamamlamaları için gereklidir. Ayrıca, virüs enfeksiyonu olan hastalarda aşırı demir yükü ile kötü prognoz ilişkilendirilmektedir. Şimdiye kadar COVID-19 hastalarında demir regülasyonu hakkında çok az şey bilinse de şelasyon tedavisinin diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi COVID-19 tedavisinde de alternatif yararlı bir destek tedavisi olabileceği düşünülebilir.
- **Alloimmünizasyon yönetimi:** Alloimmünizasyon OHH olguları bazal ve hastalık zamanlarında artmış inflamasyon kanıtı olarak değerlendirilebilir. Mevcut immünregülasyon kusurunu aktive etmemek için gerekmedikçe kan transfüzyonundan kaçınılmalıdır.
- **Hidroksiüre kullanımı:** Hidroksiüre kullanan enfeksiyon yönünden asemptomatik OHH hastalarının tedavilerini etkin dozda sürdürmeleri önerilebilir. Kısıtlı bilgiler az olmasına rağmen hidroksiüre kullanımının geçmişte H1N1 salgını ile ilişkili olarak akut göğüs sendromundan koruyucu olduğu bulunmuştur.¹²
- **Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kullanımı:** Hastaların ACE inhibitörleri kullanı-

mını sürdürmesi gerekir. Orak hücre hastalarında ACE inhibitörlerinin uzun vadeli kullanımının böbrek hasarı ilerlemesini önleyebileceği bilinmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun klinik seyri ACE reseptörlerini kullanan virüsün seyri ile ilgili çelişkili bilgiler vardır. Ancak OHH olgularında renal hasarın önlenmesi amacıyla, oldukça düşük dozda ACE inhibitörleri kullanılmaktadır. Güncel bilgilerimize göre hipertansiyon olgularında bile görüşler ilaç tedavisinin sürdürülmesi yönündedir.

- **Crizanlizumab kullanımı:** Crizanlizumab tedavisi alan hastalarda tedavi sürdürülmelidir. Crizanlizumab; inflamasyon sırasında lökositlerin endotele yapışması işlemini başlatan ve trombosit aktivasyonunda rol oynayan bir molekül olan P-selektine karşı üretilmiş hümanize monoklonal antikordur. Viral enfeksiyonların seyri sırasında vazookluzif olaylardan koruyucu etkisi olduğu bildirilmektedir.
- **Çinko kullanımı:** Karbonik anhidraz enziminin yapısında bulunan çinko'nun, Çin de COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda kullanıldığı ve yararlı olduğu rapor edilmektedir. Bu nedenle bacak yarası gibi durumlarda OHH hastalarında kullanılan çinko, pandemi döneminde de OHH hastalarında reçete edilebilir.²⁰
- **C vitamini:** Bazı merkezlerde COVID-19 enfeksiyonu olan olgularda 1 g/gün üzerinde C vitamininin hastaların tedavisine ilave edildiği bilinmektedir.²¹ Orak hücre hastalarında C vitamini, kanı asitleştirdiği için vazookluzif olayları davet edebilir. Bu nedenle kullanımı uygun değildir.
- **Klinik araştırmalar:** Hastaneye başvurmayı gerektiren tüm klinik araştırmalar durdurulmalıdır.
- **Pulmoner infiltrat gelişimi:** Hastalarda ateş, öksürük, hipoksi ve yaygın buzlu cam görüntüsü ile ortaya çıkan yaygın pulmoner infiltrasyonlar tespit edildiğinde COVID-19 testi sonucu beklenirken, ayırt edilmesi güç olduğundan COVID-19 pozitif hasta gibi yaklaşılmalı, tedavisi düzenlenmeli ve gerekli koruyucu tedbirler alınarak akut göğüs sendromuna yönelik basit ya da otomatik eritrosit değişimi tedavisi düşünülmelidir.
- **Ağrılı kriz yönetimi:** Düzenli olarak bir merkezde takip edilen hastalar, ateş ve enfeksiyon bulguları ortaya çıkmadan ağrılı kriz tedavilerini evde yapmayı öğrenen hastalardır. Ağrılı kriz süreci başlamış ise önce telefonla hekimi aramalı, gerektiğinde takip eden hekim/merkez tarafından ağrı kesici ilaçları e-reçete ile yazılmalı ve eczane ile de iletişim kurulmalıdır. Ağrılı durum uzun sürer ise hasta acil servise değil de polikliniğe çağrılarak değerlendirilmelidir.

dirilmeli, mesai saatleri dışında ve hafta sonlarında ise hasta acil polikliniğinde mümkün olabildiği kadar hızlı bir şekilde değerlendirilerek gerekli ise hastaneye yatırılması düşünülmelidir. Ağrılı durum bazen enfeksiyonun ilk semptomu olacağından diğer viral testler ve kan kültürleri ile beraber COVID-19 testi de yapılmalıdır. Hastalara empirik anti bakteriyel ilaçları, oseltamivir ve oksijen desteği başlanmalıdır. COVID-19 tespit edilen hastalarda Ulusal tedavi algoritmalarına uyularak, klorokin, lopinavir/ritonavir gibi anti-viral ilaçlar başlanabilir. Orak hücre hastalarında ilaç etkileşimi olabileceği göz ardı edilmemelidir. Bazı hastalarda bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinden dolayı doz ayarlaması yapılması gerekebilir.

- **Ağrılı kriz tedavisi sırasında izlem:** Ağrılı durum ve özellikle ateşi olan OHH hastalarında trombositopeni, karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, bilinç değişikliği, akut böbrek yetersizliği gelişmesi durumunda çoklu organ yetersizliği ihtimalini göz ardı edilmemelidir. Tüm hastalar akut göğüs sendromu ve çoğunda pulmoner hipertansiyon olduğundan konjestif kalp yetersizliği gelişimi yönünden yakın izlenmelidir.
- **Astımlı OHH yönetimi:** Astımlı olan OHH hastalarında bulaş riski yönünden nebulizatör yerine inhaler tercih edilmelidir.
- **Gebelik yönetimi:** OHH olan hastaların gebelik durumları hem anne hem de fetus için yüksek morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle hematoloji ve kadınoğum tarafından planlanmış olan izlemleri sürdürülmeli, kılavuzlar doğrultusunda gerekli kan ürünü destekleri ve koruyucu eritrosit değişimleri yapılmalıdır. COVID-19 saptanması durumunda hastaların güncel rehberler dikkate alınarak tedavileri yapılmalıdır.²²
- **G6PD enzim eksikliği olan OHH olguları:** Bazı orak hücre hastalarında G6PD enzim eksikliği olabilir. Hidroksiklorokin kullanılmasını gerektiren durumlarda risk analizi yapılması gereklidir. Enzim eksikliği olanlarda hidroksiklorokin kullanılabileceği konusunda yayınlar mevcuttur.²³
- **Tromboemboli yönetimi:** Hastaneye yatırılan hastalara profilaktik olarak 12 saatte bir düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) uygulanmalıdır. Eğer farmakolojik koruma mümkün olamaz ise aralıklı pnömatik kompresyon gibi immobil hastalarda mekanik derin ven tromboz koruması yapılabilir. Tromboz profilaksisi 45 güne kadar uygulanmalıdır. D-dimer değerleri hem COVID-19 enfeksiyonunda hem de orak hücre hastalığında yükselmiş bulunacağı için her zaman trombozu göstermez.

Kateter kullanımı kritik durumlar olmadıkça sınırlanmalıdır. Masif pulmoner embolisi olan hastalara kateter veya sistemik fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır.

Kardiak troponin değeri ve EKG anormallikleri, hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. Akut koroner sendrom meydana geldiğinde antiplatelet tedavi ile birlikte tam doz antikoagulan tedavi uygulanabilir.

Yoğun bakımda yatan hastalarda immobilité, inflamasyon, mekanik ventilasyon ve kateterler, trombozu tetikler. Akut gelişen böbrek yetersizliği gibi ciddi bir durum geliyor ise heparin yoksa LMWH tercih edilmelidir. LMWH; gelişebilecek tüketim koagülopatisinin seyrini değiştirebilir. Akut koroner sendrom yoksa tüketim koagülasyonu geliştiğinde uzun etkili antiagregan tedaviler kesilmelidir.

Aktif kanama meydana gelirse platelet sayısı $>50 \times 10^9/L$, kanama riski olduğunda ya da kateter uygulaması gerektiğinde $>20 \times 10^9/L$ olacak şekilde tutulmalıdır.¹⁴⁻¹⁶

- **Plazma tedavisi:** OHH hastaları, COVID-19 enfeksiyonu sonrası iyileşen hastalardan elde edilen konvelasan plazma tedavisinden yararlanabilir. COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile yoğun bakım ihtiyacı olan ve kritik durumda olan hastalara OHH olgularında ve COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili sitokin ve kemokinlerin uzaklaştırılması amacı ile plazma değişimi yararlı olabilir. Aktif kanaması olan ve uzamış protrombin zamanı, aktive protromboplastin zamanı ($>1.5x$ normal) veya azalmış fibrinojen düzeyi ($<1.5g/L$) olan olgulara taze donmuş plazma verilmelidir. Hipofibrinojenemi de ($<1.5g/L$) fibrinojen konsantrisi veya kriopresipitat verilebilir.^{24,25}
- **Taburcu etme:** Taburcu olan hastalara hastaneye gelişlerini sınırlamak için dual anti platelet tedavi veya LMWH ile profilaksi verilebilir.
- **Kan transfüzyonu uygulaması:** Pandemi sırasında OHH hastalarına diğer kritik olan hastalıklardan farklı bir transfüzyon politikası uygulanması hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır. SARS-CoV-2 virusünün bazı proteinlerinin hemoglobin ile etkileşimi konusunda yapılan çalışmalarda ORF8 proteini, yüzey glikoproteinlere bağlanabilir. ORF1ab, ORF10 ve ORF3a proteini hemoglobinin beta zinciri üzerinde hem proteinini etkileyerek demirin ayrılmasına yol açar. Bu da hemoglobinin O_2 taşıma kapasitesini azaltır. Ancak transfüzyon için hemoglobin eşik değeri bilinmemektedir. Basit transfüzyon ve eritrosit değişimi işlemleri enfeksiyon sırasında gelişebilecek organ

hasarından koruyabilir. Eritrosit desteği için klasik olarak ABO ve Kell grubu uyumlu, lökosit filtresinden geçirilmiş eritrosit süspansiyonu kullanılabilir. Ancak alloimmünize hastalarda antikor taraması yapılmalı, zorunlu durumda kan transfüzyonu yapılmalıdır. Kan merkezlerinde kan bulma zorluğu olabileceğinden, kan bağıışı yönünden aileden destek alınmalıdır.^{24,25}

• **Kemik iliği nakli alıcılarının yönetimi:** Küratif tedavi amacı ile allojenik kök hücre nakli planlanan tüm OHH hastalarında nakil ötelenmelidir. Son yıllarda erişkin OHH hastalarında periferik kan kök hücresi kullanılarak başarılı allogeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılmaktadır. Grubumuz tarafından yapılan kök hücre nakli ile 43 olguda 1 yıllık genel ve hastalısız yaşam oranı %97.7, akut ve kronik graft versus host hastalığı (GVHD) insidansı <%10 bulunmuş, ortalama 25 aylık takip süresinde hiçbir hastada graft yetersizliği gelişmemiştir. Bu hastaların önemli bir kısmının komorbidite skoru yüksektir. Son aylarda etkili olan COVID-19 pandemisinin bu hastaların bu olumlu gidişini potansiyel olarak olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülebilir.

Allojenik kök hücre nakli sonrasında takip edilen hastaların stabil ve immünosüpresif tedavileri kesilmiş ise kontrol vizitleri azaltılmalıdır. İmmünosüpresif tedavi al-

tında olan hastalarda ise tedavi, ilaçların serum düzeyine göre sürdürülmelidir. Bu hastalar semptomatik olur ya da COVID-19 enfeksiyonu tespit edilir ise hastalar yatırılmalı tedavi planı yapılırken ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir. Başta GVHD gelişimi yönünden olmak üzere organ hasarı yönünden yakın izlenmelidir. Çünkü bu hastalar kür alsalar bile doku rezervleri iyi olmayan olgulardır. Yoğun bakım ihtiyaçlarının malign hastalar gibi daha fazla olabileceği öngörülmelidir.²⁶

ÇÖZÜLMEMİŞ KONULAR

Orak hücre hastalarında COVID-19 enfeksiyonu seyri- nin nasıl olacağı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Özellikle enfeksiyon geçiren OHH hastalarında diğer hastalardan daha çok kalıcı sekel oluşması muhtemeldir. Hastaların COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlara olan toleranslarının nasıl olacağı açık değildir. Diğer bir konu; transfüzyon ihtiyacı için eşik değerlerin bilinmemesidir. Ayrıca, otomatik eritrosit değişiminin hastaların enfeksiyona karşı direncini artırıp artırmayacağı, konvelasan plazma tedavisinin OHH hastalarına etkisi diğer bilinmeyen konulardır. Enfeksiyon geçiren OHH hastalarından toplanacak veri paylaşımı bu konulara açıklık kazandırabilir.

KAYNAKLAR

- Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med.* 2010;38 (4 Suppl):S512–521
- Karacaoglu PK, Asma S, Korur A, Solmaz S, Buyukurt NT, Gerekioglu C, et al. Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. *Ann Hematol.* 2016;95(6):993-1000.
- Sandhu MK, Cohen A. Aging in sickle cell disease: co-morbidities and new issues in management. *Hemoglobin.* 2015;39(4):221-4,
- Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol.* 2015;89:530-5.
- Galloway-Blake K, Ried M, Walters C, Jaggon J, Lee MG. Clinical factors associated with morbidity and mortality in patients admitted with sickle cell disease. *West Indian Med J.* 2014;63(7):711–6
- Ozdogu H, Boga C, Asma S, Kozanoglu I, Gerekioglu C, Yeral M, et al. Organ damage mitigation with the Baskent Sickle Cell Medical Care Development Program (BASCARE). *Medicine (Baltimore).* 2018;97(6):e9844
- Conran N, Belcher JD. Inflammation in sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;68(2-3):263-99.
- Boga C, Kozanoglu I, Ozdogu H, Sozer O, Sezgin N, Bakar C. Alterations of circulating endothelial cells afterapheresis in patients with sickle cell disease: a potential clue for restoration of pathophysiology. *Transfus Apher Sci.* 2010;43(3):273-9.
- Whelihan MF, Lim MY, Mobberry MJ, Piegore MG, Ilich A, Wogu A, et al. Thrombin generation and cell-dependent hypercoagulability in Sickle Cell Disease. *J Thromb Haemost.* 2016;14(10):1941-52.
- Boga C, Ozdogu H, Kozanoglu I, Sozer O, Sezgin N, Kizilkilic E, Bakar C. Platelet P-selectin expression in patients with sickle cell disease who undergo apheresis. *Ther Apher Dial.* 2007;11(4):255-61.
- Kutlar A. Sickle cell disease: a multigenic perspective of a single gene disorder. *Hemoglobin.* 2007;31(2):209-24.
- Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. *Am J Hematol.* 2010;85:403-8
- Galameau G, Coady S, Garrett ME, Jeffries N, Puggal M, Paltou D, et al. Gene-centric association study of acute chest syndrome and painful crisis in sickle cell disease patients. *Blood.* 2013;122(3):434–42.
- Widmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Eder C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020. doi: 10.7326/M20-2003.
- Zhang Y et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *New Engl J Med.* 2020.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine.* 2020 DOI:10.1056/NEJM oa2002032
- COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *Chem Rxiv Preprint.* 2020.

18. Sickle cell disease and COVID-19: An outline to decrease burden and minimize morbidity Medical and Research Advisory Committee Sickle Cell Disease Association of America, April 2020.
19. Korur A, Asma S, Gereklıoglu C, Solmaz S, Boga C, Ozsahin AK, Kut A. Significance of electronic health records: A comparative study of vaccination rates in patients with sickle cell disease. *Pakistan J Med Sci.* 2017;33(3):549.
20. MO, Afolami OI. Improving the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require zinc additives - A better synergy for future COVID-19 clinical trials. *Infez Med.* 2020;28(2):192-7.
21. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat corona virus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov.* 2020 doi: 10.1016/j.medidd.2020.100028.
22. Asma S, Kozanoglu I, Tarım E, Santurk C, Gereklıoglu C, Akdeniz A, et al. Prophylactic red blood cell exchange may be beneficial in the management of sickle cell disease in pregnancy. *Transfusion.* 2015;55(1):36-44.
23. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH- deficient Patients *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(3):481-5.
24. Boga C, Kozanoglu I, Ozdogu H, Ozyurek E. Plasma exchange in critically ill patients with sickle cell disease. *Transfus Apher Sci* 2007;37(1):17-22.
25. Kozanoglu I, Boga C, Ozdogu H, Sezgin N, Kizilkilic E, Kural M. Automated red cell exchange procedures in patients with sickle cell disease. *Transfus Apher Sci.* 2007;36(3):305-12.
26. Ozdogu H, Boga C, Yeral M, Kozanoglu I, Gereklıoglu C, Aytan P, et al. Excellent outcomes of allogeneic transplantation from peripheral blood of HLA-matched related donors for adult sickle cell disease with ATLG and posttransplant cyclophosphamide-containing regimen: An update work. *Bone Marrow Transplant* 2020. doi: 10.1038/s41409-020-0805-9.

COVID-19 ve İmmün Sistem Yanıtı/ İmmünolojik Yaklaşımlar

COVID-19 and Immune System Response/ Immunological Approaches

 Deniz GÖREN ŞAHİN^a,
 Mutlu ARAT^b

^aDemiroğlu Bilim Üniversitesi
Avrupa Florence Nightingale Araştırma ve
Uygulama Merkezi,
Hematoloji BD,
İstanbul, TÜRKİYE
^bŞişli Florence Nightingale Hastanesi,
Hematopoetik Kök Hücre Nakli Merkezi,
İstanbul, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:

Mutlu ARAT
Şişli Florence Nightingale Hastanesi,
Hematopoetik Kök Hücre Nakli Merkezi,
İstanbul, TÜRKİYE
mutluarat@gmail.com

ÖZET SARS-CoV-2 enfeksiyonu, halen dünya çapında pandemi olarak devam etmektedir. Çoğu olguda enfeksiyon, hafif-orta dereceli seyreden ateş ve üst solunum yolu bulguları ile karakterizedir. Ancak bazı olgular daha ciddi seyretmekte ve ağır pnömoni kliniğini takiben gelişen akut solunum yetmezliği tablosu ile kaybedilmektedir. Özellikle ağır seyreden olgularda, immün regülasyon bozukluğunun ve abartılı immün yanıtın, hastalık patogenezdaki önemi gösterilmiştir. İmmün disregülasyonu hedef alan tedaviler halen kullanılmakla birlikte, konakçı-patojen immüno-biyolojisinin aydınlatılması, tedavide daha büyük adımlar atabilmemizi sağlayacak düşüncesindeyiz. Bu derlemede güncel yayınların ışığında, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile gelişen immün yanıt sürecinin ve kısaca olası immünolojik tedavi yaklaşımlarının özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adaptif immün yanıt; doğal immün yanıt; şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2; sitokin fırtınası

ABSTRACT SARS-CoV-2 infection continues as a pandemic throughout the world. In most cases, the infection is characterized by mild to moderate fever and upper respiratory tract findings. However, in some cases infection can cause pneumonia and adult respiratory distress syndrome that can be fatal. The role of immune dysregulation and exaggerated immune response in disease pathogenesis has been demonstrated, especially in severe cases. We believe that when the relationship between host and pathogen immunobiology has been elucidated, it would have a great impact on treatment. Herein, we aimed to summarize the immune response process developed with SARS-CoV-2 infection and possible immunological treatment approaches in the light of current literature.

Keywords: Adaptive immune response; innate immune response; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; cytokine storm

Koronavirüsler, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir.¹ İnsanlarda koronavirüsün neden olduğu hastalık spektrumu basit soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromuna (SARS) kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Yirmi birinci yüzyılda koronavirüs ailesinden olan iki virüsün SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome) ve MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), ciddi ölüm oranları ile seyreden enfeksiyon tablolarına neden olduğu tecrübe edilmiştir.^{2,3} Son olarak 31 Aralık 2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından bildirilen, takiben daha önce insanlarda tespit edilmemiş bir virüs olarak nitelenen yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) tanımlanmış ve bu virüs 'SARS-CoV-2', hastalık yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) şeklinde adlandırılmıştır.⁴

Çin'de başlayarak tüm dünyaya yayılan bu enfeksiyon temel olarak hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında, ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile bulaşmaktadır. Ateş, akut solunum yolu enfeksiyon bulguları (öksürük, nefes darlığı) ile seyreden ve ağır pnömoni kliniği ile hastaların kaybına neden olabilen bu etken halen

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Gören Şahin D, Arat M. COVID-19 ve immün sistem yanıtı/immünolojik yaklaşımlar. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.82-7.

pandemi olarak seyretmekte ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir.

COVID-19 pandemisi ortaya çıktığından beri bu hastalıktan korunmak ya da tedavisinde kullanılmak üzere mevcut farmasötik ajanların denenmesi ya da yenilerinin geliştirilmesi, aşı çalışması ve immün plazma gibi alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılması amacıyla bilimsel çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Buna rağmen halen dünyada birçok ülkeden sürekli artan yeni vaka sayıları raporlanmaktadır. Bu nedenle COVID-19'un ko-nakçı-patojen immüno-biyolojisinin açıklığa çıkarılması acil bir ihtiyaç haline gelmiştir. Bu derlemede COVID-19'a karşı doğal ve adaptif immün yanıt ile bununla ilgili klinik çalışmalara ve kısaca immünolojik hedefli güncel terapötik yaklaşımlara yer verilmiştir.

SARS-COV-2 ENFEKSİYONUNA İMMÜN SİSTEM YANITI

Doğal ve Adaptif İmmün Yanıt/Genel Bilgiler

Herhangi bir viral enfeksiyonda, konağın doğal ve adaptif immünitesi, çeşitli pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi ve T hücrelerin aktivasyonu yoluyla, virüsün replikasyonunu ve yayılımını sınırlamaya ve gelişen inflamasyonu kontrol altına almaya çalışır.⁵ Doğal immünite, viral enfeksiyonlara karşı vücudun ilk savunma hattı olarak görev yapmaktadır. Enfeksiyonlara karşı anlık ve hızlı koruma sağlar, özgün değildir ve adaptif immünitenin tetiklenmesinde rol oynar. Doğal immünitenin bileşenleri;

Epitelyal Bariyerler

Cilt, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve genitouriner sistem mikroorganizmaların vücuda olası giriş alanlarıdır. Bu sistemlerin yüzeyini döşeyen epitel hücreleri, enfeksiyon etkenlerine karşı fiziksel ve kimyasal bir engel oluşturur.

