

KLİMUD Haftalık Literatür Özetleri

COVID-19 BULAŞ YOLLARI

2. BÖLÜM





Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD)

Haftalık Literatür Özetleri

Editör

Dr. Banu Sancak

Editör Yardımcıları

Dr. Tuba Dal

Dr. Nevgün Sepin Özen

Dr. Yeşim Beşli

Dr. Osman Sezer Cirit

Görsel Tasarım

Dr. İlke Toker Önder

Dr. Ekin Kırbaş

Dr. Aylin İrem Somun

"Makale Avcıları"ndan

Henüz ülkemizde enfeksiyon devam ediyorken, bu çok değerli bilgi kaynağının çok hızlı bir şekilde oluşturulmasına katkıda bulunmak benim için de büyük bir mutluluk. COVID-19 enfeksiyonunu farklı boyutları ile ele alan, makaleleri seçip çevrilmesini sağlayan ve çok hızlı bir şekilde literatür haline getirilmesinde emeği geçen başta hocalarım olmak üzere tüm arkadaşlarıma çok çok teşekkür ediyorum.

Dr. Aydan Karagül
Antalya EAH, Tıbbi Viroloji

2019 sonu ile modern dünyada alışkın olmadığımız bir sürece girdik. Tıbbi mikrobiyoloji uzmanları olarak bizlerin, yaşanan korku ve paniği hızla aşarak harekete geçmemiz gerekti. Test sonuçlarını hızlı ve doğru değerlendirmenin, hem toplumu hem sağlık çalışanlarını korumanın yolu nitelikli bilgi sahibi olmaktan geçmektedir. Yaşadığımız süreçle ilgili nitelikli bilgiye ulaşma yolunu bizlere ve değerli okuyuculara açan, yoğun emekle bu fikri hayata geçiren, süreci titizlikle yöneten literatür yayın kurulu editörlerimize ve literatürleri özveriyle derleyen literatür ekibimize saygılarımı sunar, herkese keyifli okumalar dilerim.

Dr. Büşra Betül Özmen-Çapın
Marmara Üniversitesi Pendik EAH, Tıbbi Mikrobiyoloji

Yepyeni bir enfeksiyon etkeni ve enfeksiyon hastalığı tehditi ile karşı karşıya kalıp ne yapacağımızı şaşırduğımız bu salgın günlerinde, hazırdan ezber bilgilerin değil, temel bilgilerin gözden geçirilerek, yeni araştırmalarla bilgi üretilerek, yeni algoritmaların, patogenez mekanizmalarının tanımlanmasına şahit olduk.

Bilinmeyen araştırılma sürecini adeta gerçek zamanlı uygulamalı bir simulasyon içinde gözlemledik, deneyimledik. Hastanemiz, şehrimiz, ülkemiz, hatta tüm dünya çapında, ekiplerarası, disiplinlerarası, sektörlerarası, ülkelerarası ekip çalışmalarının, işbirliklerinin birlikte araştırma ve üretme içine girdiğini gördük. Salgının getirdiği tüm sıkıntılar, üzüntüler ve zorlukların aşılmasına katkıda bulunabilmek için mesleki bilgilerimizle bu ekipler içinde yer alabilme, destek olabilme, mutluluğunu yaşadık. Çok kötü bir vesileyle de olsa tüm tıp camiasında alevlenmiş olan araştırma ve birlikte üretme ivmesinin giderek daha da güçlenmesini, hep keyifli bir merakla öğrenerek, işbirliği ile zenginleşerek, dayanışma ve katkıda bulunabilme duygularını dolu dolu yaşayarak yapabilmemizi diliyorum.

Dr. Nazlı Gürkan
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

İnsanoğlu yüzyıllardır Dünya'sını atıklarla dolduruyor. Atmosferini kimyasallar ile, okyanuslarını plastikler ile, adalarını çöp yığınları ile... Ama belki de bilgi ve teknoloji çağındaki en büyük tehdit 'bilgi kirliliği' insanoğlunun üzerindeki karanlık gölgesini giderek artırıyor.