Hücresel Elemanlar

Başlıca fagositik hücreler (nötrofil, monosit, makrofaj ve dendritik hücreler), Natural Killer hücreler (NK) ve inflammatuar mediatörleri salan hücreler (bazofiller, mast hücreleri ve eozinofiller)

Plazma Proteinleri

Kompleman sistemi, sitokinler ve diğer proteinler (manoz bağlayan lektin (MBL), sürfaktan gibi) olarak sayılabilir.

Doğal bağışıklık sisteminin hücreleri, konak hücrelerinde bulunmayan ancak çeşitli mikroorganizmalarda (MO) bulunan ortak moleküler motifleri tanıyabilir. Bu moleküller, örneğin virüslerde mevcut tek veya çift zincirli RNA gibi, sıklıkla o MO'nun yaşaması için mutlak gerekli olan moleküllerdir. Bu motifleri tanıyan doğal bağışıklık sistemi reseptörleri ise, motif tanıma reseptörleri ("Pattern Recognition Receptors", PRR) olarak adlandırılmaktadırlar.

Adaptif immün yanıt ise antijene özgün olup yalnızca immün yanıtı tetikleyen MO ile reaksiyona girer. Adaptif veya edinsel yanıtın en önemli özelliklerinden biri aynı ajanla karşılaşıldığında daha güçlü bir şekilde immün yanıtın tekrar oluşturulabilmesidir (bellek/hafıza). Bu yanıtın başlıca aktörleri ise antijeni spesifik olarak tanıyıp ortadan kaldırılmasını sağlayan antikorları sentezleyen **B lenfositler** ile **sitotoksik (CD8+)** ve yardımcı (**helper, CD4+**) **T lenfositler** olarak sayılabilir.

SARS-Cov-2'nin Hücre İnvazyonu

SARS-CoV-2 virüsü diğer koronavirüsler gibi küre şeklinde olup, yapısal olarak temelde 5 komponentten oluşur. Spike protein (S protein), konaktaki transmembran ACE2 reseptörüne bağlanır. Zarf protein (E protein), membran protein (M protein) ile birlikte viral zarfı oluşturur. Hemagglütinin esterase'ın (HE protein) bir diğer hücre girişi mekanizması olarak kullanıldığı düşünülmekte olup, nükleokapsid (N protein) ise viral RNA'ya bağlanarak nükleokapsidi oluşturmaktadır.¹ SARS-CoV-2 virüs yüzeyinin yapısal komponentlerinden biri olan S proteini, konak tropizmi ve patojenite için temel belirleyicidir. Virüs, enfeksiyon oluşturmak için konakçı hücre reseptörü olarak "Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2)"yi kullanır.⁶ SARS-CoV-2'nin S proteininin, sülfaktan üreten tip 2 alveolar hücreler ile hava yollarındaki siliyer ve goblet hücreler üzerinde yüksek oranda ekspres edildiği bilinen ACE2'ye bağlanma afinitesi oldukça yüksektir. ACE2'ye bağlanan SARS-CoV-2 S proteininin afinitesi, SARS S proteinininkinden 10-20 kat daha yüksektir ki bu da SARS-CoV-2'nin neden kişiden kişiye çok hızlı ve daha kolay bir şekilde bulaşabildiğini açıklamaktadır. Bununla birlikte ACE2 ekspresyonunu intestinal epitel, vasküler endotel ve miyokardial hücrelerin de ekspres edebildiği gösterilmiştir ki, bu da bazı hastalarda görülen GIS ve kardiyak tutulumun nedeni olarak değerlendirilebilir. Geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte, ACE2'nin genetik polimorfizmlerinin, hastalığın neden bazı hasta popülasyonlarında daha ağır seyrettiğini açıklayabileceği ve ACE2 seviyelerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılık ile ilişkili olduğu speküle edilmiştir. Yapılan bir çalışmada

ACE2'nin potansiyel gen ifadesini değiştirebilecek varyantlar tanımlanmış ve farklı popülasyondaki frekansları analiz edilmiştir.⁷ Bu çalışmada 32 ACE2 varyantı arasında, farklı populasyonlarda 7 adet hotspot varyant (Lys26Arg, Ile486Val, Ala627Val, Asn638Ser, Ser692Pro, Asn720Asp, ve Leu731Ile/Ph) tanımlanmıştır. Bunun, bazı insanların SARS-CoV-2 enfeksiyonuna diğerlerinden daha az duyarlı olma olasılığını desteklediği belirtilmiştir. Güncel bilgilerimiz, ACE2'nin X kromozomu tarafından kodlandığı, solunum yollarında, erkeklerde ve etnik köken olarak da Asyalılarda daha yüksek bir oranda ifade edildiği şeklindedir.⁸ Raporlanan yayınlarda da, erkeklerin, şiddetli COVID-19 vakalarının yaklaşık %66-75'ini temsil ettiği gösterilmiştir. Benzer şekilde kardiyovasküler hastalıklarla birlikteliğin, ACE2'nin katalitik aktivitesindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği, Angiotensin (1-7) üretiminin olmasının akciğer hasarını arttırabileceği ve kardiyovasküler riskleri arttırabileceği belirtilmiştir.⁹

SARS-CoV-2 enfekte hastalarda virus ile ACE2'nin peptidaz fonksiyonu ve anjiyotensin II düzeyleri arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması, hastalığın patofizyolojisini daha iyi anlamaya yardımcı olacaktır.

Virüsün kullandığı hücre içine invazyon için kullandığı bir diğer reseptör CD147'dir. Önemli olarak, pulmoner kök hücrelerde de bu varolan bu reseptör üzerinden gelişen invazyonunun, akciğerdeki rejenerasyon yetmezliği ve pulmoner fibroze gidış sürecinde rolü olabileceği belirtilmektedir.¹⁰

SarS-Cov-2 ve immün Yanıt Süreci /DiŞreGülaŞyonu

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilgili doğal immün yanıtta ait bilgilerimiz sınırlı olmakla birlikte, bir RNA virüsü olarak SARS-CoV-2'nin diğer coronavirüsler ile büyük oranda benzer sekans yapıları dolayısıyla aynı yolları kullandıkları düşünülmektedir. SARS-CoV-2 gibi RNA virüsleri söz konusu olduğunda, virüse karşı immün yanıtı başlatan temel olay, virüsün "Pattern Recognition Reseptörler"e (PRR) bağlanmasıdır. SARS-CoV-2, retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) ve melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) gibi, Toll-like reseptör (TLR3/7) ve/veya sitoplazmik RNA sensörlerini içeren endozomal RNA PRR'ları yoluyla tanınır. TLR3/7 aktivasyonu genellikle Nükleer factor kappa B (NF-kB) ve Interferon regulatory factor3 (IRF3) transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonu ile sonuçlanır. Diğer yandan RIG-I/MDA5 aktivasyonu da IRF3'ün aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu aktivasyon ise esas olarak tip I interferon (IFN)'ün başını çektiği sitokinlerin salınımı ve doğal öldürücü hücreler (NK hücreler) yoluyla sitolitik immün

yanıt ile sonuçlanır. Sitokinler içerisinde en önemlisi tip I interferon artışı (IRF3 yoluyla) olup, bunu IL1, IL6, TNF alfa (NF-kB yoluyla) gibi diğer pro-inflamatuar sitokinlerin artışı izlemektedir.¹¹ Bu sitokinler aynı zamanda oto-amplifikasyon ile kendi ekspresyonlarını arttırlar. Tip I IFN, IFN-alfa reseptör kompleksini aktive eder, bu süreç STAT ailesi transkripsiyon faktör1 ve 2'nin fosforilasyonu/aktivasyonu ile sonuçlanır. IL-1, IL-6 ve TNF reseptörü aktivasyonu ise temelde NF-kB transkripsiyon faktörü yolağı üzerinden devam eder.¹² Doğal immüniteyi takiben adaptif immün sistem hücreleri, konağın viral enfeksiyonlara karşı savunmasına dahil olur. Adaptif immünite de, virüs ile enfekte hücreleri öldüren aktive sitotoksik T hücreleri merkezi rol oynarken, CD4+ kaynaklı sitokinler ve virüse spesifik antijenleri hedefleyen antikorları üreten B hücreleri de süreçte önemli görevler almaktadırlar. Sonuç olarak doğal ve adaptif immün yanıtların aktivasyonu, patojen klirensi ve klinik iyileşme ile sonlanmalıdır.

Şimdiye kadar SARS-CoV-2'nin vücudun doğal immün yanıtı sonucu gelişen antiviral sitokin tepkilerini nasıl bozduğu henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Ancak SARS-CoV üzerine yapılan araştırmalar da, virüsün yapısal ve/veya yapısal olmayan proteinlerinin, doğal immüniteye ait interferon yanıtlarını antagonize ettiğini göstermektedir.¹³ SARS-CoV'nin (TNF Receptor Associated Factor 3 ve 6'yı (TRAF3/TRAF6) inhibe ederek, TLR3/7'ye yanıt olarak IRF3/7 indüksiyonunu baskıladığı, dolayısıyla NF-kB sinyalinin de bloke ettiği gösterilmiştir.¹⁴ SARS-CoV-2'nin de aynı yolları kullandığı ve bu şekilde tip I IFN ve diğer efektör sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF- α 'in supresyonu yoluyla erken pro-inflamatuar yanıtı baskıladığı düşünülmektedir.¹² Bununla birlikte, burada bahsi geçen immün kaçış mekanizmaları ile çelişkili görünse de, artmış Tip I IFN, IL-1 β , IL-6 ve TNF-alfa ekspresyonu dahil olmak üzere doğal immünite aktivasyonunun artması, COVID-19'da merkezi olarak morbidite ve mortaliteye büyük katkıda bulunur. Bunun temel nedeni, viral inflamasyonun neden olduğu ciddi doku hasarı ve bunun beraberinde pro-inflamatuar sitokinlerin abartılı üretimi, makrofaj, granülosit gibi çeşitli hücrelerin bölgeye toplanmasıdır. Bu tablo da, doku hasarının sürekli artışının bir kısır döngü halinde beraberinde gelişen kontrolsüz viral yükte artışa ve kompleman ve antikor yollarının da katılımı ile bir sitokin fırtınasına ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS)'na yol açar. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalardan elde edilen veriler, özellikle yoğun bakım ihtiyacı duyulan ciddi vakaların, sonuçta ARDS'ye kadar ilerleyen bir sitokin fırtınası ile karakterize olduğunu göstermiştir.¹⁵

Pandemi süresince birçok çalışmada hastalığın ciddiyeyle hiperinflamasyona neden olan abartılı immün yanıtın bulgularına dikkat çekilmektedir. Bu çalışmalardan birinde, 41 COVID-19 hastasında (13 YBÜ hastası ve YBÜ olmayan 28 hasta) ölçülen sitokin düzeyleri retrospektif olarak analiz edilmiş, IL-1B, IL-1RA, IL-10, fibroblast growth factor (FGF), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), IFN γ , monocyte chemoattractant protein (MCP1), macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIP1A), tumor necrosis factor (TNF α) ve vascular endothelial growth factor (VEGF) serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.¹⁶ Qin ve ark. bir başka çalışmada şiddetli enfeksiyonda gözlemlenen IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF α 'nın plazma seviyelerinin, ciddi olmayan enfeksiyondakinden belirgin şekilde yüksek olduğunu raporlamışlardır.¹⁵ Çok merkezli bir diğer çalışmada da özellikle IL-6 düzeylerinin enfeksiyon sonrası yaşayan hastalara, kaybedilen hastalara kıyasla anlamlı yüksek olduğu izlenmiştir.¹⁷

Doğal immün cevap içerisindeki, nötrofil artışı ve lenfosit azalmasının COVID-19 tanılı hastalarda kötü prognozla birlikte olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda 'neutrophil extracellular trap' (NET) mevcut olduğu, bunun da hem tromboz hem de inflamasyon üzerine belirgin katkısının olduğu belirtilmiştir.¹⁸ Diğer yandan lenfopeninin nedeni henüz net olmamakla birlikte, lenfositlerin apoptoza gidişi, CD147 üzerinden virüs ile enfekte olabilecekleri veya akciğer dokusunda sekestre olabilecekleri yönünde varsayımlar söz konusudur. Kesin olarak bilinen ise lenfopeninin derinliği ile klinik seyrin ağırlığının korele olduğudur.¹⁹ Yine hastalardaki natural killer (NK) hücrelerin kan dolaşımında sayısı düşük ve fonksiyonları bozuk olduğu bilinmektedir.

Sitokin fırtınasında özellikle kompleman yolağının rolü önemlidir. SARS-CoV-2, komplemanın gerek klasik, gerek alternatif ve gerekse MASP-2 ye bağlanmak yoluyla lektin yolağını da aktive ederek inflamasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle ciddi ve ARDS ile giden vakalarda, diğer hastalara oranla anlamlı yüksek kompleman 5a düzeylerinin varlığı saptanmıştır.²⁰

Pulmoner mukozal immünite ise yine doğal bağışıklığın ilk savunma bariyeri olarak önemlidir. Yapılan otopsi bulgularında COVID-19 enfeksiyonundaki pulmoner patoloji bulguları olarak, difüz alveolar hasar, pnömositlerdeki yamalı inflamasyona eşlik eden fokal reaktif hiperplazi, pulmoner interstisyumun monosit, lenfosit ve makrofajlar (MF) ile infiltrasyonu ve intravasküler tromboz sayılabilir.²¹ Mukozal düzeyde, alveollerdeki anti-inflamatuar süreç ve doku hasarının tamirinde rol oynayan

dokuya özgül MF'ların bu hastalarda azaldığı ve yerini inflamatuvar MF'lara bıraktığı görülmüştür.²² Diğer yandan alveolar-kapiller bariyer hasarlandığında, virüs ile enfekte olan ACE2 ifade eden tip 2 alveolar hücrelerin hasarı, sürfaktan sentezinde azalma ve membran iyon kanal fonksiyonlarındaki bozulmaların sonuçta klinik olarak ARDS tablosuna yol açan temel faktörler olduğu düşünülmektedir.²³

Adaptif immünitede, antikor yanıtı birinci haftadan itibaren IgM yanıtı ile başlamakta olup, bunu IgA yanıtı ile yaklaşık 14. günde zirve yapması beklenen IgG yanıtı takip etmektedir. SARS-CoV-2'da özellikle virüsün S proteinine karşı gelişen antikorların koruyucu (nötralizan) antikorlar olduğu belirtilmektedir. Mevcut gelişen antikorların koruyuculuk süresi SARS-CoV-2 için henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda antikor yanıtı (hem IgM, hem de IgG için) ne kadar fazla ise klinik seyrin de o kadar kötü olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi temelde antibody-dependent enhancement (antikor bağımlı alevlenme) olarak adlandırılan ve afinitesi optimal olmayan non-nötralizan antikorların Fc-gamma reseptörleri vasıtasıyla pro-inflamatuar sitokin deşarjını tetiklemesidir.²⁴ Burada da çeşitli Fc-gamma reseptör alt tiplerinin ve bunların polimorfizmlerinin tablonun ağırlığını değiştirebileceği belirtilmektedir.

COVID-19 tanılı hastalarda, CD8+ T hücrelerde sayı ve etkinlik açısından azalma, yine Treg hücrelerde azalma olduğu, bunların klinik kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ağır COVID-19 hastalarında, hafif hastalık semptomları olanlara kıyasla CD4+ T hücrelerinin, CD8+ T hücrelerinin ve doğal öldürücü hücrelerin azaldığını bildirilmiştir.²⁵ Ek olarak, iki çalışma şiddetli COVID-19 vakalarında Treg hücre sayısının azaldığını gözlemlemiştir.^{15,26} Genel olarak, COVID-19 hastalık şiddetinden bağımsız olarak CD8+ T hücrelerinin CD4+ T hücrelerinden daha aktif olduğu görülmektedir.²⁷ Birkaç güncel raporda, orta ve şiddetli COVID-19 vakalarında derin lenfopeni ile birlikte hem CD4 hem de CD8 T hücre sayısının önemli ölçüde azaldığı vurgulanmıştır.²⁸ Tüm bu çalışmalara ilaveten Mehta ve ark. ciddi COVID-19 olgularının, ateş, hiperferritinemi, sitopeni gibi sık izlenen bulguları nedenli ikincil hemofagositik sendrom (HFS) benzeri bir tabloya yol açtığını, bu tablodan da virüsün hedef hücrelerinden olan alveolar MF'ların temelde sorumlu olabileceğini raporlamışlardır.²⁹ COVID-19 ilişkili HFS'da klasik tablodan farklı olarak organomegalinin görülmediği, çok daha akciğere lokalize bir yanıt söz konusu olduğu, tanımlanan bölgesel fibrozis ve D-dimer yüksekliğinin de beklenen bulgular olmadığı söylenebilir. Günümüzde birçok çalışma

COVID-19 hastalarında saptanan sitokin fırtınasına katkıda bulunabilecek hücrel programları aydınlatmaya çalışılmaktadır.

İMMÜNOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Güncel durumdaki bilgi ve deneyimlerimiz elimizdeki herhangi bir antiviral ilaç ile COVID-19 pnömonisini etkili bir şekilde tedavi edemediğimiz yönündedir. Elimizdeki diğer tedaviler ise virüse karşı özellikle önemli bir rolü olan doğal immün yanıtı artıran veya akciğer hasarına neden olan inflamatuvar süreçleri inhibe ederek immün sistemi modüle eden ilaçlardır. birçok ilaç ve aşı geliştirme çalışmalarını devam ettirmekle birlikte, Tablo 1’de olası immün hedeflere karşı tedavi yaklaşımlarının bir özeti verilmiş ve çok kısa olarak konvalesan plazma tedavisine değinilmiştir.

Konvalesan plazma tedavisi

Konvalesan plazma (KP) infüzyonu, SARS, MERS ve İnfluenza gibi birçok ciddi enfeksiyonda, aşılardan veya diğer spesifik tedavilerin yokluğunda etkin olarak kullanılmış pasif immünizasyon kapsamında bir tedavi yaklaşımıdır.³⁰⁻³² SARS-CoV-2 pandemisi sırasında da, hızlı bir tedavi stratejisi olarak, SARS-Cov-2’yi hedefleyen yüksek titrede nötralizan antikor geliştirmiş, enfeksiyondan iyileşen kişilerin

toplanan KP kullanımını gündeme gelmiştir. Çin’den ilk yayınlanan olgu serilerinden birinde, 6 olguda ve nispeten hastalığın geç bir döneminde yapılan KP transfüzyonunun, tüm olgularda klinik olumlu gelişmelerle birlikte olduğu gözlemlenmiştir.³³ Bunu takiben birçok çalışmada ve vaka serisinde de, özellikle ciddi hastalığı olan olgularda KP etkin ve güvenli bir seçenek olduğu gösterilmiştir.^{19,34,35} FDA’de kritik hastaların tedavisinde KP kullanımını onaylamıştır.³⁶ Güncel çalışmalardan birinde, toplam 5.000 hastada KP transfüzyonundan sonra, ciddi transfüzyon reaksiyonu insidansı < %1 ve 7 günlük mortalite insidansı %14,9 olarak verilmiş, KP güvenli bir terapötik seçenek olduğu belirtilmiştir.³⁷ Ülkemizde de bu konuda Kızılay kapsamında ve onamında protokol oluşturularak tüm ülke kapsamında hizmet verilmiştir. Merkezimizde bu onay kapsamında kendi topladığımız KP 16 hastaya uygulama yapılmıştır. Günümüzde randomize kontrollü çalışmalar devam etmekle birlikte, KP tedavisinin olumlu klinik sonuçlar ile ilişkili olduğu ve kan ürününün transfüzyon komplikasyonları dışında görülen ciddi bir reaksiyon olmaması nedeni de güvenli bir yöntem olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak COVID-19 pandemisi sürecin immüнопatolojisinin önemini bir daha açığa çıkarmış, ampirizmin güncel tedavi yaklaşımında yeri olmadığını acı bir tablo ile göstermiştir. İnsanoğlunun evrimi sırasında sahip

TABLO 1: SARS-CoV-2 enfeksiyon tedavisindeki immün düzenleyici tedaviler ve etki mekanizmaları.

Etken	Etki Mekanizması
Klorakin/Hidroksiklorakin	İmmün modülatör etkiler Endozom ve lizozomların alkalizasyonu sonucu proteoliz, kemotaksis ve fagositozun inhibisyonu Protein glikozilasyonunu ve viral proteinlerin proteolitik olgunlaşmasının inhibisyonu ACE2’nin terminal glikozilasyonu ile virüs bağlanması azaltılması
Intravenöz İmmünglobulin	İmmün hücrelerin yüzeyindeki Fc gamma reseptörleri ile etkileşim sonucu gelişen pleiotropik fonksiyonlar (Treg artışı, fagositoz, immün hücrelerin farklılaşma ve maturasyonu, apoptozis, proinflamatuvar sitokin ekspresyonu ve antikor bağımlı selüler sitotoksite)
Sitokin inhibisyonu	
Tocilizumab	IL-6 antagonisti, Rekombinant insan IL-6 monoklonal antikor
Anakinra	Rekombinant IL-1 reseptör antagonisti
JAK inhibisyonu	
Baricitinib, Tofacitinib ve Ruxolutinib	AP-2-associated protein kinase 1 (AAK1) ve cyclin G-associated kinase (GAK) inhibisyonu yoluyla viral invazyonun bloke edilmesi; immünsupresif etkinlik.
Mavilimumab	GM-CSF inhibisyonu
Mezenkimal kök hücre infüzyonu	İmmün modülatör etkinlik, anti-inflamatuvar etkinlik ile sitokin salınımının inhibisyonu ve doku rejenerasyonu
Eculizumab	Anti-C5a monoklonal antikor, kompleman ortakyolak inhibisyonu
Aktif İmmünizasyon	SARS-CoV-2 genomunun sekanslanması ile, çoğunlukla S protein sekanslarına dayalı çok sayıda nükleik asit bazlı aşı çalışmaları başlatılmıştır.
Pasif İmmünizasyon	Virüs spesifik antikorlar vasıtasıyla virüsün eliminasyonu

olduğu kalıtsal, yaşamı boyunca edindiği adaptif immüno-
lojik süreçlerin, onların genetik-epigenetik polimorfik kar-
maşık düzenlemesi içinde ortaya çıkan immünolojik
hasarın aydınlatılması, bu ve benzer hastalıklarda tedavi
seçeneklerinin hastaya özgün, bireysel planlanmasında

büyük rol oynayacaktır. Temel immünolojik mekanizma-
ları tanımadan, ayırmsamadan, ve tedavi yaklaşımlarına
adapte etmeden seçilen yöntemler ile başarı sağlama he-
defi, COVID-19 pandemisinde kazanılmış olan son 50 yıl-
lık sağlık başarı eğrisine gölge düşürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
2. Drosten C, S Günther, W Preiser, S van der Werf, HR Brodt, S Becker, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1967-76.
3. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367:1814-20.
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-44.
5. Ivshin LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:36-49.
6. Lu R, X Zhao, j Li, P Niu, B Yang, H Wu, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565-74.
7. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020;6:11.
8. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020.
9. 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:e21.
10. 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;16:434-40.
11. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38:1-9.
12. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;215:108448.
13. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020.
14. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv Virus Res.* 2016;96:219-43.
15. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020.
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;395:497-506.
17. 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;395:1054-62.
18. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Godman K, Zuo M, Madson JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020.
19. Vabret N, Samstein R, Fernandez N, Merad M, Sinai P. *Immunology Review, Trainees, et al. Advancing scientific knowledge in times of pandemics. Nat Rev Immunol.* 2020;20:338.
20. Risitano AM, Peffault de Latour R. Ruxolitinib for steroid-resistant acute GVHD. *Blood.* 2020;135:1721-22.
21. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo j, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020.
22. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:355-62.
23. Hamacher j, Hadizamani Y, Borgmann M, Mohaupt M, Mannel DN, Moehrlen U, et al. Cytokine-Ion Channel Interactions in Pulmonary Inflammation. *Front Immunol.* 2017;8:1644.
24. Negro F. Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis?. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20249.
25. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv j, Zhang X, Guo L, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br j Haematol.* 2020;189:428-37.
26. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130:2620-9.
27. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce j, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:453-5.
28. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:533-5.
29. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson j, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-4.
30. Arabi YM, Al-Enezi F, Longuere KS, Balkhy HH, Al-Sultan M, Al-Omari A, et al. Feasibility of a randomized controlled trial to assess treatment of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection in Saudi Arabia: a survey of physicians. *BMC Anesthesiol.* 2016;16:36.
31. Ko jH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek jY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther.* 2018;23:617-22.
32. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:447-56.
33. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020.
34. Ahn jY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun jH, Baek Yj, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e149.
35. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li j, Yuan j, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020.
36. Tanne jH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* 2020;368:m1256.
37. joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld j, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv.* 2020:2020.2005.2012.20099879.

COVID-19 İlişkili Koagülopati

COVID-19 Related Coagulopathy

Ayşegül ÜNÜVAR^a

^aİstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD,
İstanbul, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ayşegül ÜNÜVAR
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD,
İstanbul, TÜRKİYE
aysegulu@hotmail.com

ÖZET Koronavirüs enfeksiyonu 2019 (COVID-19), dünya çapında yayılmaya devam eden yeni bir viral enfeksiyon hastalığıdır. Hastaların çoğunda genellikle hafif-orta şiddette solunum yolu enfeksiyonu bulguları vardır. Ancak, bazı hastalarda klinik durum kötüleşerek akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sitokin fırtınası sendromu, septik şok ve çoklu organ yetersizliği gibi daha ciddi ve sistemik bir hastalık tablosuna ilerleyebilir. COVID-19’da koagülopati ve trombotik komplikasyonlar da özellikle ağır hastalarda sıklıkla gelişir. COVID-19 ilişkili koagülopatinin kendine özel karakteristik özellikleri vardır. COVID-19’da pıhtılaşmayı aktive eden mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir, fakat multifaktöriyeldir. Trombotik komplikasyonlar ve koagülopati yönetimi ile ilgili çalışmalar da dahil mevcut kanıtlar günümüzde çok sınırlıdır, yakın dönemde başlatılan randomize çalışmalar hâlen devam etmektedir. Koagülopatinin ve mikrosirkülasyondaki değişikliklerin patogenezinde, COVID-19’a karşı gelişen kontrolsüz immünotrombotik yanıtın ve viral sepsisin tetiklediği koagülopati ve endotel disfonksiyonunun yer aldığı düşünülmektedir. Bu derleme, COVID-19 pandemisinin ilk altı ayındaki mevcut güncel bilgiler ışığı altında hazırlandı.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; tromboembolizm; tromboz; yaygın damar içi pıhtılaşma

ABSTRACT Coronavirus infection 2019 (COVID-19) is a new viral infectious disease that continues to spread worldwide. Most patients predominantly have signs of mild-moderate respiratory tract infection. However, in some patients, the clinical condition may progress to a more serious and systemic disease such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), cytokine storm syndrome, septic shock, and multiple organ failure. In addition, coagulopathy and thrombotic complications frequently occur especially in severe patients with COVID-19. The underlying mechanisms that activate coagulation in COVID-19 are not fully known, but it is multifactorial. The current evidence -including studies on thrombotic complications and management of coagulopathy- is very limited, new randomized trials are ongoing. It is thought that the uncontrolled immunotrombotic response to COVID-19 with endothelial dysfunction and coagulopathy triggered by viral sepsis may contribute to the pathogenesis of coagulopathy and microcirculatory changes. This review was prepared in the light of the current information available in the first six months of the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19; thromboembolism; thrombosis; intravascular coagulation

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilk kez 31 Aralık 2019’da, Çin’in Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirdi, 7 Ocak 2020’de yeni bir koronavirüs cinsi (2019-nCoV) saptandı ve hastalığın adı COVID-19 (koronavirüs enfeksiyonu 2019) olarak tanımlandı.¹ Ağır Akut Solunum Yolu Sendromu (The Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) etkeni olan SARS Coronavirus’e (SARS-CoV) yakın benzerliği nedeniyle SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlanan virüs, hâlen dünya nüfusunu yaygın olarak etkilemeye devam etmektedir. Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020’de saptandı. Temmuz 2020’nin ilk günleri itibarıyla dünyada yaklaşık 11 milyon insan COVID-19 tanısı alırken, 500.000’den fazla hasta hayatını kaybetti.

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Ünüvar A. COVID-19 ilişkili koagülopati. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.88-95.

COVID-19'lu hastaların çoğunda sadece hafif-orta şiddette solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulguları saptanırken, diğer vakalar hedef organ olarak akciğer tutulumu ile solunum yetersizliği ve/veya sistemik hastalık tablosunda başvurmakta ve çoklu-organ yetmezliğine ilerlemektedir. Henüz kanıtlanmış spesifik bir medikal tedavi ya da aşısı olmayan hastalık için yoğun ilaç ve aşı çalışmaları hâlen devam etmektedir.²⁻⁶

Yeni tanımlanan bir hastalık için bilimsel araştırmalardan elde edilen bilgiler çok büyük bir öneme sahiptir. Hipotezler, bilimsel çalışmalar hızla artmakta, güncel bilgiler hızla değişmekte, ancak çalışmaların içerik ve kalite farklılıkları da bilgi kirliliğine neden olabilmektedir. Bu nedenle, mevcut çalışmalar da dikkatli bir şekilde değerlendirmeye alınmalıdır.^{2,3} COVID-19 tanılı hastada hemostaz sistemindeki değişiklikler ve tromboz gelişimi ile ilgili bilgiler de hızla artmaktadır. Bu derleme, Haziran 2020'nin son haftasına kadar yayınlanan makalelerin ayrıntılı incelenmesiyle hazırlanmıştır.

COVID-19 İLİŞKİLİ KOAGÜLOPATİ

Etken virüs başlıca akciğer alveolleri, damar endoteli, kardiyak miyositler ve diğer hücrelerde yüksek oranda eksprese olan ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) reseptörlerine bağlanarak insan hücrelerine girer.⁷ Ateş, halsizlik, baş ağrısı, öksürük, miyalji gibi semptomlar ile başlayan hastalık tablosu sistemik inflamatuvar cevap sendromu (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), akut solunum sıkıntısı sendromu (acute respiratory distress syndrome, ARDS), çoklu-organ tutulumu, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) ve şok gibi ciddi hastalık tablolarına ilerleyebilir. Bu hastalarda en önemli kötü prognoz göstergelerinden biri koagülopati gelişimidir. Elde edilen veriler COVID-19 enfeksiyonunun patogenezinde koagülopatinin önemli bir yerinin olduğunu göstermektedir. COVID-19 belirgin inflamasyon artışı, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, santral venöz kateter kullanımı ve immobilizasyona bağlı kan akımında staz gibi birçok risk faktörünün pıhtılaşma sistemini aktivasyonu ile hem venöz hem de arteriyel sistemde tromboza eğilim yaratmaktadır.²⁻⁶

Enfeksiyonlar, doğal immünitinin bir parçası olarak kompleks sistemik inflamatuvar cevabı başlatır. Konak savunma sistemlerinin aktivasyonu, takiben koagülasyonu aktive eder. Sepsiste, immün cevapla koagülasyonun bu kompleks etkileşimi, tromboinflamasyon ya da immünotromboz olarak adlandırılır. Mikroorganizmalardan kaynaklı polifosfatlar, mast hücreleri, kompleman sistemi, nötrofil ekstrasellüler tuzakları (neutrophil extracellular

traps, NETs), serbest DNA, histonlar sepsiste trombin oluşumunu etkileyen başlıca komponentlerdir. İnflamatuvar süreçte ortaya çıkan sitokinler de vasküler endotel hücrelerini aktive ederek, endotel hasarı oluşturarak protrombotik durum yaratır. Ayrıca fibrinolitik sistem de etkilenir, erken dönemde hiperfibrinoliz gelişirken, takiben fibrinoliz baskılanır, örneğin plazminojen aktivatörü inhibitörü (PAI-1) aktivitesi artar.^{5,6,8}

COVID-19'da YDP ya da sepsis ilişkili YDP'den farklı bir klinik tablonun geliştiği saptanmıştır ve kendine özgü karakteristik özellikleri vardır, bu tablo **COVID-19 ilişkili koagülopati** olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Koagülopati hastalığın ağırlık derecesi ile ilişkili görünmektedir, patogenezi henüz netlik kazanmamıştır, ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Virüsün direkt etkisiyle mi yoksa hastalığın indirekt olarak hipoksemi, sitokin fırtınası gibi etkileriyle mi tromboza eğilim yarattığı bilinmemektedir, ancak yukarıda da anlatıldığı gibi bir "tromboinflamasyon" tablosu ve endotel hasarı sonucu oluştuğu düşünülmektedir ve başlıca özellikleri şu şekilde sıralanabilir: Koagülopati, D-dimer ve fibrinojen düzeylerinde artma, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTZ) ve trombosit sayısında minimal değişiklik ile belirgin hâle gelir. Ayrıca faktör VIII, vonWillebrand faktör antijeni, doku faktörü ve PAI-1 düzeylerinde artış saptanır.²⁻⁶ Başvuruda yüksek D-dimer düzeyi mortalite riskinin yüksek olduğunu yansıtır. Hastane yatışından sonra da D-dimer artışının devam etmesi çoklu organ yetmezliği ve aşikâr YDP gelişiminin habercisidir, hayatını kaybeden hastalarda hastane yatışının 4. gününden itibaren yükselme belirgindir. Koagülopatiyeye rağmen kanama bulguları sık değildir.^{2-6,8-11}

COVID-19 VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Lenfopeni, laktat dehidrojenaz, C-reaktif protein, D-dimer, ferritin ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin yüksekliği COVID-19'da en sık saptanan laboratuvar bozukluklarıdır. D-dimer düzeyi yanında IL-6 düzeyleri de hastalık ağırlığını ve prokoagülan profili yansıtabilir.²⁻⁶ Ranucci ve ark.nın çalışmasında artan interlökin-6 (IL-6) düzeyleri artan fibrinojen düzeyleri ile korele bulunmuştur.¹⁰

Tromboz patogenezi daha iyi anlamak için hemostaz bozukluklarının laboratuvar belirteçlerini ölçmek ve değerlendirmek çok önemlidir. Hemostaz testlerinde en sık saptanan bozukluk artmış D-dimer düzeyleri ve hafif trombositopenidir (50.000/mm³'ün altındaki değerler çok nadirdir), özellikle belirgin artmış D-dimer; mekanik ventilasyon, yoğun bakım yatışı ve mortalite gelişme riskinin yüksek olduğunun bir göstergesi olabilir.

COVID-19’da yapılan çalışmalarda ayrıca hastalığın ağırlığı ile bağlantılı olarak PZ, INR ve trombin zamanında (TT) uzama ve aPTZ’de önce kısalma, ileri dönemde kritik hastada YDP tablosu gelişimi ile uzama da bildirilmiştir.^{2-6,8,11-14}

Tang ve ark. da artmış D-dimer düzeyi, fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) ve uzamış PZ gibi bazı hemostaz testleri ile hastalık ağırlığı ve mortalite riski arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmiş, kaybedilen ve yaşayan hastaların laboratuvar sonuçları arasında belirgin fark olduğunu bildirmiştir. “ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)-DIC” skoru, kaybedilen hastaların %71,4’ünde (hastane yatışının medyan 4. günü, dağılım: 1-12 gün), yaşayanların ise sadece %0,6’sında yüksek bulunmuştur. Ayrıca, kaybedilen hastalarda 10-14. günlerde istatistiksel olarak anlamlı D-dimer artışı, PZ uzaması, fibrinojen ve antitrombin düzeylerinde düşüklük saptamışlardır.¹⁵ Doksan dört COVID-19’lu hastanın olduğu diğer bir çalışmada PZ uzunluğu ve fibrinojen düşüklüğü ağır hastalığı öngörmede anlamlı bulunmuştur.¹⁶

Ağır COVID-19’lu hastalarda hiperkoagülabilité, viskoelastik testlerle de iki çalışmada gösterilmiştir.^{10,17}

Bir çalışmada üç ağır COVID-19’lu hastada, artmış antifosfolipid antikorları (IgA antikorları bakılmış !) ile birlikte serebral infarkt (birinde bilateral bacaklarda da iskemik bulgular) gelişimi bildirilmiştir.¹⁸ Fransa’dan bildirilen diğer çalışmada 56 hastanın 25 (%45)’inde lupus antikoagülan, test yapılan 50 hastanın sadece 5’inde antikardiyolipin ve anti-β2-glikoprotein I pozitifliği saptanmıştır.¹⁹

Sonuç olarak, yükselmeye devam eden D-dimer düzeyleri mortalite ile, fibrinojen düzeyindeki hızlı düşme ise YDP ile ilişkili bulunmuştur. COVID-19’lu hastada hastalığın ağırlığını monitörize etmek için özellikle D-dimer, PZ, aPTZ, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısı ve takibi yapılmalıdır.^{2-6,14} Belirgin D-dimer artışı (>3-4 kat artış) olan hastaların ciddi semptomları olmasa dahi artmış trombin oluşumu nedeniyle hastaneye yatırılması önerilmektedir.³

COVID-19 VE VENÖZ TROMBOEMBOLİ (VTE)

VTE Sıklığı

Bugüne kadar bildirilen vaka serilerinde VTE sıklığı için veriler sınırlıdır. Tanısal zorluklar nedeniyle ağır COVID-19’lu vakalarda VTE beklenenden daha az tespit edilebilir. Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatan COVID-19 dışı hastalarda tromboembolik komplikasyon oranı %5-15 iken, COVID-19’lu hastalarda yapılan ilk kohort çalışmalarda

bu oran %35-45 olarak bildirilmektedir.⁴ Bir başka yorumla da, günümüze kadar elde edilen verilere göre kritik hastalarda venöz tromboz gelişme sıklığı %25-27, arteriyel tromboz sıklığı ise %4’tür.⁶

Çin’de yoğun bakım ünitesindeki ağır 81 COVID-19’lu vakanın 20’sinde (%25) VTE gelişimi bildirilmiştir, ancak bu hastaların hiçbiri VTE profilaksisi almamıştır.²⁰ Hollanda’da 3 merkezde, ağır COVID-19’lu 184 hastalık bir kohort çalışmasında, tüm vakalar farmakolojik profilaksi almasına rağmen (iki merkezde hedeflenenenden daha düşük dozda profilaksi uygulanmış!) VTE kümülatif insidansı %27 (%95 CI 17-37) olarak bildirilmiştir, VTE tanılı vakaların %80’inde pulmoner emboli saptanmıştır.²¹ Aynı ülkeden, Middeldorp ve ark.nın çalışmasında yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda rutin tromboz profilaksisine rağmen 7. günde semptomatik VTE kümülatif insidansı %11 (%95 CI 5.8-17), 14. günde %23 (%95 CI 14-33), yoğun bakım ünitesi dışındaki servislerde yatan hastalarda bu oran %3,2 olarak bulunmuştur.²² Bu sonuçlardan sonra Hollanda’daki bu merkezler YBÜ’de yatan hastalarına VTE profilaksi dozunu artırmıştır. Fransa’da yapılan bir prospektif çalışmada 150 ARDS’li ağır COVID-19 hastasının 25’inde pulmoner emboli, üçünde DVT (%19) saptanmıştır, daha önce başka nedenlerle ARDS tanısı almış hastalara göre VTE sıklığının daha yüksek olduğunu saptamışlardır (%11,7 vs %2,1, p<0,008).²³ Yine Fransa’dan diğer bir çalışmada 15. günde PE sıklığı %20,6 (107 hastanın 22’sinde; 20 hasta profilaksi altında iken), kümülatif PE insidansı %20,4 (%95 CI 13,1-28,7) olarak bildirilmiştir, bu hastaların PE gelişme sıklığı bir yıl önce, aynı zaman periyodunda yatan YBÜ hastaları (%6,1) ve 2019’da influenza tanısı ile YBÜ’ye yatan 40 hastanın (%7,5) PE sıklığından daha yüksek bulunmuştur.²⁴

VTE Tanısı

COVID-19’lu hastanın VTE tanısı birçok nedenle zor olabilir, artmış D-dimer düzeyleri sık saptanan, ancak nonspesifik bir bulgudur. “Prone” pozisyonunda yatan ARDS’li kritik hastada pulmoner emboli için radyolojik inceleme yapılamayabilir. Ancak, hemodinamik kollapsı olan hastalarda sağ ventrikül yüklenmesini değerlendirmek için eko-kardiyografi yardımcı olabilir. Diğer bilinen solunum yolu patolojileriyle uyumsuz hipoksemi, akut açıklanamayan sağ ventrikül disfonksiyonunda ön planda pulmoner emboli ya da farklı bir nedenle açıklanamayan bacak şişliği ya da ağrısında pulmoner emboli/VTE düşünülmelidir. Proksimal derin ven trombozunu araştırmak için hasta yatağında yapılan kompresyon ultrasonografisi yardımcı olabilir.^{2,3}

VTE Profilaksi

Dünya Sağlık Örgütü (the WHO interim guidance statement), takiben ISTH bir Rehber yayınladı ve özellikle komorbiditesi olan COVID-19'lu yatan erişkin hastalara, yatalak ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalara, kontrendike bir durum [aktif kanama, ciddi trombositopeni, heparinin indüklediği trombositopeni (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) gibi] olmadıkça günde tek doz profilaktik düşük-molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da subkutan, günde iki kez profilaktik standart heparin (SH, anfraksiyone heparin) tedavisi önerdi.^{14,25} Daha sonra, WHO 27 Mayıs 2020'de yayınladığı yeni ara rehberinde, elde edilen verilere dayanarak tüm yatan erişkin ve adölesan hastalara kontrendike bir durum olmadıkça heparin profilaksisi başlanmasını, hastaların inme, DVT, PE, akut koroner sendrom gibi trombotik komplikasyon gelişimi açısından monitörize edilmesini ve gereğinde uygun tanısal tetkiklerin hızla yapılarak tedavinin düzenlenmesini önerdi.²⁶

Heparin tedavisinin kontrendike olduğu hastalara ise aralıklı pnömatik kompresyon gibi mekanik VTE profilaksisi önerilmektedir.^{3,26}

COVID-19'a özel olarak; YDP, kanama komplikasyonu ya da artmış VTE riskine göre bireysel risk sınıflaması yapılarak tedavi yaklaşımı yapılmalıdır.²⁷ Hastalık ya da iyileşme fazında immobilizasyon uzarsa profilaksinin de devam etmesi gerekebilir. Hafif COVID-19 tanısı ve ciddi komorbiditesi ile karantina altında olan ya da COVID-19 olmaksızın karantina nedeniyle evde aktivitesi az olan kişilerde tromboprofilaksinin yeri net değildir. Bu kişilerin evde aktif olması mutlaka sağlanmalıdır. Yüksek kalitede kanıtlar olmasa da, farmakolojik profilaksi azalmış aktivite ile birlikte VTE geçirme öyküsü ve aktif kanserli kişilerde düşünülmelidir.³

Tüm bu önerilere rağmen, COVID-19'lu hastalarda profilaktik heparin tedavisinin optimal dozu, sıklığı (günde tek doz ya da iki doz), süresi, hangi hastalara uygulanacağı konusunda hâlen bir fikir birliğine varılamamıştır.²⁸ Ağır COVID-19'lu hastaların daha yüksek dozda tromboz profilaksisine ya da tedaviye ihtiyacı olup olmadığını kanıtı dayalı verilerle ortaya koyabilmek için, çok merkezli, randomize çalışmalar başlatılmıştır (NCT04372589, NCT04367831, NCT04345848, NCT04366960...)⁴

Kanıtlanmış Tromboz Olmayan Hastada Empirik Terapötik Antikoagülan Tedavinin Yeri

Yapılan çalışmalarda, ağır COVID-19'lu hastalarda heparin kullanımı ile mortalitenin belirgin azaldığı gösterilmiştir. Wuhan'dan bir çalışmada, ağır COVID-19'lularda