Biz bilim insanlarının en büyük görevlerinden birisinin yanlış bilgi ile savaşmak olduğu giderek daha da aşık hale geliyor. Klinik mikrobiyoloji hekimleri olarak, tüm toplumun hatta tüm çevrenin sağlığını ilgilendiren konularda gece gündüz en ön safhalarda yerimizi alıyoruz, ama sağlığını koruduğumuz toplumla ya da birbirimizle iletişimiz ne alemde? Doğru bilgiyi üretiyor ve birbirimize iletebiliyor muyuz? Hepimizin kendimize sorması gereken bir soru bu!

Dünya Sağlık Örgütü tarafından da desteklenen "Stop The Spread" hareketi, son yüzyılda global düzeydeki en büyük krizlerden birisi olan Koronavirüs pandemisinde, etrafa adeta büyük bir patlama ile saçılan bilgilerin arasındaki yanlış bilgiler ile savaşmak için oluşturulan global çabalara çok iyi bir örnek teşkil ediyor. Bu çabalara ülke düzeyinde büyük bir katkı olarak da, 11. yılını geçen günlerde kutlayan köklü derneğimiz KLİMUD'un, doğru, tarafsız ve bilimin ışığında derlediği bu literatür özeti, en güzel örneklerden birisi olarak yerini alıyor. Doğru bilginin bilim insanlarınca süzülüp tek potada eritildiği bir kaynak olarak çok kıymetli olduğunu düşünüyorum. Bu kaynağa katkı sağlamak ise bir bilim insanı olarak bir gururdur.

Bilgiyi en doğru şekilde hem kendi aramızda hem de sorumlu olduğumuz topluma aktarmak için çalışan derneğimizi bu çabalarından ötürü kutluyor ve daha çok işler yapacağına yürekten inanıyorum. Dünya'nın en önemli bilim dallarından olan Klinik Mikrobiyoloji, yalnız ve ancak bizlerle daha iyi yerlere gelebilecektir.

Umarım ki bu kaynaklar sizlere faydalı olur. Hepinize temiz ve doğru bilgiye ulaşabileceğiniz, sağlıklı ve esen günler dilerim.

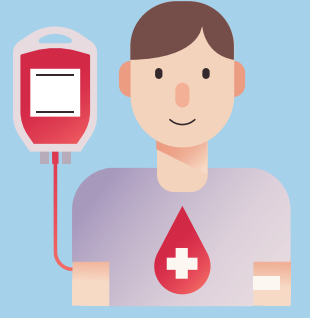
Dr. Selay Demirci Dos Santos Duarte
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

SARS-CoV2 Asemptomatik ve Semptomatik Hastalar ve Transfüzyon Bulaş Riski

SARS-CoV2 Asymptomatic and Symptomatic Patients and Risk for Transfusion Transmission

Corman VM et al. (Transfusion 2 May 2020; doi: 10.1111/trf.15841)

Derleyen: Dr. Aylin İrem Somun (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD)



SARS-CoV2 kan örneklerinde bulunur mu?

Çeşitli çalışmalarda SARS-CoV2 RNA'sı kan örneklerinde %15-40 oranlarında saptanmıştır. Bazı çalışmalarda kanda pozitifliğin aralıklı olarak saptandığı bildirilmiştir. Ancak asemptomatik hastalarda çoğunlukla kan örneklerinde viremi saptanmadığından kan yoluyla bulaşmanın ihmal edilebilir düzeyde olduğu, bu konunun aydınlatılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.

Kan bağıışı kriterleri nelerdir ve bulaşma riski var mıdır?

Pandemiyle birlikte COVID-19'un kan yoluyla bulaşıp bulaşmayacağı ve minimal semptomları olan SARS-CoV2 pozitif hastaların kan bağıışını ne kadar süre ertelemesi gerektiği soruları ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmaya PZR ile SARS-CoV2 tespit edilen 18 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmanın sonuçları nelerdir?

- Hastaların 3'ü asemptomatik, 15'i ise semptomatik (7'sinde gribal semptomlar, 5'inde gribal semptomlar ve ateş, 2'sinde pnömoni, 1'inde ARDS) olarak değerlendirilmiştir.
- Üç hastanın Almanya'da kan bağıışı için gerekli olan kriterleri karşıladığı tespit edilmiştir.
- Tüm hastaların oral sürüntü ya da balgam örnekleri RT-PZR testiyle pozitif saptanmıştır.
- Hastalardan toplam 77 kan örneği alınarak RT-PZR yapılmıştır.
- Sadece ARDS kliniği olan hastadan alınan 8 serum/plazma örneğinin birinde RNAemi saptanmıştır.
- Yapılan bir çalışmada SARS-CoV2 RNAemi durumu ile yükselmiş IL-6 seviyesi arasında yakın bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç olarak,

RNAemi saptanması kan yoluyla bulaşma olabileceği anlamına gelmemektedir. Transfüzyonda verilen kanın, hematojen yolla bulaşmaya neden olabilen canlı virüsleri barındırıp barındırmadığı bilinmemektedir.