özellikle DMAH tedavisi ile prognoz daha iyi olduğu saptanmıştır. Heparin kullananlarda (449 hastanın 99'u) 28. gün mortalitesi kullanmayanlara göre daha düşük bulunmuştur [SIC score ≥ 4 olanlarda (%40,0 vs %64,2, $p=0,029$), D-dimer >6 kat yüksek olanlarda (%32,8 vs %52,4, $p=0,017$)].²⁹ Bazı klinisyenler, yüksek VTE riski nedeniyle, mevcut çalışmalara dayanarak, profilaktik doz yerine orta-doz ya da tam doz (terapötik) parenteral antikoagülan tedaviyi (mikrovasküler) trombozu önlemek ve/veya tedavi etme hipotezi ile hastaların rutin bakımında önermektedir. Llitjos ve ark. COVID-19 tanısıyla yoğun bakım ünitesinde yatan 26 hastaya (8'i heparin profilaksisi, 18'i terapötik heparin tedavisi altında) doppler ultrasonografi ile VTE taraması ve klinik bulgulara göre PE taraması yapmış, hastaların %69'unda (profilaktik heparin alanların hepsinde, tedavi dozunda heparin alanların %56'sında) VTE saptamışlardır, ayrıca 6 PE (hepsi tedavi dozunda heparin almakta olan hastalar) tanısı da konulmuştur ve özellikle kritik hastalara erken dönemde terapötik heparin tedavisi önermişlerdir.³⁰

Heparinin antikoagülan etkisinin yanında inflamatuvar sitokinleri bağlaması, nötrofil kemotaksisini ve lökosit migrasyonunu inhibe etmesi, pozitif yüklü peptid C5a'yı nötralize etmesi, akut faz proteinlerini sekestre etmesi, endotelin korunmasına yardımcı olması gibi etkilerinden bahsedilmektedir, hayvan çalışmalarında antiviral etkisi de tartışılmaktadır, ancak COVID-19'lu hastada yukarıda da belirtildiği gibi optimal heparin dozu, süresi, kimlere uygulanacağı konusunda tartışmalar hâlen devam etmektedir, randomize, kontrollü çalışmalar bu soruların cevabını kanıtı dayalı olarak verebilecektir.^{5,28,31-33}

Ülkemizde, 14 Nisan 2020'de yayınlanan, **T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi**'ndeki ***erişkin hastalar için koagülopati yönetimi***, 1 Haziran 2020'de güncellendi.^{34,35}

Hastalara tanı konulması ile birlikte koagülopati izlemi (trombosit sayısı, PZ, aPTZ, fibrinojen, D-Dimer düzeyi) en fazla 2 gün ara ile başlatılmalıdır.³⁵

Tüm yatırılan COVID-19 hastalarına heparin profilaksisi, kontrendikasyon (aktif kanama, trombosit sayısı $<25.000-30.000/mm^3$ gibi) olmadığı sürece uygulanmalıdır, tromboz profilaksisinde düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi önerilir.³⁵

D-dimer <1000 ng/ml olan hastalarda tromboz profilaksisi:

CrCl ≥ 30 ml/dak

BMI <40 kg/m²: Enoksaparin 40 mg/gün

BMI ≥ 40 kg/m²: Enoksaparin 40 mg 2x1 SC

CrCl < 30 ml/dak

Genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin önerilmez. Standart heparin 5000 Ü, 2x1 veya 3x1 SC veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

D-dimer ≥ 1000 ng/ml olan hastalarda tromboz profilaksisi:

CrCl ≥ 30 ml/dak: Enoksaparin: 0,5 mg/kg/doz, 12 saatte bir SC

CrCl < 30 ml/dak: Standart heparin 5000 Ü, 2x1 veya 3x1 SC veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin.

Standart heparin kullanılan hastalarda aPTZ ile değil, anti-FXa ile izlem yapılması önerilir.

Daha önceden venöz tromboz öyküsü olan hastalarda antikoagülan profilaksi:

Venöz trombozdan > 90 gün geçiyse: Heparin korumasında değişiklik yapılmaz.

≤ 90 gün ise: Heparin koruması tedavi dozunda yapılır.

Pnömotik basınç uygulaması: Hareket edemeyen her hastada aralıklı pnömotik basınç uygulaması yapılması faydalı olacaktır. Trombosit sayısı $< 30.000/mm^3$ olan hastalarda mekanik trombozprofilaksi önerilir.^{34,35}

Son güncellenen (1 Haziran 2020) rehberde “daha önceden heparin ilişkili trombositopeni (HİT) ve HİT ilişkili tromboz öyküsü olan hastalarda antikoagülan profilaksi (DMAH yerine fondaparinux, > 50 kg hasta için), daha önceden atriyal fibrilasyon, prostetik kalp kapağı nedeni ile oral antikoagülan kullanmakta olan hastalarda profilaksi (COVID-19 risk durumu ve ilaç etkileşimine göre), oral antikoagülan kullanmakta olan hastalarda profilaksi **ilaç etkileşiminin çok fazla olduğu vurgulanarak**, tromboz tedavisinde parenteral antikoagülasyon ve taburcu edilecek hastalara yaklaşım” gibi konu başlıklarına tedavi önerileri eklenmiştir.³⁵

Derin ven trombozu: Doppler USG ile doğrulanmamış ama klinik şüphesi güçlü olan olgularda kontrendikasyon olmadığı sürece tam doz DMAH’e geçilmelidir.³⁵

Pulmoner emboli: Pulmoner emboli şüphesi güçlü ise mümkünse DVT açısından doppler USG yapılması veya ekokardiyografide sağ kalp yetmezliğinin saptanması hâlinde tam doz antikoagülasyon verilmesi önerilir. Her iki görüntülemenin çeşitli nedenlerle yapılmadığı durumlarda

linik kuvvette pulmoner emboli düşündürüyorsa yine tam doz antikoagülasyona geçilir.³⁵

Antiviral ajanların kanamaya eğilimde rolü olabilir.

Örneğin ribavirin, warfarin dozunu etkiler. Lopinavir/ritonavir ile CYP3A aracılı ilaçların (rivaroksaban ve apiksaban) birlikte kullanılması sırasında doz azaltılmalı veya birlikte kullanılmamalıdır. Antiviral ajanlar, ayrıca P2Y12 inhibitörleri üzerine CYP3A4 inhibisyonu aracılığıyla etki ederler. Böylelikle klopidogrel ve prasugrel’in aktif metabolit serum konsantrasyonunda azalmaya yol açarlar. Ticagrelorun ise düzeyi artar.³⁵

COVID-19 VE ARTERİYEL TROMBOTİK HASTALIK

Artmış troponin düzeyleri birçok COVID-19 çalışmasında kötü prognozla ilişkilidir. Ancak, troponin düzeyi non-spesifik miyokard hasarı, bozulmuş renal fonksiyon, miyokardit, pulmoner emboli ve miyokard infarktüsünde de artmaktadır.³ İnfluenzada ve diğer viral hastalıklarda akut koroner sendrom (AKS) gelişimi SIRS ve lokalize vasküler/plak inflamasyonu kombinasyonu ile ilişkili bulunmuştur.³⁶ AKS ile ya da inme ile birlikteliği olan anekdotal COVID-19’lu vakalar da bildirilmiştir.^{3,37-38}

Nisan 2020 Ulusal Rehberimizde Dipiridamol kullanımını önerisi de getirilmiş, ancak kullanma tercihi hastayı izleyen hekime bırakılmıştır, güncellenen rehberde ise aşağıdaki bilgiler yer almaktadır.^{34,35}

Atriyal fibrilasyon, inme veya venöz tromboembolizm öyküsü nedeni ile oral antikoagülan veya K vitamini antagonisti kullanılan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparine dönüşüm düşünülmelidir.^{34,35}

Aspirin: COVID-19 olgularında düşük doz antiagregan amaçlı kullanılabilir. Ancak kanama riski yüksek hastalarda uzun süreli etkisi de göz önüne alınarak sakıncalı olabilir. O nedenle genellikle kullanımı önerilmemiştir.³⁵

Anti-inflamatuar ve antiagregan olarak dipiridamol (DIP): Çin’de yapılan bir çalışmada DIP verilen birkaç COVID’li hastada (150 mg/gün) DIP tedavisinin hiperkoagülopatiyi önlediği çıkarımı yapılmıştır. DIP’in antiagregan ve antinflatuar etkisinin yanısıra fosfodiesteraz etkisi ile viral replikasyonu da önleyerek antiviral etkisi de (in vitro çalışma desteği ile) ileri sürülmüştür.

Sitokin salınımı ve endotel hasarı ilişkili TTP benzeri trombotik mikroanjyopatide C5a inhibitörü eculizumabın etkililiği henüz klinik çalışma aşamasındadır (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288713>).^{34,35}

COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN ARAŞTIRMA İLAÇLARI VE TROMBOTİK HASTALIK

Henüz spesifik tedavisi olmayan ağır COVID-19 enfeksiyonu için birçok araştırma ilacı denenmektedir. Bu ilaçların bir kısmının antiplatelet ya da antikoagülan ilaçlarla etkileşimi vardır ve birkaç tanesi trombotik olay ya da trombositopeni geliştirme riski de taşımaktadır. Örneğin lopinavir/ritonavir edoksaban ya da rivaroksaban ile birlikte kullanılmamalıdır, K vitamini antagonistleri, apiksaban ve betriksaban için ise doz ayarı gerekebilir. Parenteral antikoagülanlarla araştırma ilaçları arasında majör bir ilaç etkileşimi saptanmamıştır.³ Ancak, tüm kullanılan ilaçlar için, tedavi başlanırken ilaç etkileşimi olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır.

COVID-19 HASTALARINDA VTE VE AKSİÇİN GİRİŞİMSEİ TEDAVİLER

Bu tedavilerin kararı alınırken kişisel koruyucu ekipmanlar, yatan hasta ve yoğun bakım yatakları gibi hastane kaynakları, hasta ve sağlık çalışanlarının minimum maruziyetinin sağlanması gibi faktörler de dikkate alınmalıdır. VTE'de intravasküler kateter kullanılarak trombolitik tedavi çok kritik durumlara sınırlandırılmalıdır. Ayrıca, inferior vena kava filtreleri de gelişigüzel kullanılmamalı, özellikle optimal antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan pulmoner embolide, antikoagülan tedavi altında majör kanama gelişenlerde ya da ağır trombositopeni gibi mutlak kontrendikasyonlarda düşünülmemelidir. Acil olmayan kardiyak girişimler de ertelenmelidir.³

COVID-19'lu KRİTİK HASTALAR VE ANTİTROMBOTİK İLAÇLARIN YÖNETİMİ

Kritik hastalarda hemostatik bozukluklar, immobilité, sistemik inflamatuvar durum, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter kullanımı nedeniyle VTE riski de yüksektir. Pıhtılaşma faktör düzeyleri ve farmakokinetik değişiklikler nedeniyle genellikle antikoagülan tedavilere doz ayarı yapmak gerekir. Antikoagülan tedavi gerektiğinde çoğu vakada parenteral antikoagülan olarak DMAH önerilir. Standart heparin ise planlı girişimlerde ya da giderek bozulan böbrek fonksiyonunda tercih edilebilir ve heparin dozu ayarlanırken koagülopati ve akut faz proteinleri (özellikle yüksek düzeyde fibrinojen) ile etkileşimi dikkate alınarak, aPTZ yerine anti-FXa düzeyleri dikkate alınmalıdır.²⁻⁶

COVID-19, YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTIlaşMA VE ANTİTROMBOTİK TEDAVİ

COVID-19 enfeksiyonunda, sepsis ilişkili-YDP tablosundan farklı bir koagülopati oluştuğu düşünülmektedir, kla-

sik YDP gelişimi nadirdir ve hastalığın genellikle ileri dönemdeki kritik hastalarda (ARDS, sekonder enfeksiyon, uzamış mekanik ventilasyon ve/veya çoklu organ yetersizliği gibi) görülür. Protrombin zamanı, aPTZ, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısı genellikle klasik YDP tablosunda beklendiği kadar etkilenmemektedir, ancak D-dimer düzeyleri özellikle hastane yatışı gereken vakalarda belirgin olarak yüksek saptanmaktadır. Koagülopatinin düzeyini ve hastalık ağırlığını takip etmek için düzenli trombosit sayımı, PZ ve fibrinojen monitörizasyonu yapılmalıdır. Bu testlere D-dimer düzey takibi de eklenmeli, ancak YDP için yorum yapılırken VTE ilişkili D-dimer yüksekliği de dikkate alınmalıdır.^{2-6,8,28,35}

CoVid-19-ilişkili ydp yönetimi

Klasik YDP yönetimindeki ilk aşama altta yatan etiyolojiyi belirleme ve tedavi etmek iken, COVID-19 pnömönisi ve belirgin hipoksemisi olan hastada, COVID-19'a spesifik bir tedavi olmadığından YDP yönetimi zordur. DMAH profilaksisi trombin oluşumunu azaltabilir, VTE oluşumunu önleyebilir, ilave olarak YDP seyrini de modifiye edebilir, preliminara çalışmalardan da bu konuda olumlu sonuçlar alınmıştır. COVID-19 ilişkili YDP'de klinik olarak belirgin kanama olduğunda ya da invaziv işlem gerektiğinde kan ürünleri desteği septik koagülopatilerde olduğu gibi verilebilir. YDP'li hastada kanama durumunda antifibrinolitik ilaçların kullanımı önerilmemektedir.³

Ulusal Rehberimizin yaygın damar içi pıhtılaşma yönetimi ile ilgili önerileri aşağıdadır:³⁵

Yaygın damar içi pıhtılaşma sağ kalan hastalarda oldukça nadir iken (%0,4), hayatını kaybetmiş hastalarda %21 sıklığında bildirilmiştir. Serum fibrinojen düzeyinde azalma sıklıkla 7. günden itibaren gözlenmektedir.

Öneri: YDP gelişmiş hastalarda kan ürünü verilmesi endikasyonu, majör kanama gelişmesidir. Pıhtılaşma faktörü replasmanı gerekli olmadıkça yapılmamalıdır.

1. **Trombosit transfüzyonu:** Trombositopeni <50.000/mm³ olması hâlinde 1 aferez ünitesi veya 4'lü 1-2 havuz ünitesi kullanılır.
2. **Taze donmuş plazma:** Kanama ve PZ (>3 sn) ve/veya aPTZ uzaması (>5 sn) durumunda taze donmuş plazma, 10-15 ml/kg, yaklaşık 4 ünite 6-8 saatte bir şekilde verilir.
3. **Hipofibrinojenemi (<150 mg/dl):** 4 ünite taze donmuş plazma veya 1 Ü/10 kg kriyopresipitat veya 3-4 g fibrinojen verilebilir.

PULMONER İNTRAVASKÜLER KOAGÜLYASYON (PİK)

İlk kez McGonagle ve ark. bu tanımı kullanmıştır.³⁹ COVID-19 enfeksiyonunun tip II pnömosit hasarı ile başlayıp, takiben viral pnömoni ve ARDS gelişimine neden olduğu, bu klinik tabloların da Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ve YDP'yi tetiklediği düşünülmektedir. Az sayıda hastada yapılan otopsi ya da biyopsi sonuçları erken dönemde akciğere lokalize, pulmoner intravasküler koagülasyon tablosunun geliştiğini desteklemektedir.⁴⁰⁻⁴² Pulmoner kanama odakları, akciğer dokusu ödemi, yaygın alveolar hasar ve kapillerlerde yaygın mikrovasküler fibrin depozitleri, akciğer parenkiminde CD61 ve von Willebrand faktör ile boyanan yaygın megakaryosit infiltrasyonu organa lokalize koagülasyon, PİK düşündürülen bulgulardır.⁴⁰ Biyopsi ile akciğer adenokarsinomu tanısı alan ve biyopsi sonrası ateş ve öksürük şikâyetleri ile COVID-19 enfeksiyonu tanısı da konulan iki hastanın patoloji örneklerinde ödem, proteinden zengin eksüda, fokal reaktif pnömosit hiperplazisi, yama tarzında inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve multinükleer dev hücreler saptanmıştır. Bu araştırmadaki bulgular semptomlar başlamadan dahi akciğerde gelişen erken patolojik bulgulara ışık tutmaktadır.⁴¹ Ackermann ve ark.nın yaptığı 7 vakanın otopsi çalışmasında da pulmoner damarlarda mikroanjyopati ile birlikte yaygın tromboz görülmüştür, influenza tanılı hastaların otopsi bulguları ile karşılaştırıldığında alveolar kapiller mikrotrombüslerin 9 kat, yeni damar oluşumlarının 2.7 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.⁴²

Tüm bu kanıtlara göre COVID-19 ilişkili koagülopati, düşük dereceli YDP ve lokalize pulmoner trombotik mikroanjyopatinin bir kombinasyonudur ve ağır COVID-19'lu vakaların çoğunda, organ disfonksiyonları üzerine koagülopatinin etkisi olabilir.⁴

YENİ TEDAVİ ÖNERİLERİ YADA HİPOTEZLERİ

ARDS tablosunda, mekanik ventilatördeki üç kritik hastada intravenöz trombolitik tedavi kullanımı ile geçici yanıt alınmıştır.⁴³ COVID-19 hastaları için nebulize tPA, plazma değişimi, heparin ve nafamostat kombinasyonu, kontakt sistemin inhibisyonu, spesifik olarak şekillenmiş heparan sülfat oligosakkaridleri, olası tedavi hipotezleri olarak bildirilmiştir.^{4,44-47}

Sonuç olarak; COVID-19 enfeksiyonunda, özellikle ağır vakalarda hiperkoagülabileiteye neden olabilen ciddi inflamasyon, endotel hasarı, hipoksi, immobilité ve diğer faktörlere bağlı olarak tromboz riski artmaktadır. Hastalığın erken döneminde tromboz riskinin belirlenmesi, uygun tromboz profilaksisinin ya da antikoagülan tedavinin verilmesi hasta yönetiminde önemli bir role sahiptir. İlk COVID-19 vakasının tanımlandığı günden bugüne geçen yaklaşık altı aylık sürede, trombotik komplikasyonları da içeren mevcut kanıtlar hâlen oldukça sınırlı sayıdadır. Ancak, hemostaz sistemindeki değişiklikler ve tromboz gelişimi ve yönetimi ile ilgili bilgiler hızla artmaktadır. Daha spesifik ve yüksek kaliteli randomize kontrollü, çok merkezde başlatılan yeni çalışmaların sonuçları birçok bilginin anlaşılmasına ışık tutabilecektir.

KAYNAK AR

- 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.
- Ünüvar A. COVID-19 ve koagülopati. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*. 2020;3 (Ek Sayı 1):S53-S62.
- Bikdeli B, madhavan mV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- levi m, Thachil J, Iba T, levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *lancet Hematol*. 2020 may 11. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- Connors Jm, levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14849.
- Thachil J, Cushman m, Srivastava A. A proposal for Staging COVID-19 Coagulopathy. *Res pract Thromb Haemost*. 2020 may 11; doi: 10.1002/rth2.12372.
- zhang H, penninger Jm, li Y, zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care med*. 2020;46(4):586-90.
- Iba T, levy JH, Connors Jm, Warkentin TE, Thachil J, levi m. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020; 24: 360. published online 2020 Jun 18. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0.
- zhang I, Yan X, Fan Q, liu H, liu X, liu z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 19. doi: 10.1111/jth.14859.
- Ranucci m, Ballotta A, Di Dedda u, Bayshnikova E, Dei poli m, Resta m, et al. The pro-coagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14854.
- 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.
- Thachil J, Tang N, gando S, Falanga A, levi m, Clark C, et al. laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14866.
- Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 28. doi: 10.1111/jth.14879.
- Thachil J, Tang N, gando S, Falanga A, Cattaneo m, levi m, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-6.

15. 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.
16. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. pii: /j.cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
17. Spiezia I, Boscolo A, Poletto F, Cerruti I, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020 Apr 21. doi: 10.1055/s-0040-1710018.
18. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38.
19. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14867.
20. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 9. doi: 10.1111/jth.14830.
21. Klok FA, Kruijff M, van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DA, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
22. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MC, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May 5. doi: 10.1111/jth.14888.
23. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intens Care Med.* 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
24. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Dubourg T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: Awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020 Apr 24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
25. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020. Accessible at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
26. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19-interim-guidance>, accessed 27 May 2020). WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5.
27. Khan IH, Savarimuthu S, Tsun Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Surg.* 2020 May 14. Doi: 10.1016/j.jvs.2020.05.015.
28. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt B, Iba T, et al. The Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis, Haemostasis. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical guidance on the Diagnosis, prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May 27. doi: 10.1111/jth.14929.
29. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
30. Ilić 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 Apr 22. doi: 10.1111/jth.14869.
31. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, et al. Type and dose of heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14870.
32. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1020-2.
33. Belen-Apak FB, Sarialioğlu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *med Hypotheses.* 2020;142:109743.
34. T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı genel müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 14 Nisan 2020, Ankara.
35. T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı genel müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (Antisitokin-Antiinflamatuar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi). Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, 1 Haziran 2020, Ankara.
36. Kwong JC, Schwartz KI, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Kamauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed Influenza infection. *N Engl J Med.* 2018;378:345-53.
37. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain S, Biller J, et al. Coronavirus Disease 2019 and stroke: Clinical manifestations and pathophysiological insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 May 12. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
38. Iodigiani C, Iapichino G, Carezoni I, Ceconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14.
39. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mediated of pulmonary intravascular coagulopathy (pIC) in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020 (In press). ISSN 2665-9913.
40. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown QJ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The first autopsy series from New Orleans. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
41. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):700-4.
42. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 21. doi: 10.1056/NEJmoa2015432.
43. Barrett C, Moore HB, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Burke J, et al. Fibrinolytic therapy for refractory COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: Scientific rationale and review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 April 28. doi:10.1002/rth2.12357.
44. Whyte M, Morrow GB, Mitchell JJ, Chowdhury P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14872.
45. Asakura H, Ogawa H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 April 17. doi:10.1111/jth.14858.
46. Shatzel JJ, Deloughery EP, Lorentz CU, Tucker EI, Aslan JE, Hinds MT, et al. The contact activation system as a potential therapeutic target in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 April 18. doi:10.1002/rth2.12349.
47. Liu J, Li J, Arnold K, Pawlinski R, Key NS. Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 April 23. doi:10.1002/rth2.12353.

COVID-19 ve Kan Bankacılığı Uygulamaları

COVID-19 and Blood Banking Applications

- Oral NEVRUZ^a,
- Ramazan ÖCAL^b

^aYüksek İhtisas Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Liv Hospital Ankara,
Hematoloji Kliniği,
Ankara, TÜRKİYE
^bLiv Hospital Ankara,
Hematoloji Kliniği,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Oral NEVRUZ
Yüksek İhtisas Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Liv Hospital Ankara,
Hematoloji Kliniği,
Ankara, TÜRKİYE
onevruz@hotmail.com

ÖZET Yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinden başlayarak tüm dünyaya yayılmış ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel salgın olarak kabul edilmiştir. Virüs insandan insana, havada veya yüzeylerde bulunan virüs içeren damlacıkların nefes yoluyla vücuda girmesiyle bulaşmaktadır. Dünya üzerindeki tüm ülkeler ve milyonlarca insanın etkilenmesi ile ekonomik ve sosyal büyük sıkıntılar yaşanmaktadır. Sağlık sistemleri pek çok ülkede neredeyse işlevlerini kaybedecek kadar zorlanmıştır, kan bankaları ve kan merkezleri bu sistemin önemli bir parçası ve destekleyicisidir. Geçmiş tecrübeler ışığında merkezler, kan hizmetlerinin güvenli şekilde devamını sağlamak ve destek tedavisinin bir parçası olarak kabul edilen konvelasan immün plazmayı hazırlanmak, kullanıma sunmak için gerekli hazırlıkları ulusal ve uluslararası rehberlerin önerilerine göre yapmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; kan bankaları

ABSTRACT Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19), originating from Hubei province of China in December 2019, spread all over the world and was accepted as a global epidemic by the World Health Organization on March 11st, 2020. The virus is transmitted from person to person by inhaling virus-containing droplets found in the air or on the surfaces through the breath. Economic and social burdens effect almost all countries and millions of people around the world. The sustainability of health systems has been questioned in this process. Blood banks and blood centers are an important part and supporter of this system. In the light of past experiences, blood banks should make the necessary preparations in order to ensure the safety sustainability of blood services and to prepare and put into use of convalescent immune plasma, which is accepted as part of supportive treatment, according to the recommendations of national and international guidelines

Keywords: COVID-19; blood banks

Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaleti Wuhan Şehrinde etiyojisi bilinmeyen 27 pnömoni vakası saptandı. Bu hastaların kuru öksürük, ateş ve nefes darlığı gibi başlangıç şikâyetlerine radyolojik görüntülemelerinde iki taraflı akciğer infiltrasyonları eşlik etmekteydi. Etken 7 Ocak 2020'de boğaz sürüntü örneklerinden tanımlanmış ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ve takiben de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak isimlendirilmiştir.

Virüs temel olarak solunum yolu ile bulaşmaktadır. Transfüzyonlarla bulaşı ise teoriktir. Pandemi, kan ve kan bileşenlerinin teminini azaltma ve kan bankacılığı aktivite üzerine olumsuz etki potansiyeline sahiptir. Bu nedenle kan hizmetlerinden sorumlu olanlar, sürecin yönetimi için değerlendirme, planlama ve çözümleme konusunda gerekli hazırlıkları yapmalıdırlar.¹

Doğal olarak ya da savaşlar ve terör saldırıları gibi insan eli ile gerçekleşen afet durumlarında kan bağışlarının ve kan bankacılığı faaliyetlerinin devamı için gerekli planlamaların hazırlanmış olması büyük öneme sahiptir. Bu planlarda amaç, toplum üzerinde beklenmedik bir baskı oluştuğunda kan temin güvenliğinin devam ettirilmesi olmalıdır.

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Nevruz O, Öcal R. COVID-19 ve kan bankacılığı uygulamaları. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.96-102.

Hızlı bir talep artışı ya da teminde önemli bir azalma zaten hassas bir dengede bulunan sistemi işlemez hale getirebilir. COVID-19'da olduğu gibi yeni bir bulaşıcı ajanın ortaya çıktığı durumlarda, yeni ajanın kan transfüzyonları yolu ile bulaşma olasılığı nedeniyle, vericilerin taramadan geçirilme süreçlerinin de yeterli olması sağlanmalıdır.

COVID-19 virüsünün kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu ile bulaş riski teorikte mümkün olarak görünse de bugüne kadar henüz bulaşma vakası görülmemiştir. Ancak diğer korona virüs salgınlarından elde edilmiş deneyim, kan bağışlarında ciddi azalma ile kan ve kan ürünlerinin temininde önemli etkilerle karşılaşacağımızı göstermektedir.

Kasım 2002 ve Temmuz 2003 tarihleri arasında Hong Kong'da başlayan SARS salgını neredeyse küresel salgın durumuna gelmiş ve dünya çapında 8422 vaka ve 916 ölüm görülmüştür. Haftalar içinde SARS erkeni 2003 yılının başlarında Hong Kong'dan 37 ülkeye yayılmıştır.^{2,3} SARS epidemisi esnasında, başlangıçta hastanelerin hasta alımına kapatılması ve elektif cerrahi işlemlerin ertelenmesi nedeni ile klinik kullanım için kan ihtiyacında azalma görülmüştür. Ancak asıl yıkıcı etki ise bağış yolu ile toplanan kan miktarında belirgin azalma olmasıdır. Nisan 2003'de SARS salgını sırasında Pekin'de toplanan kan miktarı normal zamanların onda biri kadarına azalmıştır. Bu azalma öncelikle kamusal alanlarda bulunmaktan kaçınılması ve normal zamanlarda kan bağışlarının yoğun olduğu işyerlerinin ve üniversitelerin kapatılması sonucunda bağışçılara ulaşılamamasından kaynaklanmıştır. Yine verici adayları kan vermenin bağışıklık sistemlerini zayıflatacağı ve kendilerinin SARS enfeksiyonuna yakalanacağı korkusu nedeni ile bağıştan kaçınmışlardır.

DSÖ önerisi, etkili ve veriye dayalı bir risk değerlendirmesi ile uygun eylem planı hazırlanmasıdır. Bu değerlendirmede;

- a) COVID-19'un ülkede yayılma seviyesi;
- b) Toplumun dolaşım serbestliği düzeyi (kısıtlı ya da yaygın ve sürekli);
- c) Bölgesel epidemiyolojik veriler;
- d) Genel hastalık yükü bağlamında transfüzyon ile bulaş riski;
- e) Sağlık sisteminin kalitesi;
- f) Halk sağlığı düzenlemeleri; kan sağlama yeterliliği;
- g) Operasyonel etkiler ve
- h) Ülkedeki genel durumla ilişkili olarak hastalık morbiditesini azaltmaya yönelik kan güvenliği uygulamalarının maliyet etkinliği dikkate alınmalıdır.

Kan merkezleri, kan miktar yeterliliğinin en çok etkileneceği durumlarda hızlı yanıt vermeye hazırlıklı olmalıdırlar. Koordineli çalışarak, halkın kan güvenliği ve teminine olan güvenini sağlamak için bölgesel tedbirler yerine ulusal bir yaklaşım benimsenmelidir. Kan merkezleri, ulusal acil müdahale ekibine dâhil edilmelidir. Bölgeler arasında iletişim ağları ile kan merkezleri işbirliği yaparak, kan ve kan bileşenlerinin bulunabilirliğine yardımcı olmalıdırlar.

■ KAN VE KAN BİLEŞENLERİNİN TRANSFÜZYONU YOLUYLA BULAŞMA RİSKİNİN AZALTILMASI

Respiratuvar virüslerin kan veya kan bileşenleri yoluyla bulaş şu ana kadar hiç bildirilmemiştir; bu nedenle asemptomatik bireylerden toplanan kan ve bileşenlerinin transfüzyonu yoluyla potansiyel bulaşma riski sadece teoriktir. Bu nedenle risk azaltmak için alınacak önlemler arasında, donörlerin eğitimi, riskli olan donörlerin ertelenmesi, kan bileşenlerinin karantinada tutulması, donörde bağış sonrası hastalık bildirilmesi durumunda ürünlerin geri çekilmesi, laboratuvar testleri ile bağışların taranması ve patojen azaltılması yer almaktadır.⁴

Kan bağışçıları, bağış öncesinde COVID-19 hastasıyla temas gibi risk faktörleri ve hastalık belirtileri (ateş ve boğaz ağrısı, öksürük, solunum sıkıntısı gibi solunum yolu enfeksiyonları belirti ve bulguları) açısından sorgulanmalıdır. Ateş, boğaz ağrısı, öksürük ve solunum sıkıntısı gibi solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları olan hastalardan bağış kabul edilmemelidir. Donörün, COVID-19 ile uyumlu bağış sonrası gelişen hastalıkları ve kanıtlanmış olgu ile temasını bildirmek için bir sistem oluşturulmalıdır. Hastalığın başlangıcının veya temasın 14-28 günleri arasında toplanan kan ve kan ürünleri bilinmelidir. Her ne kadar transfüzyon bulaşma riski teorik olsa da, kan veya bileşenleri nakledilmişse, klinisyen donörde doğrulanmış enfeksiyon olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

COVID-19'dan tamamen iyileşmiş olan kişiler, kanıtlanmış bir COVID-19 vakası ile doğrudan temas edenler ve toplumda yayılımın devam ettiği bölgelere seyahat eden kişiler en az 28 gün boyunca kan bağışından kaçınmalıdır.

Yaygın ve sürekli bulaşın devam ettiği durumlarda, kan bileşenlerinin karantinada tutulması ve uygun süre sonrasında ve donörde hastalık olmaması durumunda dağıtımına sunulması da bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Ancak bu yöntemin uygulanması oldukça zordur, iş akış süreçlerini bozar ve hata yapılma riskini artırır. Karantina süresi nedeni ile kanın kullanıma verilme süresi uzar. Özellikle trombositlerin kısa raf ömürleri sorunlara yol açacaktır.

Kan transfüzyonu ile bulaş gösterilmiş olmaması ya da asemptomatik kişilerden toplanan kanda COVID-19 virüsü enfektivitesinin gösterilmemiş olması nedeni ile kan bileşenlerinin kullanıma sunulmadan önce test edilme gerekliliği için henüz yeterli veri ve gereklilik yoktur.

Patojen azaltma teknolojilerinin kullanılmasının plazma ve trombositlerde SARS-CoV ve MERS-CoV'ye karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu teknolojinin kullanımı lojistik ve ekonomik yatırımlar gerektirir. COVID-19 için bu teknolojilerin kullanılması henüz maliyet etkin olmayacaktır ve önerilmemektedir.

Plazma türevlerinin üretimi için yapılan işlemler ile virüsler uzaklaştırılmakta ve inaktive edilebilmektedir. Bir zarflı virüs olması nedeni ile COVID-19 virüsü, fraksiyone edilmiş plazmadan terapötik ajanların hazırlanmasında yer alan adımların çoğuna duyarlıdır; bu nedenle plazma ve türevi ürünler ile bulaşma için bir risk yoktur.

Kan ve bileşenleri yoluyla, teorikte mevcut olan, olası bulaşma vakalarını tespit edebilmek için bir hemovijilans sistemi oluşturulmalıdır. Hemovijilans, kan ve bileşenlerden kaynaklanan riski ve kan hizmetleri tarafından alınan önlemlerin genel etkinliğini anlamaya yardımcı olmak için çok değerlidir.⁵

Kan miktarının yeterliliği ve kaynaklar üzerindeki etkileri nedeni ile alınmakta olan önlemlerinin nasıl uygulanacağına ilişkin kararlar çok dikkatli değerlendirilmelidir. Salgının herhangi bir aşamasında uygulamakta olan tedbirler, bir başka aşamada uygulanamaz ya da sürdürülemez olabilir. Örneğin, bölgesel olarak vaka bulunmayan ülke ya da bölgede, sadece yakın zamanda hastalığın yoğun olduğu bölgelerden gelen bağışçıları kullanmamak önlem olarak yeterli olabilir. Kabul edilmeyen bağışçıların sayısı düşükse, sunum çok etkilenmeyeceği için sistem kolaylıkla yönetilebilecektir. Ancak, etkilenen ülkelerin ve bölgelerin sayısı arttıkça ve yerel vakalar atmaya başladığında, risk genelleşecektir ve risk taşımakta olan donörleri belirlemek ve bu durumda, bağışçı seçimi ve kan miktarının yeterliliğinin devamını sağlamak daha güç olacaktır.

KAN MERKEZİ PERSONELİ VE DONÖRÜN COVID-19 VİRÜSÜ TEMAS RİSKİNİN AZALTI LMASI

COVID-19'un bağışçıdan solunum yolu ile bulaşma olasılığı, parenteral yolla bulaşma olasılığından çok daha fazladır. Asemptomatik, pre-septomatik veya çok hafif semptomları olan enfekte bir donör, diğer donörleri ve per-

soneli enfekte edebilir. Bu riski azaltmak için uygulanacak tedbirler kanıta dayalı olmalı ve ülkede uygulanan halk sağlığı önlemleri ile uyumlu olmalıdır. Kan toplama merkezleri ve üretim tesisleri, tıbbi bakım uygulanan tesisler değildir ve bu nedenle bu merkezlerde, klinikler ve hastaneler için uygulanan tedbirler yerine kamuya uygun halk sağlığı önlemleri uygulanmalıdır.

Donörler ve donör adayları, kendilerini iyi hissetmiyorlarsa, bağışı erteleme, eğer erteleme yapılmıyorsa bağıştan sonraki 28 gün içinde COVID-19 ile ilgili herhangi bir hastalık gelişmesi durumunda derhal kan merkezine bildirimde bulunmalarının önemi konusunda bilgilendirilmelidir. Eğer bağışçı ya da merkez personeline COVID-19 varlığı tespit edilirse, bu kişilerle temasta bulunanların yönetimi ulusal rehberlerin önerilerine göre yapılmalıdır.^{6,7}

Kan merkezine başvuruları sırasında bağışçılar arasındaki bulaşma riskini en aza indirmek için, merkezde iş akışı devam ettirilirken, fiziksel mesafe de dahil olmak üzere, bağış prosedürleri yeniden düzenlenmelidir. Eğer kan merkezi hastane binası içerisinde yerleşik değilse, sağlık kuruluşları için alınması gerekli önlemlerin merkezlerde uygulanması zorunlu değildir.⁴

Standart laboratuvar biyo-güvenliği için ulusal ve uluslararası yönergelere mutlak koşulda uyulmalıdır. Kan merkezi laboratuvarları transfüzyon öncesi test yapmakta ise, COVID-19 şüphesi ya da tanısı olan hastalardan alınan numuneler için DSÖ tarafından önerilen güvenlik kılavuzuna uyulmalıdır.⁸

Kan merkezinde personeli korumak amacı ile;

- Çalışan sayısı mümkün olan en düşük sayıya azaltılmalıdır.
- Sağlık çalışanlarına COVID-19 belirtileri ve korunma yöntemleri hakkında periyodik eğitimler verilmeli ve verilen eğitimler kayıt altına alınmalıdır.
- Eğitimler, Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan ve yayımlanan rehber ve diğer materyaller ile uyumlu olmalıdır.
- Solunum sistemi belirti ve bulgusu olan personel tıbbi maske takılarak COVID-19 açısından değerlendirilmek üzere COVID-19 rehberinde belirtildiği şekilde bir pandemi hastanesine gönderilmelidir.
- Kan merkezlerinde çalışan personelde COVID-19 pozitifliği saptanması durumunda, diğer personelin yönetimi "Teması Olan Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi" algoritmasına göre ilgili bölüm tarafından planlanır. Hasta personel ile yakın temaslılar saptanıp İl Sağlık Müdürlüğüne takip edilir. Merkez, hastalara hizmet vermeye devam eder.

f. Sağlık çalışanı ve donörler arasında en az 1 metre mesafe bulunması sağlanmalı, 1 metreden yakın mesafede yaklaşmak gerekirse tıbbi maske dışında sağlık çalışanı kişisel koruyucu ekipman (önlük, eldiven ve gözlük/yüz koruyucu) kullanılmalıdır. Kişisel koruyucu ekipmanlar giyilirken ve çıkartılırken kurallara uygun bir şekilde sırayla giymeye (önlük, maske, gözlük, yüz koruyucusu ve eldiven) ve çıkarmaya (eldiven, gözlük, yüz koruyucu, önlük, maske) dikkat edilmelidir. Özellikle maskenin odadan çıkınca, en son çıkartılması ve sonrasında el hijyeni uygulanması ihmal edilmemelidir.

g. Eldivenin doğru kullanımı çok önemlidir. Değiştirilmeyen eldivenler kontaminasyona yol açacağından hasta çevresine dokunmamaya ve el hijyenine özen gösterilmelidir. Eldiven giymeden önce ve çıkardıktan sonra el hijyeni sağlanmalıdır. El hijyeni en az 20 saniye süreyle su ve sabunla el yıkama ya da alkol içeren el anti-septiği ile el ovalama ile sağlanabilir.

h. Kullanılan eldiven, önlük, tıbbi maske ve tek kullanımlık yüz koruyucu tıbbi atık kutusuna atılmalıdır. Tek kullanımlık olmayan malzeme (gözlük ve yüz koruyucu) %70'lik alkol ile dezenfekte edilerek tekrar kullanılabilir. Çok kullanımlık tekstil önlükler yıkanıp tekrar kullanılabilir.

i. Kan merkezine gelen tüm donörler bekleme alanında her yöne aralarında en az 1 metre olacak şekilde yerleştirilmelidir.

Enfeksiyon yaygınlaştıkça hastalık nedeni ile kan merkezi personel sayısında azalma olabilir; kan merkezleri temel faaliyetleri üzerindeki etkileri hafifletmek için gerekli önlemleri almalıdır.⁹

Kan merkezinde kullanım alanlarının temizlik ve dezenfeksiyonu için öneriler şu şekildedir;

a. Her donörden sonra işlem yapılan alanda temizlik ve dezenfeksiyon yapılmalıdır.

b. Temizlik özellikle elle sık temas edilen yüzeylere yoğunlaşmalıdır. Su ve deterjanla temizlik sonrası hastane dezenfeksiyonunda tercih edilen bir dezenfektan kullanılarak yüzey dezenfeksiyonu sağlanabilir. 1/100 sulandırılmış çamaşır suyu (Sodyum hipoklorit Cas No: 7681-52-9) ya da klor tablet (ürün önerisine göre) kullanılabilir. Klor bileşikleri yüzeylerde korozyon oluşturabilir. Dayanıklı yüzeyler için kullanılması önerilen bir dezenfektandır. Hasta çıkartıları ile kirlenmiş yüzeylerde 1/10 sulandırılmış çamaşır suyu (Sodyum hipoklorit Cas No: 7681-52-9) ya da klor tablet (ürün önerisine göre) kullanılır. Bu amaçla %70'lik alkol kullanılabilir. Dezenfektanın temizlenen yüzeyde en az 1 dakika kalması sağlanır.

KANBAĞIŞÇI SAYILARINDA AZALMANIN ETKİLERİNİN AZALTILMASI

COVID-19 salgını ile kan merkezlerinin en önemli sorunlarından birisi donör sayılarındaki azalmadır. Kan merkezleri bu riskleri göz önünde bulundurarak hazırlıklı olmalıdır. Kan bağıışı sayıları, donör katılımındaki herhangi bir azalmanın öngörülmesi veya kan ve bileşenlerin dağıtımında hızlı önlemler alınması için yakından izlenmelidir. Bu, trombosit transfüzyonuna bağlı hastalarda, özellikle kısa raf ömrü nedeni ile sürekli yeni kaynağa ihtiyaç duyulması nedeniyle önemlidir.

Pandemi etkisinin belirgin olarak izlendiği İtalya'nın Lombardia bölgesinde salgın başlangıcında kan ve ürünlerinin toplanmasında haftalık düşüş %20 (24 Şubat-15 Mart), takip eden haftalarda özellikle basın yayın ve sosyal medya çağrıları sonrasında %14 (16 Mart-22 Mart) olmuştur. Ancak 23 Mart'tan sonra kan ürünü temininde %40 kadar ciddi bir azalma olmuştur. Kan ve ürünlerinin kullanım talebinde ise 22 Şubat'tan itibaren bir azalma (ortalama %25) fakat zaman içerisinde artış eğilimi başlamıştır. Benzer etkiler diğer ülkelerde de bildirilmiştir.¹⁰

Genellikle farkındalığın düşük olması, yanlış bilgilendirme ya da kan bağıışı sırasında enfekte olma korkusundan kaynaklanan donör anksiyetesini azaltmak için etkin iletişim stratejileri kullanılmalıdır. Çin ZHEJIANG eyaleti kan merkezlerinin verilerinin analizi ile yapılan incelemede; COVID-19'un genel popülasyonda nasıl bulaştığı konusunda ciddi bir bilgi eksikliği olduğu için telefonlarına gönderilen kısa mesajla kan merkezlerine davet edilen bağıışçıların yaklaşık %80'inin bağıış işlemleri sırasında COVID-19 ile enfekte olacaklarından korktuğu ve bu nedenle bağıışa isteksiz oldukları tespit edilmiştir. Ulusal kan tedarikinin yeterli düzeyde sürdürülmesi, kan bağıışçılarına duyulan ihtiyaç ve bağıış sürecinin güvenliği konusunda etkin kamuoyu bilinçlendirme kampanyaları uygulanmalıdır.¹¹

Kısıtlama uygulamaları, donörlerin bağıış merkezlerine ulaşımını engelleyebildiği gibi, gezici birimlerin enfeksiyon yoğunluğu nedeni ile kısıtlama bulunan bölgelere erişimini engelleyebilir. Bu sorunların üstesinden gelmek için, eğer mümkünse kan toplama bölgelerinin yerleri değiştirilebilir, donör taşımacılığı yapılabilir ve bağıış randevuları için çalışma saatleri ayarlanabilir.

Sağlıklı bağıışçılardan tekrarlı alımlar yapılacak şekilde organizasyon yapılabilir. Donör yönetimi ve bulaşıcı hastalık testleri için yapılan rutin uygulamalar değiştirilmemelidir. Ancak, aşırı kan kıtlığı olması halinde, daha sık bağıışları tolere edebilecek düzeyde yüksek hemoglobin dü-

zeylerine sahip donörler için tam kan bağıışı aralıkları azaltılabilir.

Sistem enfekte olmuş donörlerin iyileştikten sonra sisteme tekrar girmelerine izin vermemelidir. Bu donörler iyileştikten 28 gün sonra tekrar bağıış yapabilirler. Bu donörler COVID-19 hastalarının tedavisi için kullanılan immün konvalesan plazma bağıışı için de değerlendirilmelidir.

KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TALEPLERİNİN YÖNETİMİ

Kan merkezleri, toplama faaliyetlerinin devamının belirsizliği nedeni ile stoklarını sürekli olarak denetim altında tutmalıdır. Salgının yayılımı esnasında sağlık sisteminin önceliğinin COVID-19 hastalarının tedavisi olması ve elektif cerrahi işlemlerin ertelenmesi nedeni ile kan ve ürünlerine talepte azalma olabilir. Fakat kan transfüzyon ihtiyacı travma, postpartum hemoraji, kan diskraziler, acil cerrahi girişimler gibi nedenler ile devam edecektir. Ciddi sepsis ya da ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) desteği gereken COVID-19 hastaları için de stokların yeterli olması gerekmektedir.

İyi bir hasta - kan yönetimi, stokların korunmasına yardımcı olacaktır. Kan merkezleri, kan ve ürünlerinin uygun olarak kullanımını sağlamak için transfüzyon sorumluları ile sürekli iletişim halinde olmalıdır.

KONVLESAN PLAZMA TOPLANMASI VE KULLANIMI

COVID-19 enfeksiyonunun patogenezi halen net olarak tüm yönleri ile açıklanamamıştır ve etkene yönelik olarak etkinliği kanıtlanmış bir tedavi ortaya konamamıştır. Güncel tedavi uygulamaları ise sıklıkla destek tedaviler ve ikincil enfeksiyonlar ile komplikasyonları önlemeye yöneliktir. İyileşen kişilerden elde edilen plazma, serum veya immünglobulin konsantrelerinin uygulanmasının, COVID-19 enfeksiyonunun önlenmesinde veya tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. İmmün plazma kullanımı, 2009-2010 H1N1 influenza virüsü salgını, 2003 SARS-CoV-1 salgını ve 2012 MERS-CoV salgınında başarı ile uygulanmıştır. İmmün plazmaların aktif virüs enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan hastalara terapötik amaçla verilmesi “pasif bağıışıklık transferi” olarak tanımlanabilir. Pasif bağıışıklık antikorları, enfeksiyonun organların hasarını azaltabilir ve etkili patojenleri doğrudan nötralize edebilir.¹³⁻¹⁵

Bu kapsamda tarihsel deneyim ile desteklenen pasif bağıışıklama kavramı tekrar gündeme gelmiştir. SARS koronavirüs enfeksiyonundan elde edilmiş olan tecrübeler ile

ampirik konvalesan plazma kullanımı COVID-19 tedavisinde potansiyel olarak etkili kabul edilmektedir. Kan merkezlerinin bu özellikli kan ürününü güvenli ve kaliteli bir şekilde toplama, işleme ve saklama konusunda yeterli kapasiteye sahip olup olmadığı düzenli olarak kontrol edilmelidir.

DSÖ “Kan Mevzuat Düzenleyicileri Sürveyans Ağı” Mevcut Durum Bildirgesi’nde, aşı ve etkin antiviral tedaviye ulaşamadığı için immün plazma, serum veya immünglobulin konsantrelerinin SARS-CoV-2 virüsü için de kullanılabilirliği önerilmiş ve otoritelerin immün plazma veya serumun toplanması için gerekli düzenlemeleri oluşturmaları gerekliliği vurgulanmıştır.¹⁶

COVID-19 İMMÜN PLAZMA BAĞIŞIÇI ADAYLARININ SEÇİMİ İÇİN GEREKEN ŞARTLAR

COVID-19 tedavisinde kullanılacak olan iyileştirici plazmanın alınacağı bağıışıcıların seçiminde öncelikle Standart bağıışıcı seçimi kriterleri Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi ile Avrupa İlaç ve Sağlık Hizmetleri Kalite Direktörlüğü (EDQM) talimatları dikkate alınmalıdır. COVID-19 İmmün Plazma bağıışıcıları, ulusal mevzuata uygun olarak, tam kan bağıışı için gereken koşulların yanı sıra aşağıda yer alan özel şartları da karşılıyor olmalıdır.^{17,18}

Kanıtlanmış COVID-19 virüs enfeksiyonuna yakalanmış ve sonrasında iyileşmiş bireylerin bağıışıcı olabilmeleri için gerekli şartlar;

- COVID-19 enfeksiyonu tanısının, laboratuvar test (nazofarenks sürüntü örneğinden çalışılmış PCR test pozitifliği ya da serolojik olarak SARS-CoV-2 antikorlarına ait test pozitifliği) sonuçlarına göre alınmış olması,
- Klinik olarak (öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik vb.) iyileşmenin üzerinden en az 14 gün geçmiş olması,
- Nazofarenks sürüntü örneklerinden çalışılmış en az 2 adet PCR test sonucu negatifliğinin (testlerden birisi son 48 saat içerisinde yapılmış olmalı) olması gerekmektedir. Klinik iyileşmenin üzerinden 28 gün geçti ise test negatifliği şartı aranmaz.

COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş kişilerin, immün plazma bağıışıcısı olmaları gönüllülük esasına dayanır. Gönüllü COVID-19 immün plazma bağıışıcısı olabilmek için “Tam Kan Bağıışı” için gereken şartların mevcut olması gerekliliği kapsamında; bilgilendirme ve onam formları yanı sıra diğer değerlendirme ve kayıtlar eksiksiz tamamlanmalı, mikrobiyolojik tarama testleri (serolojik olarak HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1-2 ve anti-sifiliz Ab testleri

ve yapılabilirse HBV-DNA, HCV-RNA, HIV 1,2-RNA Nükleik Asit Amplifikasyon Tarama (NAT) testlerinin yapılmalıdır.

İmmün plazma bağışçuları tercihen erkeklerden, gebe kalmamış (doğum/düşük/kürtaj) kadınlardan ve kan transfüzyonu yapılmamış kişilerden seçilmelidir. Doğum ya da düşük yapmış kadınların ve kan transfüzyonu yapılmış kişilerin bağışçı olabilmeleri için HLA antikorları açısından taranmaları ve negatif olduklarının gösterilmesi gerekmektedir.

İmmün plazma bağışı, ilk bağışın yapıldığı tarih başlangıç tarihi olarak kabul edilmek kaydıyla, en az 7-10 günde bir olmak üzere bir ay içerisinde en fazla 3 kez yapılabilir. Bir bağışçıdan bir ay içerisinde en fazla 1800 ml plazma toplanabilir.¹⁹

Teknik imkanlar olanak verdiği takdirde plazmalardan, anti-SARS-CoV-2 titreleri nötralizan antikor değeri 1:80 ve üzerinde olanların seçilmesi veya ELISA testi ile bu değere karşılık gelen eşik değer literatürde tanımlandıktan sonra, bu eşik değer üzerinde antikor değeri olanların seçilmesi gerekmektedir (test yapılabilir hale gelene kadar, bu ölçüm yapılmadan alınan plazmalardan antikor

titresi tayini için numune ayrılmalı ve dondurularak saklanmalıdır),

Transfüzyon güvenliğini mümkün olan en üst düzeye çıkarabilmek adına alınan plazmaların “Patojen İnaktivasyonu”na tabi tutulması önerilmektedir. Plazma bağışı için aferez yöntemi seçilmelidir. Bağışçılardan bu kapsamda antikoagülan solüsyon miktarı göz ardı edilerek 200 ila 600 ml plazma toplanabilir. 200 ml'nin üzerinde bileşen toplanması halinde bileşenler, 200 ml'lik bölünmüş bileşen olarak ayrı ayrı etiketlenmelidir. Takip edilebilirlik açısından alınan plazma bileşenleri, ISBT kodlama sistemi kullanılarak, Türk Kızılay'dan provizyon alınarak etiketlenmiş (COVID-19 İmmün Plazma) olmalı ve izlenebilirlik açısından ulusal mevzuata uygun olarak şahit numuneler saklanmalıdır.

COVID-19 immün plazma, toplama işlemini takiben toplanan plazma 6 saat içerisinde dondurulmadan kullanılacak ise İŞİNLANMALIDIR. Altı saat içerisinde kullanılmayacak olan bileşenler için “Kan Hizmet Birimleri İçin Ulusal Standartlar” rehberine uygun olarak aferez işleminin tamamlanmasından sonraki ilk 6 saat içinde dondurma işlemine başlanılmış olmalıdır.

KAYNAKLAR

- maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19) [https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19))
- Shan H, Zhang p. Viral attacks on the blood supply: the impact of severe acute respiratory syndrome in Beijing. *Transfusion*. 2004;44(4): 467-9.
- Kim KH, Tandı TE, Choi JW, moon Jm, Kim mS. middle East respiratory syndrome coronavirus (mERS-CoV) outbreak in South Korea, 2015: epidemiology, characteristics and public health implications. *J Hosp Infect*. 2017; 95(2):207-13.
- Kan merkezlerinde alınacak önlemler. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/diger_kamu_kuruluslar/COVID19-KanmerkezlerindeAlinacakOnlemler.pdf
- A guide to establishing a national haemovigilance system. World Health Organization. (2016). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250233/9789241549844-eng.pdf?sequence=1>
- <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/televi/COVID19TemasiOlanSaglikCalisanlarininDegerlendirilmesi.pdf>
- <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/toplumdasalginyonetimi.html>
- Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331138/WHO-WpE-GIH-2020.1-eng.pdf>
- Recommendations for Blood Establishments Regarding the Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak (v1.0) <https://eng.csbt.org.cn/portal/article/index/id/606/cid/7.html>
- pagano mB, Hess JR, Tsang HC, Staley E, Gernsheimer T, Sen N, et al. prepare to adapt blood supply and transfusion support during the first 2 weeks of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) pandemic affecting Washington State. *Transfusion*. doi:10.1111/trf.15789
- Wang Y, Han W, pan L, Wang C, Liu Y, Hu W, et al. Impact of COVID-19 on blood centres in Zhejiang province China. *Vox Sang*. 2020. doi: 10.1111/vox.12931. Epub ahead of print. pmlid: 32347566.
- https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37320,covid-19-immun-plazma-tedarik-ve-klirik-kullanim-rehberi-r1-v1.pdf.pdf?0&_tag1=F8E6A66A629175DA4A99810BDF399C485F1A9375
- mair-Jenkins J, Saavedra-Campos m, Baillie JK, Cleary p, Khaw Fm, Lim WS, et al. Convalescent plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90.
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>.
- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill patients With COVID-19 With Convalescent plasma. *JAMA*. published online march 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783.

16. WHO Blood Regulators Network position paper on Use of Convalescent plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus (2017). Available at https://www.who.int/blood-products/bm/2017_BRN_positionpaper_Convalescentplasma.pdf?ua=1
17. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi. Erişim 25 mart 2020. https://www.kanver.org/Upload/Dosya/ulusal_kan_rehberi.pdf.
18. Council of Europe, European Committee on Blood Transfusion (CD-p-TS). 19th Edition of the Guide to the preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>
19. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK. 8th Edit. Erişim 10 Nisan 2020. <https://www.transfusionguidelines.org/red-book/chapter-3-care-and-selection-of-whole-blood-and-component-donors-including-donors-of-pre-deposit-autologous-blood/3-6-frequency-of-donation>.

COVID-19 ve İlaç/Aşı Klinik Çalışmaları

Clinical Researches of Drug & Vaccines on COVID-19

Atilla USLU^a,
Selami Koçak TOPRAK^a,
Pervin TOPÇUOĞLU^a

^aAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Pervin TOPÇUOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE
topcuoglu.pervin@gmail.com

ÖZET Yeni tip koronavirüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalığı dünyada etkisini hız kesmeden sürdürmektedir. Daha önce eşi benzeri az görülmüş böyle bir salgını kontrol altına alabilmek için ilaç ve aşı çalışmaları çok hızlı bir şekilde başlamıştır. Daha önce MERS ve SARS salgınlarında olduğu gibi SARS-CoV-2 virüsüne karşı da etkili spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. Hızlı bir şekilde başlayan çalışmalar genellikle in-vitro ya da gözlemsel niteliktedir. Gözlemsel çalışmalar klinisyenlere ilk basamakta yön verse de mutlaka doğru tedavi kararını vermek için iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Son dönemde gündeme gelen hidroksiklorokin ve favipiravir gibi ilaçların virüse karşı etkili olduğunu gösteren güçlü bir veri bulunmamaktadır. Ebola virüs tedavisinde kullanılan remdesivir bir çok uzman tarafından en umut vadeden ilaç olarak görülmektedir. Uzun dönemde aşılar toplum bağışıklığının oluşturulması ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasında en önemli yöntem olacaktır. Aşı bulmak için yarış devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; tedavi; aşılar

ABSTRACT The novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) disease caused by the new type of coronavirus (SARS-CoV-2) continues its effect in the world without slowing down. In order to control such an epidemic, which has very rarely seen before, drug and vaccine studies have started very quickly. As in previous MERS and SARS outbreaks, there is no specific drug effective against the SARS-CoV-2 virus. Studies that start quickly are usually in-vitro or observational in nature. Although observational studies guide clinicians in the first step, well-designed randomized controlled studies are needed to make the right treatment decision. There is no strong data to show that drugs such as hydroxychloroquine and favipiravir are effective against the virus recently. Remdesivir, used in Ebola virus treatment, is seen by many experts as the most promising drug. In the long term, vaccines will be the most important method in establishing community immunity and controlling the infection. Race to find an effective vaccine continues.

Keywords: COVID-19; therapy; vaccines

Yeni insan koronavirüsü 2019 ya da diğer adıyla SARS-CoV-2 tüm dünyada temel olarak solunum sistemi semptomları ile karakterize multisistemik bir enfeksiyon hastalığıdır.¹ Bu virüse karşı etkili olan spesifik bir ilaç şu an bulunmamaktadır. Virüsün şubat ayında çinli bilim adamları tarafından izole edilmesi ve genetik yapısının açığa çıkarılmasıyla beraber virüsün tedavisi ile ilgili birçok ilaç ortaya atıldı.² Bu ilaçlardan bazıları standart tedavi olarak birçok ülke ve sağlık sistemi tarafından kullanılmaktadır. Her gün SARS-CoV-2 tedavisinde yeni birçok çalışma literatüre eklenmektedir. Okuduğunuz bu derlemenin yazıldığı tarih 20 Mayıs 2020 tarihinde tedavi ile kayıtlı olan 1093 klinik araştırma bulunmaktadır.³ Bu derlemede SARS-CoV-2 tedavisinde klinik araştırmaları devam eden bazı ilaçlar ve aşılarla ilgili mevcut kanıtları sizlere sunacağız.

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Uslu A, Toprak SK, Topcuoğlu P. COVID-19 ve ilaç/aşı klinik çalışmaları. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.103-7.

ANTİVİRAL İLAÇLAR

Lopinavir/ritonavir

HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörlerinden olan lopinavir/ritonavir (LR) kombinasyonunun in vitro olarak etkinliği SARS-CoV-2'ye karşı henüz gösterilememiştir fakat daha önce SARS ve MERS'e karşı etkisi gösterildiği için tedavide etkisi olabileceği düşünülmüştür.⁴ Çalışmalarda en sık kullanılan dozu günde 2 kez 400mg/100mg'dır. Yapılan ilk çalışmalarında tüm ilaçlarda olduğu gibi küçük hasta gruplarında retrospektif olarak gözlemleri paylaşılmıştır. Ama bu çalışmaların doğasından dolayı net yorum yapmak mümkün olmamıştır. Son dönemde yayınlanan 199 hastalık bir grupta yapılan randomize kontrollü çalışmasında viral temizlenme ya da mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.⁵ Semptom başlangıcı ile ilaç başlangıcı arasında geçen süre ortanca 13 gündür (11-16 gün arasında). Bu çalışmadaki başarısızlık büyük oranda ilacın geç başlanmasına bağlansa da alt grup analizinde daha erken başlanan hastalarda (ilk 12 gün) mortalite üzerine avantajı yine görülmemiştir. Yeni yayınlanan diğer bir randomize kontrollü çalışmada hafif/orta hastalığı olan 127 hastada L/R, Ribavirin ve interferon 1b 3'lü kombinasyonu ile tek başına L/R karşılaştırılmıştır.⁶ Çalışmada semptom başlangıcından tedavi başlangıcına kadar geçen ortanca süre 5 gündür. Kombinasyon tedavisi alan hastalarda virüsün nazofarengeal sürüntü örneğinden temizlenme süresi belirgin olarak kısa olarak tespit edildi (7 gün vs 12 gün, p=0.001). Aynı zamanda kombinasyon grubundaki hastalarda klinik iyileşme ve hastaneden taburcu olma süresi daha kısa olarak tespit edildi (9 gün vs 14.5 gün, p=0.016). Çalışma süresinde hiçbir hastada ölüm görülmemiş. L/R kombinasyonu ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir. İlerleyen dönemde tedavide yeri daha çok netleşecektir.

oseltamivir

Influenza tedavisinde kullanılan nörominidaz inhibitörüdür. SARS-CoV-2'ye karşı aktivitesi gösterilememiştir. Çinde yeni virüs salgını ortaya çıktığında grip sezonu olduğu için oseltamivir kullanımı da yaygın olmuştur. Oseltamivir eşlik eden influenza varlığında ya da şüphesinde tedaviye eklenebilir fakat SARS-CoV-2'yi direkt tedavi etmediği akılda tutulmalıdır.

Umifenovir

Arbidol ismiyle de bilinen umifenovir virüsün S-proteini ve ACE2 arasındaki ilişkiyi baskılayarak ederek hücre

içine girmesini engeller. Daha önce SARS'a karşı in vitro etkisi gösterildiği için yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tedavisinde de yeri olabileceği düşünülmüştür.⁷ Çinden rapor edilen 67 hastalık bir vaka serisinde arbidol alan kişilerde mortalite üzerine avantajı görülmüştür (0/36 [%0] vs 5/31 [%16]) fakat bu çalışmanın randomize kontrollü bir çalışma olmadığı unutulmamalıdır.⁸

favipiravir

Japonyada mevsimsel grip tedavisinde kullanılan bir RNA polimeraz inhibitörü olan favipiravirin Çin hükümeti tarafından yapılan açıklamalarda COVID-19 hastalarında işe yaradığı belirtilmiş ve ilacı kullanan kişilerde nazal sürüntü örneğinde virüsün 4 günde negatifleştiği, bu sürenin placebo grubunda 11 gün olduğu belirtilmiştir (verileri yok). Orta ve ciddi kliniği olan 240 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmada favipiravir (n:120) ve arbidol (n:120) karşılaştırılmıştır.⁹ Orta derecede kliniği olan hastalarda favipiravir alanlarda 7. Günde klinik iyileşme oranı arbidol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (%71.4 vs %55.9, p:0.019) fakat tüm kohort analiz edildiğinde anlamlı bir iyileşme süresinde kısalma tespit edilememiş (p:0.13). Favipiravir ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

remdesivir

2016 yılında Ebola virüs salgınında ilk kez gündeme gelmiş ve geliştirilmiş olan bir RNA polimeraz inhibitörüdür.¹⁰ RNA virüslerine karşı geniş bir etki spektrumu vardır. SARS-CoV-2 etkisi in vitro olarak gösterilmiştir.¹¹ Dünya sağlık örgütü ve birçok araştırmacı tarafından en umut vadeden ilaçlardan biri olarak görülmektedir. Ebola tedavisinde yapılmış olan çalışmalarında güvenli bir ilaç olduğu ve tolere edilebilir bir yan etki profili olduğu görülmüştür (225mg/gün doza kadar).¹² Covid tedavisinde de kullanılan dozu 1.gün 200mg/gün, daha sonraki günlerde 100mg/gün şeklindedir. 25 Ocak 2020 tarihinde üreticisi tarafından insani erişim programı açılmış ve Amerika Birleşik Devletlerinde hastaların tedavisinde ulaşılabilir bir ilaç olmuştur. Vaka serileri şeklinde olumlu ciddi kliniği olan hastalarda olumlu verileri daha önce yayınlamıştır.^{13,14} Wang ve ark. tarafından Wuhan şehrinde yapılmış olan ve ciddi kliniği olan 237 COVID-19 hastasının dahil edildiği remdesivir etkinliğini araştıran Randomize, kontrollü, çift kör çalışmada remdesivir grubunda klinik iyileşme süresi kısalmasına rağmen istatistiksel anlama ulaşamamıştır (21 gün vs 23 gün, HR:1.23).¹⁵ National Institute of Health (NIH) tarafından desteklenen 1063 hastanın katıldığı

randomize kontrollü çalışmanın (NCT04280705) ilk verileri NIH resmi sitesinde açıklanmıştır.¹⁶ Remdesivir grubundaki hastaların klinik iyileşme süreleri 11 gün iken placebo grubunda 15 gün olduğu görüldü (p:0.001). Ayrıca istatistiksel anlama ulaşmayan bir mortalite avantajı da remdesivir grubunda tespit edildi (%8 vs %11, p:0.059). Bu verilere dayanarak remdesivir tedavisi Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration -FDA) tarafından acil durumda, oksijen saturasyonu oda havasında %94 ve aşağısında olan, oksijen desteği ihtiyacı olan erişkinlerde ve çocuklarda onaylanmıştır.¹⁷ Remdesivir ile ilgili daha büyük randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir.

Hidroksiklorokin (HQ)/klorokin

Hidroksiklorokin/Klorokin sıtma ve romatolojik hastalıkların tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmakta olan ilaçlardır. Hücre üzerindeki reseptörlerde glikolizasyonu ve proteolizi inhibe ederek virüsün hücre içine girmesine engel olur. İn vitro çalışmalarda hidroksiklorokin virüsü inhibe etme potansiyeli klorokinden daha güçlü bulunmuştur.¹⁸ Fransadan rapor edilen kontrolsüz küçük bir çalışmada 6. günde HQ alanlarda nazofarenkste viral temizlenme plaseboya oranla daha yüksek bulunmuştur (%70 vs %12.5, p:0.001). Tedavide HQ ve azitromisin kombinasyonu alan 6 hastanın tümünde viral temizlenme olduğu görülmüştür. Fakat hastaların klinikleri ile ilgili bir bilgi bu çalışmada bulunmamaktadır. Bu nedenle sonuçlarına ihtiyatla yaklaşılmalıdır. Bu çalışma ile beraber birçok ülkede yeterli düzeyde kanıt olmamasına rağmen HQ standart tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çin’de yapılan başka bir prospektif çalışmada 30 hasta dahil edilmiş ve hastalar HQ (400mg/gün, 5 gün) ve standart tedavi (destek tedavi, interferon ve diğer antiviraller) ya da sadece standart tedavi kollarına randomize edilmişlerdir. 7. günde viral temizlenmeleri birbirine benzer bulunmuştur (%86.7 vs %93.3, HQ vs standart, p>0.05).¹⁹ Fransa’dan oksijen ihtiyacı olan 181 hastanın dahil edildiği başka bir retrospektif çalışmada 87 hasta 600mg/gün HQ alırken (hastaneye başvurudan ilk 48 saat içinde başlanmış) 94 hasta standart tedavi almıştır. 7 gün sonunda yoğun bakım ihtiyacında ya da ölüm oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır (%2.8 vs %4.6, HQ vs kontrol grubu, p>0.05).²⁰ New York şehrinde paylaşılan bir analizde ise 1376 hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların 811 tanesi tedavide HQ (ilk gün 2x600mg, sonraki günler 400mg/gün, median 5 gün) kullanmış. Bu hastaların entübe olma ya da ölüm oranları karşılaştırılmış. Yapılan temel analizde gruplar arasında bir fark saptanmamış

(Risk oranı, 1.04, 95% güvenlik aralığı, 0.82 to 1.32).²¹ Sonuç olarak henüz HQ tedavisinin hastalarda klinik olarak belirgin bir yararı gösterilememiştir. Randomize kontrollü çalışmalar bu sorunun yanıtını daha net olarak verecektir.

İmmünsüpresif TEDAVİLER

COVID-19 hastalarında yoğun bakım ihtiyacının temel nedeni akut respiratuar distress sendromudur (ARDS) ve ARDS gelişiminde sitokinler/nötrofiller çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu yolların baskılanması ARDS erken döneminde ya da tablo oturduktan sonra fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

tocilizUmab

IL-6 inhibitörleri romatolojik hastalıkların tedavisinde (özellikle romatoid artrit başta olmak üzere) kullanılmaktadır. ARDS gelişimi ve multiorgan yetmezliğine gidişte IL-6 suçlanan sitokinlerden biridir. Bu yüzden ciddi hastalarda klinik gidişi hafifletebileceği düşünülmüştür. Etkinliğini gösteren küçük vaka serileri rapor edilmiştir.^{22,23} İtalya’dan rapor edilen ve 63 hastadan oluşan tek kollu bir çalışmada ciddi seyreden vakalarda tocilizumab kullanımı C-reaktif protein, d-dimer ve ferritin seviyelerinin düştüğü, parsiyel oksijen basıncının yükseldiği görülmüş. Ölüm oranı hastalarda %11 tespit edilmiş. Hastaneye ilk başvurudan 6 gün içerisinde tocilizumab başlanması mortaliteyi azalttığı tespit edilmiş.²⁴ Tocilizumab kullanımını ciddi ve kritik hastalarda test eden randomize kontrollü klinik araştırmalar devam etmektedir.

kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin kullanım nedeni ARDS gelişiminde rol oynayan immün yolların baskılanması ve solunum yetmezliği tablosunun hafifletilmesidir. Genel olarak viral pnömonilerin seyrinde kortikosteroidlerin kullanımı önerilmemektedir. Immünsüpresif özelliklerinden dolayı hastaya zarar verme olasılıklarının olduğu göz önüne alınmalıdır. Daha önceki viral salgınlarda (SARS, MERS, H1N1) kortikosteroidlerin faydası gösterilememiştir.²⁵ Çinden rapor edilen 201 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ARDS gelişen hastalarda metilprednisolon kullanımının ölüm riskini düşürdüğü gösterilmiştir (steroid grubunda %46, kontrol grubunda %63, HR: 0.38, p<0.05).²⁶ Yoğun bakım kılavuzlarında ARDS gelişimi olmayan hastalarda kortikosteroid kullanımı önerilmemekte, ARDS gelişen hastalarda ise düşük kanıt düzeyi ile önerilmektedir.²⁷

AŞILAR

Çok hızlı bir şekilde dünya üzerinde yayıldığı görülen SARS-Cov-2 virüsüne karşı aşı geliştirme çalışmaları çok hızlı bir şekilde başlatılmıştır. Viral salgınlardan toplumu koruyan en önemli uygulama aşılama. Yakın zamanda SARS ve MERS salgınları nedeni ile koronavirüs aşı geliştirilmesi ile ilgili tecrübesi oluşmuş bilim insanlarının olması SARS-CoV-2 aşı çalışmalarını da hızlandırmıştır. Maalesef koronavirüslere karşı kullanılan bir aşı yoktur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaptığı açıklamada aşı geliştirilmesinin 18 aydan daha uzun süreceğini belirtmesine rağmen aşı geliştirme fonu olan Coalition of Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) böyle acil bir durumda aşı geliştirilmesinin 12 aydan bile kısa sü-

rebileceğini belirtmiştir. CEPI aynı zamanda birçok ülke ile işbirliği yaparak en çok umut veren aşılama geliştirilmesine 2 milyar dolar destek paketi sağlayacağını duyurmuştur.²⁸ İnsanlar üzerinde ilk aşı çalışması ABD’de Mart ayında başlamıştır (NCT04283461). Başlayan çalışma bir RNA aşısıdır ve daha önce insanlarda kullanılan RNA aşısı bulunmamaktadır. 20 Nisan 2020 tarihinde DSÖ tarafından açıklanan aşı çalışmalarından 5 tanesi insanlar üzerinde çalışmasına başlamıştır. 71 tane preklinik çalışmaları devam eden aşı adayları bulunmaktadır.²⁹ Daha önce insanlar üzerinde örneği olmayan aşı teknolojileri şu an geliştirilmektedir. Özellikle RNA/DNA aşılı çalışmalarda ön plana çıktığı görülmektedir. SARS-CoV-2 aşısının dünya genelinde kullanıma girmesi tahminen 2020 sonu 2021 başını bulacaktır.

KAYNAKLAR

- Chen, n., et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 507-513.
- Lu, R., et al., Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020. 395(10224): p. 565-574.
- <https://www.covid-trials.org/>.
- Yao, T.T., et al., A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and mERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J med Virol*, 2020.
- Cao, B., et al., A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *n Engl J med*, 2020.
- Hung, I.F.-n., 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. *The Lancet*.
- Khamitov, R.A., et al., [Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures]. *Vopr Virusol*, 2008. 53(4): p. 9-13.
- Wang, Z., et al., Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 2020.
- Chen, C., et al., Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*, 2020: p. 2020.03.17.20037432.
- Siegel, D., et al., Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f]triazin-4-amino Adenine C-nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. *J med Chem*, 2017. 60(5): p. 1648-1661.
- Wang, m., et al., Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 2020. 30(3): p. 269-271.
- Dünya Sağlık Örgütü <https://www.who.int/ebola/drc-2018/summaries-of-evidence-experimental-therapeutics.pdf>.
- Grein, J., et al., Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *new England Journal of medicine*, 2020.
- Holshue, m.L., et al., First Case of 2019 novel Coronavirus in the United States. *n Engl J med*, 2020. 382(10): p. 929-936.
- Wang, Y., et al., Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*.
- <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>.
- <https://www.fda.gov/media/137564/download>.
- Yao, X., et al., In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*, 2020.
- Chen, J., et al., A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (medical Science)*, 2020. 49(1): p. 0-0.
- mahevas, m., et al., no evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv*, 2020: p. 2020.04.10.20060699.
- Geleris, J., et al., Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *new England Journal of medicine*, 2020.
- Luo, P., et al., Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J med Virol*, 2020.
- michot, J.m., et al., Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*, 2020.
- Sciascia, S., et al., Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol*, 2020.
- Russell, C.D., J.E. millar, and J.K. Baillie, Clinical evidence does not support corticosteroid

- treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 473-475.
26. Wu, C., et al., Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAmAIntern med*, 2020.
27. Alhazzani, W., et al., Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care med*, 2020. 46(5): p. 854-887.
28. https://cepi.net/news_cepi/2-billion-required-to-develop-a-vaccine-against-the-covid-19-virus/.
29. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf>.

COVID-19 ve Tedavi

Treatment of COVID-19

- Ezgi GÜLTEN^a,
- Alpay AZAP^a

^aAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji ABD,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ezgi GÜLTEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji ABD,
Ankara, TÜRKİYE
egulten@ankara.edu.tr

ÖZET Yeni koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) 21. yüzyılın en ciddi pandemisidir. Salgının başından itibaren, bilim insanları “mutlak tedavi” bulma arayışına girmişlerdir. Çalışmaların çoğunda, daha önce çeşitli enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş antiviraller ve antiinflamatuvar ajanlar test edilmiştir. Çalışmaların bazıları umut vadeden sonuçlar gösterdiyse de, randomize çalışmaların yokluğu güvenli kullanımı sınırlandırmaktadır. SARS-CoV-2’nin enfeksiyonu meydana getirmek için izlediği adımlar tam olarak tanımlanamamıştır. Bu nedenle, hastalığın patogenezi aydınlatılacak en ufak bir gelişme dahi COVID-19 tedavisinin bulunmasında büyük değişiklik yaratacaktır. Nitekim; günümüzde konuyla ilgili devam eden bine yakın klinik çalışmanın olduğu bilinmektedir. İnsanoğlunun tedavinin bulunması için umutlu bekleyişi devam ederken, COVID-19 hastalarını tedavi eden tüm hekimlerin güncel bilimsel verileri takip etmesi ve hasta yönetimi şekillerini buna göre yönlendirmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; pandemik; hastalık salgınları

ABSTRACT Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) is the most severe pandemic of 21st century. From the beginning of the outbreak, scientists are searching for “the absolute therapy”. In the most of the studies, the antivirals which were developed to be used for the treatment of various infectious diseases and the antiinflammatory agents were tested. Whereas some of the studies showed promising results, the absence of randomized controlled trials limit the safe use. The steps of SARS-CoV-2 to generate infection are poorly identified. Therefore, even the slightest progress to enlighten the pathogenesis would make a big change to find the cure of COVID-19. Thus, currently, there are nearly one thousand ongoing clinical trials related to this topic. While the humanity keeps on anticipating hopefully for the cure to be found, it is essential for all the physicians treating COVID-19 patients to follow the recent scientific changes and direct their way of patient management accordingly.

Keywords: COVID-19; pandemics; disease outbreaks

Aralık 2019’da Çin’in Hubei Eyaleti’ne bağlı Wuhan şehrinde açıklanamayan pnömoni olgu kümeleri görülmeye başlamıştır. Yeni koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirilen bu yeni enfeksiyon hastalığının etkeni Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi tarafından “SARS-CoV-2” ismiyle tanımlanmıştır. COVID-19; 11 Mart 2020’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “pandemi” olarak ilan edilmiş ve 16 Haziran 2020 itibarıyla 7.941.791 kişinin hastalanmasına ve 434.796 bireyin hayatını kaybetmesine neden olmuştur.^{1,2}

COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren hızlı bilimsel veri akışı sayesinde SARS-CoV-2’nin yapısı, genomu, bulaş şekli, hastalıktan korunma ve hastaların izolasyon önlemleri iyi tanımlanmıştır. Ancak etkili tedavinin belirlenebilmesi ve böylece hastalığın yayılımının önlenmesini sağlayacak olan esas adım hastalığın patogenezinin aydınlatılması olacaktır. SARS-CoV-2’nin insan hücreleriyle etkileşimi ve hücre içi replikasyonundan sorumlu dört ana protein tanımlanmıştır: Membran (M), zarf (Z), nükleokapsid (N) ve spike (S) proteinler. S ve N proteinlerini kodlayan genlerde varolduğuna

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Gülen E, Azap A. COVID-19 ve tedavi. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.108-13.

inanılan mutasyona dirençli epitoplara aşı çalışmalarına yön göstereceğine inanılmaktadır.³ SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi S glikoproteininin konak hücre anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörlerine bağlanmasıyla gerçekleşmektedir.⁴ Virusun antijen sunumunun nasıl gerçekleştiği halen bilinmemektedir ancak antijen sunumuyla birlikte hücrel ve humoral immün sistem aktivasyonu sonucunda özellikle S ve N proteinlerine karşı virusa spesifik IgM ve IgG antikorlarının üretimi gerçekleşmektedir. IgM antikorları kısa sürede kaybolurken IgG antikorlarının varlığı devam etmektedir. Humoral yanıtı kıyasla hücrel yanıt daha çok ilgi odağı olmuş ve COVID-19 hastalarında periferik kanda CD4+ ve CD8+ T hücre sayılarının belirgin biçimde azaldığı gösterilmiştir.⁵ SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ölüm sıklıkla akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) nedeniyle gelişmektedir.¹ ARDS'nin gelişmesinde esas mekanizma; bol miktarda proinflatuar sitokin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , vb.) ve kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, vb.) salınımı sonucu gelişen kontrolsüz inflammatuar yanıtla karakterize sitokin fırtınasıdır. Nitekim Pedersen ve ark. ciddi seyirli COVID-19 hastalarında IL-6, IL-10 ve TNF α seviyelerinin arttığını ve CD4+ T hücrelerde IFN γ ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir.⁶

COVID-19 için dünya genelinde kabul görmüş bir tedavi, aşı ve kemoprofilaksi seçeneği halen bulunmamaktadır. Tedavide hayvan deneyleri ve in vitro hücre kültürü çalışmalarında SARS-CoV-2 üzerindeki etkileri ve olgu serileri ve kohort çalışmalarında potansiyel yararları gösterilen ajanlardan yararlanılmaya çalışılmakta ve destek tedavisi önemli rol oynamaktadır.

T.C Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilimsel Danışma Kurulu tarafından hazırlanan COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi'ne göre; ayakta izlenecek vakalar, komplike olmayan vakalar ve hafif pnömonisi olan vakaların tedavisinde beş gün süreyle hidroksiklorokin (2x200 mg, oral) tedavisi önerilmektedir. Hastaneye yatırılarak tedavi edilme gereksinimi olan hastaların iyi belirlenmesi ve hastanın ilk kabulü ve hastanedeki takibi sırasında yoğun bakıma yatış ihtiyacı olup olmadığı açısından dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastaneye yatış endikasyonu olan hastalardan komplike olmayan ve hafif pnömonisi olan bireylere beş gün süreyle hidroksiklorokin (2x200 mg, oral) \pm azitromisin (ilk gün 1x500 mg diğer dört gün 1x250 mg, oral) önerilirken, ağır pnömonisi olan ya da hidroksiklorokin tedavisi almaktayken kliniği ağırlaşan olguların tedavisinde favipiravir (beş gün süreyle, ilk gün 2x1600 mg, diğer dört gün 2x600 mg, oral) öne çık-

maktadır. Gebe hastaların tedavisindeyse hidroksiklorokin (2x200 mg, oral) veya lopinavir/ritonavir (LPV/r) (2x200mg/50 mg, oral) kullanılabilirliği belirtilmiştir.⁷ Rehberin 1 Haziran 2020 tarihinde güncellenen bölümünde makrofaj aktivasyon sendromunun (MAS) tanınması ve tedavisi için de öneriler yer almaktadır.⁸ Ayrıca konservatif sıvı tedavisi, hedef oksijen saturasyonu >%90-92 (gebelerde %92-95) olacak şekilde oksijen desteği, laboratuvar ve klinik bulgularına göre sepsis düşünülen hastalarda uygun ampirik antimikrobiyal tedavi olarak özetlenebilecek destek tedavilerine de yer verilmiştir.⁹

COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlar antiviral, antiinflammatuar ve antikoagulan tedavi seçenekleri olmak üzere üç temel kategoriye ayrılabilir:

ANTİVİRAL TEDAVİ

KloroKin ve hidroKsiKloroKin

Klorokin ve hidroksiklorokin aminokinolin grubu ilaçlar olup antimalarial, immunmodulatuar, antiinflammatuar ve antiviral etkinlikleri iyi bilinmektedir. Diğer taraftan ACE 2 reseptörlerinin glikozilasyonu sonucunda SARS-CoV-2'nin reseptöre bağlanmasını da önlemektedirler.¹⁰ Gao ve ark. hidroksiklorokin in vitro SARS-CoV-2 inhibisyonunda klorokinden daha potent olduğunu göstermişlerdir.¹¹ Dünya genelinde COVID-19 tedavisinde yaygın olarak kullanılan klorokin ve hidroksiklorokin semptomların süresini kısalttığı, hastalık progresyonunu önlediği ve viral klirensi hızlandırdığı çeşitli yazılarda bildirilmiştir ve hidroksiklorokin azitromisinle birlikte kullanıldığında viral klirens oranının arttığı öne sürülmüştür.¹² Diğer taraftan hidroksiklorokin destek tedavisiyle karşılaştırıldığı bir çalışmada semptomların süresi ve hastalık progresyonu açısından konvansiyonel tedaviye üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir.¹³ Ayrıca pandeminin başlangıcında kemoprofilakside önerilen klorokin ve hidroksiklorokin bu amaçla kullanımını destekleyen bir çalışma da henüz bulunmamaktadır. Aritmojenik kardiyotoksisite aminokinolinlerin iyi bilinen yan etkileri olup kullanımları sırasında kan sayımı ve QT intervalinin yakın takibi gerekmektedir. Özetle; klorokin ve hidroksiklorokin COVID-19 tedavisinde tek başına ya da azitromisinle birlikte kullanımını konusunun netleştirilmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

remdesivir

Bugüne kadar COVID-19 tedavisi için önerilen moleküllerden en dikkat çeken nükleotid analogu bir ön ilaç olan remdesivir olmuştur. Remdesivir, hücre kültürleri ve hay-

van modellerinde SARS-CoV'un da dahil olduğu çok sayıda insan ve hayvan kaynaklı koronaviruse karşı antiviral aktivite göstermektedir.¹⁴ Vero E6 hücrelerinde enfeksiyondan iki saat sonra uygulandığında remdesivirin SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği gösterilirken profilaktik etkisi olmadığı belirlenmiştir.¹⁵ Ancak remdesivirin etkili ve güvenli bir biçimde insan COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde kullanılabilmesi için kanıt düzeyi yüksek ve iyi tasarlanmış bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyulmuştur. Nitekim; Amerika'da remdesivirle tedavi edilen ilk hastada klinik başarının elde edilmesini takiben çok sayıda klinik araştırma başlatılmıştır. Bu çalışmaların ilkinde çalışmaya dahil edilen COVID-19 ile enfekte 53 kritik hastanın %68'inde klinik düzelme olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Remdesivirin COVID-19 tedavisinde kullanımına ilişkin başlatılmış olan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları henüz yayımlanmamıştır.

Favipiravir

RNA viruslarında RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi inhibe eden favipiravir geniş spektrumlu antiviral etkinlik göstermektedir. Bu nedenle tek zincirli RNA virüsü olan SARS-CoV-2 tedavisi için potansiyel aday bir molekül olduğu düşünülmüştür. Favipiravirin in vitro hücre kültürlerinde SARS-CoV-2 üzerinde inhibitör etkisi olduğunu destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar mevcuttur.^{17,18}

İnsan COVID-19 enfeksiyonunda favipiravir + inhaler IFN-alfa tedavisi ve LPV/r + inhaler IFN-alfa tedavisiyle karşılaştıran ve favipiravir kolunda viral klirensin daha kısa sürede geliştiğini ve akciğer görüntüleme bulgularının düzelme hızının belirgin daha yüksek olduğu gösteren bir çalışma yazar tarafından bilinmeyen bir nedenle geri çekilmiştir.¹⁹ Favipiravir ve arbidolün etkinliklerini karşılaştıran bir diğer randomize çalışmada COVID-19 ile enfekte hafif-orta ciddi seyirli vakalarda favipiravir kolunda klinik iyileşmenin (vücut sıcaklığının normale dönme zamanı ve öksürüğün gerilemesi) daha kısa sürede gözlemlendiği bildirilmiştir.¹⁷ Çin'de favipiravirin COVID-19 tedavisinde kullanımına ilişkin yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Konvelasan plazma tedavisi

Gözlemsel çalışmalar SARS, MERS ve Ebola başta olmak üzere çeşitli enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yüksek miktarda nötralizan antikor içeren konvelasan plazma tedavisinin henüz çoklu organ yetmezliği başlamadan tedavide kullanılmasının yararlı olduğunu göstermiştir. Bu

yararın viral yükün azalması ve oksijenizasyonun artması yoluyla olduğuna inanılmaktadır.^{20,21} Benzer biçimde COVID-19 tedavisinde konvelasan plazma kullanımına ilişkin yayımlanan olgu serilerinin tamamında da antiviral ve semptomatik tedaviye ilaveten yüksek (>1:640) titrelerde nötralizan antikor içeren plazma tedavisi verildiğinde semptomların gerilediği, oksijenizasyonun düzeldiği, viral yükün azaldığı ve laboratuvar değerlerinde iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Bahsedilen bu yayınlarda plazma uygulaması sonucu gelişen herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.^{22,23} Ancak konvelasan plazma uygulamasının COVID-19'da etkili olduğunu gösteren randomize kontrollü bir çalışma olmadığından yan etkileri açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Özellikle hastalığın şiddetinin artmasıyla sonuçlanan, virusun antikorlara bağlanarak inaktive edilmek yerine hücre içine taşındığı antikor aracılı artış (antibody dependent enhancement-ADE) konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bilinmemektedir.

ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİ

Sitokin fırtınası sendromu (SFS) COVID-19 seyirindeki ciddi tablodur. SFS; SARS-CoV-2'ye verilen hiperimmün yanıtla akciğerlere inflamatuvar hücre infiltrasyonunun tetiklenmesi, Th-1 hücre reaksiyonlarının aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin dolaşıma salınmasıyla gelişir.²⁴ Henüz COVID-19 seyirinde gelişen SFS tedavisine ilişkin sistematik bir çalışma yapılmamış olsa da daha önce çeşitli viral enfeksiyonlara sekonder gelişen SFS tedavisinde glukokortikoidler ve IL-6 reseptörüne karşı geliştirilen monoklonal antikorlar kullanılmıştır.²⁵ DSÖ kortikosteroidlerin COVID-19 tedavisinde kullanımını destekleyecek yeterli veri olmadığına, steroid kullanımına vaka bazında karar verilmesi ve mümkün olan en düşük dozda kullanılmaları gerektiğine dikkat çekmiştir.²⁶ Çin'de halen yürürlükte olan COVID-19 tedavi şemalarında kritik hastalarda erken dönemde tosilizumab kullanımı önerilmektedir.²⁷ Devam etmekte olan çalışmaların ilk sonuçları da COVID-19'un akciğer komplikasyonlarının tosilizumab tedavisine iyi yanıt verdiğini göstermiştir.²⁸

Erken dönemde uygulanan devamlı renal replasman tedavisi (DRRT) ve sitokin adsorbsiyonunun (SA) SFS'yi önlemede yararlı etkinlikleri olduğu bildirilmiştir.^{29,30}

Dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin yarılanma ömrünün dakikalarla ölçüldüğü ve sitokin kaskadı aktifleştikten sonra tedavi etkinliğinin sınırlı olacağı düşünüldüğünde COVID-19 seyirindeki SFS'nin tedavisinde 'fırsat penceresini' kaçırmamanın önemi açığa çıkmaktadır.³¹

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

COVID-19 hastalarında enfeksiyon ve inflamasyona bağlı koagülasyon kaskadının hiper-aktivasyonu sonucunda tromboembolik ve iskemik olayların ve intravasküler koagülasyonun arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle erken dönemden itibaren D-dimer değerleri normal sınırlarda olsa dahi düşük moleküler ağırlıklı heparinle antikoagülan tedavi önerilmektedir.³²

Gebelerde Covid-19 tedavisi ve literatürde adlı Geçen diğer seçenekler

Gebelik immün sistemin baskılanması sonucunda enfeksiyon hastalıklarına duyarlılığın arttığı bir dönem olarak kabul edilmektedir. Ancak günümüz literatür verileri COVID-19'un gebeler üzerindeki etkilerinin genel popülasyona benzer olduğunu desteklemektedir, yenidoğana vertikal ve peripartum bulaş riskiyse henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.³³ COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçların potansiyel fetal ve neonatal yan etkileri klinisyenlerin gebe COVID-19 hasta takibini zorlaştıran önemli sorunlardan biridir. SARS-CoV-2 ile enfekte gebelerin tedavisine ilişkin öneride bulunulabilecek yeterli veri bulunmamaktadır.

LPV/r insan immün yetmezlik virusunun (HIV) neden olduğu edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür ve COVID-19 salgınının erken dönemlerinde viral yükü azalttığı bildirilmiştir. Olgu serileri ve kohort çalışmalarına göre; COVID-19 tedavisinde ilk 7-10 günde kullanıldığında etkili olduğu öne sürülen LPV/r; HIV-pozitif gebelerin izleminden elde edilen gözlemlere göre gebelik döneminde güvenle kullanılmaktadır.^{34,35} Ancak Cao ve ark. LPV/r kombinasyonunun standard tedaviye üstünlüğü olmadığını göstermiştir.³⁶

Klorokin/hidroksiklorokin COVID-19 tedavisinde etkinliğini değerlendiren kohort çalışmalarında yer alan vakaların az bir bölümünü gebe hastalar oluşturduğundan tedavide kullanımını net bir biçimde önerebilmek mümkün değildir. Ancak bu moleküller dünya genelinde uzun bir süredir gebe sıtma hastalarının tedavilerinde kullanılmakta olup fetal ve neonatal bir komplikasyonla ilişkilendirilmemiştir.³⁷

Çeşitli hayvan hücre modellerinde yapılmış birçok çalışmada Tip-1 interferonların antiviral etkisi gösterilmiş ve her ne kadar direkt olarak SARS-CoV-2 üzerindeki etkinliğini kanıtlayan yeterli veri olmasa da COVID-19 tedavisinde kullanılabilecek potansiyel etkili bir molekül olduğu bildirilmiştir.³⁸ Mantlo ve ark. tarafından SARS-CoV-2 ile enfekte edilen Vero hücrelerinin IFN-a ve IFN-b tedavilerine duyarlı olduğu ve insan tedavisinde kullanılabilecek miktarlardaki dozlarının virus replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.³⁹ İnterferonlar gebelerde multiple skleroz tedavisinde kullanıldığında fetal yan etkiye ratlanmamıştır.⁴⁰ İnterferonlar gebelerde ve genel popülasyonda tek başına veya diğer antiviral ve antiinflamatuvar tedavilerle birlikte kullanıldığında etkili olabilir ancak bu olası etkinliği değerlendirecek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebelerde konvelasan plazma ve tosilizumab kullanımıyla ilgili veriyse rastlanmamış olup anne hayatını gözetecek biçimde kar-zarar dengesine göre tedavide kullanılacak ajana karar verilmesi önerilir.

Çocukluk döneminde BCG aşılmasının düzenli bir biçimde yapılmakta olduğu Japonya başta olmak üzere bazı ülkelerde, muhtemelen aşının immunmodulatuvar etkisine bağlı olarak, COVID-19 yayılımı ve komplikasyonlarını azalttığı öne sürülmüş olsa da her ikisi de faz III aşamasında olan ve BCG aşısının özellikle sağlık çalışanlarını COVID-19'dan korumaya yönelik etkilerini araştıran klinik çalışmaların konuya açıklık getireceği düşünülmektedir.⁴¹⁻⁴³

Literatür taramaları COVID-19'un tedavisi için enfeksiyonun patogenezinden yola çıkarak çok sayıda ajanın denendiğini göstermektedir. Bunlardan ACE 2 analogları, anjiotensin 1 reseptör blokörleri, arbidol, klorokin/hidroksiklorokinle birlikte yüksek doz çinko, talidomid, niklozamid ve intravenöz immunoglobulinin tedavide kullanımını öneren yayınlar öne çıkmaktadır.⁴⁴⁻⁴⁹ Tüm bunlara ilaveten; dünya genelinde COVID-19'un yıkıcı etkilerinin en kısa sürede önüne geçebilmek amacıyla başlatılan çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. DSÖ klinik araştırmalar veri tabanında çoğu randomize kontrollü olmak üzere 1000'e yakın çalışma kaydı bulunmaktadır.⁵⁰ Ancak halen SARS-CoV-2'ye etkili bir antiviral ajan söz konusu olmayıp bu çalışmaların sonucunda uygun tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine yönelik umutlu bekleyiş devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- 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.
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. [online]. Website https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200616-covid-19-sitrep-148-draft.pdf?sfvrsn=9b2015e9_2 [Erişim tarihi:17 Haziran 2020].
- Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*. 2020;12(3):E254.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450-4.
- Xu Z, Shi L, Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med*. 2020;8(4):420-2.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020). COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması [online]. Website https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf [Erişim tarihi:17 Haziran 2020].
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020). COVID-19 Rehberi, Antisitokin-Antinötrofün Tedaviler, Koagülopati Yönetimi, Bilim Kurulu Çalışması [online]. Website https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi_COVID-19_REHBERI_ANTISITOKIN-ANTI_INFLAMATUAR_TEDAVILER_KOAGULOPATI_YONETIMI.pdf [Erişim tarihi:17 Haziran 2020].
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020). COVID-19 Rehberi, Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi, Bilim Kurulu Çalışması [online]. Website https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi_COVID-19_REHBERI_AGIR_PNOMONI_ARD_SEPSIS_VE_SEPTIK_SOK_YONETIMI.pdf [Erişim tarihi:17 Haziran 2020].
- Shen Z, Wang Z, Zhao F, Yang L, Li J, Yuan J, et al. Mechanism of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-66.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14:72.
- Gautret P, Lagier JG, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101663.
- Chen J, Liu D, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang university*. 2020;49(2):215-9.
- Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):611-9.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269-71.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327-36.
- Gautret P, Lagier JG, 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. *In J Antimicrob Agents*. 2020;105949.
- Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Pui Yan Hui K, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104786.
- 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*. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
- Burnouf T, Conton B, Dye JM. Convalescent plasma for Ebola Virus disease. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2499.
- Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, MHL Ng, et al. use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-6.
- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang L, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with covid19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-9.
- Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM, Ma SH, Zhang GF, et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in COVID-19 patients. *J Infect Dis*. 2020;222(1):38-43.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-13.
- Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiebaut ACM, Brochard L, Group R-SAHN/R et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1200-6.
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Patient management. Geneva, Switzerland: WHO, 2020.
- General Office of the National Health Committee of China, China Traditional Chinese Medicine Administration Office. Diagnosis and treatment plan of novel coronavirus pneumonia (seventh trial edition). 2020. [online]. Website: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7652m/202003a31191442e29474b98bfed5579d5af95.shtml>. [Erişim tarihi: 15 Haziran 2020].
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Bingqing Fu, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci uSA*. 2020;117(20):10970-15.
- Silvester W. Mediator removal with CRRT: complement and cytokines. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(5 Suppl 4):S38-S43.
- Li Z, Wu M, Guo J, Yao J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *MedRxiv*. doi:10.1101/2020.02.08.20021212
- Chen G, Zhou Y, Ma J, Xia P, Qin Y, Li X. Is there a role for blood purification therapies targeting cytokine storm syndrome in critically severe COVID-19 patients? *Ren Fail*. 2020;42(1):483-8.
- Berghella V. NOW!: protection for obstetrical providers and patients. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020:100109.
- Parazzini F, Bortolus R, Mauri PA, Favilli A, Gerli S, Ferrazzi E. Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: a fast review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):41-6.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodkowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.6019.
- Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60.
- 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;382:1787-99.
- Klump TG. Safety of chloroquine in pregnancy. *JAMA*. 1965;191(9):765.

38. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N, et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;178:104791.
39. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.* 2020;179:104811.
40. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, Haghikia A, Wahrendorf AQ, Gold R, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-a prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler.* 2016;22(6):801-9.
41. Sala G, Miyakawa T. Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19. Preprint. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20048165v1.full.pdf>.
42. ClinicalTrials.gov. Reducing health care workers absenteeism in COVID-19 pandemic through BCG vaccine (BCG-CORONA). Website: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328441>. [Erişim tarihi: 13 Haziran 2020].
43. ClinicalTrials.gov. BCG vaccination to protect healthcare workers against COVID-19 (BRACE). Website: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>. [Erişim tarihi: 13 Haziran 2020].
44. Banu N, Panikar SS, Leal LR, Leal AR. Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications. *Life Sci.* 2020;256:117905.
45. Chen W, Yao M, Fang Z, Lv X, Deng M, Wu Z. A study on clinical effect of Arbidol combined with adjuvant therapy on COVID-19. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26142.
46. Shittu MO, Afolami OI. Improving the efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require Zinc additives-A better synergy for future COVID-19 clinical trials. *Infez Med.* 2020;28(2):192-7.
47. Chen C, Qi F, Shi K, Li Y, Li J, Chen Y, et al. Thalidomide combined with low-dose short-term glucocorticoid in the treatment of critical Coronavirus Disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *Clin Transl Med.* 2020;10.1002/ctm2.35.
48. Xu J, Shi PY, Li H, Zhou J. Broad Spectrum Antiviral Agent Niclosamide and Its Therapeutic Potential. *ACS Infect Dis.* 2020;6(5):909-15.
49. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-Dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):a102.
50. ClinicalTrials.gov. COVID-19 Studies from the World Health Organization Database. [online]. Website: https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table [Erişim tarihi: 17 Haziran 2020].

COVID-19 ile Yükselen Teletıp ve Hematoloji

Hematology and the Rise of Telemedicine During COVID-19 Pandemic

İD Ekin KIRCALI^a,
İD Sinem CİVRİZ BOZDAĞ^a

^aAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ekin KIRCALI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, TÜRKİYE
ekinkircali@gmail.com

ÖZET Dünya yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) kriziyle uğraşırken tıp dünyası da, bu enfeksiyonun ciddi komplikasyonları, hasta yoğunluğu ve ölüm olasılığı nedeniyle zora düşmüştür. Acil müdahaleye ihtiyacı olmayan hastaların poliklinik randevuları ve acil olmayan cerrahi girişimleri ertelenmek zorunda kalmış, muayenede sosyal mesafenin korunması ve hastanın virüse maruz kalmasını engellemek amacıyla birçok vizitin teletıpla (uzaktan tıp) gerçekleştirilmesi gündeme gelmiştir. İmmüsupresyon düzeyinin yüksek olduğu bir çok hematolojik hastalığın takip ve tedavi sürecinde teletıp kullanılması pandemi döneminde hem hastaların hem de sağlık çalışanlarının enfeksiyondan korunmasına yardımcı olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Teletıp; COVID-19; şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2

ABSTRACT World continues to struggle with the novel coronavirus disease-2019 (COVID-19), its complications and fatality. All the elective outpatient clinic and surgery appointments have been delayed in order to keep the social distancing and inhibition of the viral exposure either for patients or for health care professionals. Telemedicine has been introduced for the patients in pandemic era. Especially for patients with hematological diseases who form the highly immunosuppressive patient group telemedicine has been widely used.

Keywords: Telemedicine; COVID-19; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

TELETIP NEDİR VE NASIL UYGULANIR?

Teletıp, sağlık hizmetlerinin ve sağlıkla ilgili bilgilerin iletişim araçları ve elektronik bilgi olarak sağlanmasıdır. Bu yaklaşım yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19)'la birlikte hayatımızda önemli bir yer edinmeye başlamakla birlikte aslında yeni bir uygulama değildir. Uzun yıllar önyargı ile yaklaşılan teletıp geri ödeme kurumlarınca da sıcak bakılmayan bir konu olmuştur.^{1,2} Çıkış amacı, taşrada yeterli sağlık profesyoneli olmayan bölgelerdeki hastalara sağlık hizmetinin uzaktan ulaştırılmasıdır. Teletıp, hastayla ve diğer klinisyenlerle, uzak mesafeden görüşerek temas, tıbbi durumun görüşülmesi ve tartışılması, önerilerin sunulması, eğitim ve müdahale olanağı sağlar. “Evde kal, güvende kal” felsefesinin güdüldüğü COVID-19 pandemi günlerinde evinde kalan hastalardan bu hizmete ulaşma ihtiyacı ve talebi doğmuştur.

TeleTıp Ortamı Hazırlama

Hastayla ya da klinisyenle yapılacak uzaktan görüşme için profesyonel bir ofis ortamı yaratılmalıdır. İyi aydınlatılmış bir oda, ilgiyi dağıtmayacak bir arka plan, ve sessiz bir ortam hazırlanmalı, görüşmeyi yapan kişiler birbirlerinin yüzünü net bir şekilde görebilmelidir. Televizyon, radyo, kapı zili gibi gürültüler en aza indirilmeli ve görüşmenin görüşme dışı kişilerce duyulmadığından emin olunarak hasta mahremiyeti sağlanmalıdır. Profesyonelce giyilmeli, kameraya bakarak hastayla göz teması kurulmalıdır. Sıcak

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Kırcalı E, Civriz Bozdağ S. COVID-19 ile yükselen teletıp ve hematoloji. İlhan O, Toprak SK, editörler. Hematoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.114-6.

bir sohbetle görüşmeye başlanmalı ve hastaya yeterli zaman ayrılmalıdır.

Aydınlatılmış Onam

Aydınlatılmış onam, teletıp için de günlük pratikte olduğu gibi geçerlidir. Ancak Türkiye’de uzaktan tıpla ilgili yazılı kanunlar henüz olmadığından bu aydınlatılmış onamın da standardı bulunmamaktadır. Hasta, yapılacak görüşme ve bulunulacak öneriler konusunda sözlü olarak ayrıntılı biçimde aydınlatılmalı, anlatılanları anladığına dair sözlü onam görüşmeden önce alınmalıdır. Bununla birlikte, sözlü onamın ileride karşılaşılabilecek malpraktis durumlarındaki geçerliliği hala kesin değildir. Bir diğer yol, görüşmeye başlanıp aydınlatmanın yapılmasından sonra hastadan elektronik forma imza istenmesi olabilir.

Teknolojik aksamalar ve Bplanı

Görüşmeye başlamadan önce, internet bağlantısının ve cihazın kamerasının, mikrofonunun çalıştığından emin olunmalıdır. Yine de, görüntünün donması, bağlantının kopması, karşı tarafın cihazıyla ilgili sorunların olabileceği göz önünde bulundurularak yedek bir plan çizilmelidir (görüşmeye gerekirse telefonla, elektronik postayla devam etmek gibi). Bir sonraki görüşme için hastaya ve hekime uygun bir tarih seçilmeli, hastanın bu ziyaret için kullandığı cihaza hatırlatıcı kurması öğütlenmelidir.⁵

Teletıbbın avantajları

Teletıp için gereken ekipman (akıllı telefon, tablet bilgisayar, dizüstü bilgisayar vb.) halihazırda hemen herkeste bulunmaktadır. Birçok merkezde farklı görüntülü arama programlarıyla multidisipliner kurullar zaten yapılmakta, çevrimiçi dersler sunum programlarıyla verilebilmektedir. Yani aslında teletıp zaten aktif olarak kullanılmakta olup, sadece hastayla görüşmede kullanımı çok yaygınlık bulmamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde kısıtlı sağlık profesyoneli ve sağlık imkanlarını etkin kullanmak teletıbbın en önemli avantajıdır. Sanılanın aksine, teletıp vasıtasıyla fizik muayene yapmak ve anamnez almak mümkündür. Yapay zeka ile kurgulanmış kimi programlar, uzaktan görüşme esnasında hastanın tahmini vital bulgularına kadar ölçüm de yapabilmektedir.¹

Hematolojik hastalıkları olan hastalarda hastalıkların kendi doğal seyri veya aldıkları tedaviler nedeni ile immüsupresyon yoğun bir şekilde gelişmektedir. Hastanede yatmadan ayaktan takip ve tedavi süreci devam eden hastalarda nötropeni, lenfopeni gibi nedenlerle enfeksiyon riski belirgin olarak artar. Özellikle pandemi döneminde bu hastaların teletıpla takipleri hastanelerde

poliklinik ortamlarında sosyal mesafenin sağlanamaması olasılığını ve temas ile virüse maruziyet riskini ortadan kaldırmaz. Yine hastaların toplu taşıma kullanarak randevularına gelmeleri nedeni ile oluşabilecek riskler de azaltılmış olur. Hematolojik hastalığı nedeniyle zaten kırılabilir olan bu hasta grubu virüs nedeniyle doktora ulaşamama korkusu yaşamak yerine, teletıp vasıtasıyla gerekirse günlük olarak bile kontrol edilebilirler.^{3,4} Aynı zamanda gereksiz olarak kişisel koruyucu ekipman panikle stoklama hareketi de bu sayede engellenmiş olur.

Pandemi sürecinde birçok hematolojik malignite tedavisinin mümkün olduğu durumlarda hastane ziyaretlerini azaltacak oral ilaçlar ile yönetilmesi gündeme gelmiştir. Aynı şekilde Avrupa Kemik İliği Nakli Cemiyeti (EBMT) kök hücre nakil sürecinin uygun vakalarda ertelenmesini önermektedir. Ayaktan takipleri devam eden kök hücre nakli hastalarında da hastaneye gelmeyi gerektirecek bir komplikasyonları olmadıkça teletıp ile evde kontrolde kalmaları önerilmektedir.²

Laboratuvar tetkiklerinin yapılması gereken durumlarda kan testlerinin mümkünse hastanın evinde alınarak laboratuvara ulaştırılması, test sonuçlarının online olarak takip edilmesi ve hastayla teletıp vasıtasıyla tartışılması faydalı olur. Düşük riskli febril nötropeni/basit enfeksiyonlar da teletıpla değerlendirilerek hastane dışında oral ilaçlarla yönetilmeye çalışılabilir. Hastalık veya tedaviyle gelişebilecek komplikasyonlara ait reçetelerin elektronik olarak yazılması ve teletıpla hastaya iletilmesi uygun olur.

Teletıbbın dezavantajları

Teletıbbın yukarıda sayılan çok sayıda avantajı yanında bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Teknoloji hakimiyeti zayıf hastalarca kullanımı zor olabilir ve bu ilerdeki hasta- doktor ilişkisi içindeki güveni bozabilir. Ayrıca, Türkiye’de uzaktan tıp ile sağlık hizmeti verilmesine ya da bu uygulamadan doğabilecek malpraktis olgularına, teletıpla sözlü aydınlatılmış onam alınmasına, teletıp ücretlendirmesine dair yasal düzenleme bulunmamaktadır. Nozokomiyal ya da sosyal COVID bulaşından korunmak üzere yüz yüze değil teletıpla muayene edilen kimi hastalar kendilerini hekimleri tarafından “ilgisiz bırakılmış” hissedebilirler.

TÜRKİYE’DE TELETIP

Türkiye’de 2018 yılından bu yana, T.C. Sağlık Bakanlığı’nca e-nabız uygulamasına entegre olacak şekilde Teletıp Sistemi açılmış, bu sistem üzerinden radyolojik tetkiklere ait görüntülere web ortamında erişilmesine, bu

görüntülerin radyolojik açıdan raporlanabilmesine, radyologlar arası telekonsültasyon yapılabilmesine olanak sağlanmıştır.⁶ Bu sisteme devlet hastaneleri, üniversite hastaneleri ve özel hastaneler dahildir. Bu makalenin yazıldığı tarihe kadar olan süreçte, ülkemizde daha ileri standardize bir teletıp uygulaması bulunmamaktadır.

SONUÇ

Klasik olarak yeterli imkanı bulunmayan taşra bölgeler ya da sağlık personeli sayısının yetersiz kaldığı felaketler/sal-

gınlar için başlayan teletıp, aslında bir dekattan daha yaşlıdır ve x 19 pandemisinde de hem hematoloji hem de diğer branş hastaları için oldukça kullanışlı olma potansiyeline sahiptir.⁵ Hekimler ve hastalarca benimsenirse, uygun altyapıyla COVID19 bulaş riskini minimuma indirecek şekilde vizitler ve klinisyenler arası konsültasyonlar yapılabilecektir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de uzaktan tıbbın ivedilikle yaygınlaşması beklenmekte ve umulmaktadır. Bu da, önyargıların kırılmasıyla mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Hollander JE, Sites FD. The Transition from Reimagining to Recreating Health Care Is Now. *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery*. 2020;1(2).
2. Styczynski, J. and P. Ljungman, EBMT recommendation on: CORONAVIRUS DISEASE COVID-19: EBMT; 2020 [updated 03/08/2020].
3. Elkaddoum, R, et al. Telemedicine for cancer patients during COVID-19 pandemic: between threats and opportunities. 2020, *Future Medicine*.
4. Lurie N, Carr BG. The role of telehealth in the medical response to disasters. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(6):745-6.
5. <https://www.ama-assn.org/system/files/2020-04/ama-telehealth-playbook.pdf>
6. <http://teletip.saglik.gov.tr>