Bugüne kadar, son 20 yılda ortaya çıkan diğer iki koronavirüse benzer şekilde (SARS-CoV ve MERS-CoV) SARS-CoV2 için hematojen yolla bulaşma gösterilmemiştir.

Tablo. Asemptomatik ya da semptomatik 18 hastada SARS-CoV2'nin moleküler tespiti

Patient*	Age	Oral swab**/sputum	Blood [#]			No symptoms	Symptoms ^{##}				
			Number of tests performed	Whole Blood qRT-PCR Ct	Serum qRT-PCR Ct		Plasma qRT-PCR Ct	Asymptomatic +/-	Flu-like +/-	Fever +/-	Pneumonia +/-
	18 – 65 y	qRT-PCR Ct									
01	x	30.10	1		1 x neg.		+	-	-	-	-
02	x	24.39	7	4 x neg.	3 x neg.		+	-	-	-	-
03	x	30.25	7	4 x neg.	3 x neg.		- [§]	-	-	-	-
04	x	32.13	6		6 x neg.		-	+	-	-	-
05	x	31.67	7		7 x neg.		-	+	-	-	-
06	x	20.06	1		1 x neg.		-	+	-	-	-
07	x	24.14	2		2 x neg.		-	+	-	-	-
08	x	27.21	1		1 x neg.		-	+	-	-	-
09	x	28.46	7		7 x neg.		-	+	-	-	-
10	x	17.44	1		1 x neg.		-	+	-	-	-
11	x	15.35	5	2x neg.	3 x neg.		-	+	+	-	-
12	x	37.32	8		8 x neg.		-	+	+	-	-
13	x	31.05	1		1 x neg.		-	+	+	-	-
14	x	28.43	2	1x neg.	1 x neg.		-	+	+	-	-
15	x	39.1	3		2 x neg.	1 x neg.	-	+	+	-	-
16	x	34.8	2			2 x neg.	-	+	+	+	-
17	x	pos. ^{§§}	8		4 x neg.	4 x neg.	-	+	+	+	-
18	x	22.6	8		4 x neg.	3 x neg. 1 x pos. [§]	-	+	+	+	+

Fekal Biyoaerosoller SARS-CoV2 için Bir Bulaşma Yolu mu?

Put a lid on it: Are faecal bio-aerosols a route of transmission for SARS-CoV-2?

McDermott CV et al. (J. Hosp. Infect. Apr 18, 2020; doi: 10.1016/j.jhin.2020.04.024)

Derleyen: Dr. Müge Hacer Özkarataş (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD)



Fekal biyoaerosoller nasıl oluşabilir?

Canlı patojenler içeren biyoaerosoller **tuvalet sifonu ile oluşabilir** ve sifon ile oluşan damlacıkların %95'i solunum yolu enfeksiyonu şüphesi ($\leq 2 \mu\text{m}$) uyandıracak kadar küçüktür.

Gastrointestinal sistem ve bulaşma arasındaki ilişki nedir?

- COVID-19 hastalarında diyare dahil olmak üzere gastrointestinal semptomların olduğu iyi bilinmektedir.
- Gastrointestinal semptomları olmayan hastalarda dışkıda virüs atılımı görülebilir, bu da solunum semptomları olmayan asemptomatik bireylerin fekal-oral yolla bulaşma kaynağı olmasına yol açabilir.
- Bu konuyla ilgili araştırmalar sürerken, fekal-oral yolla bulaşma potansiyeli göz ardı edilmemelidir.

Fekal biyoaerosol bulaşına karşı alınabilecek önlemler nelerdir?

Hastanelerde tuvaletlerin üstünün kapatılması veya sifonsuz klozetlerin kullanılması ve çevresel dekontaminasyon protokollerinin uygulanması önerilebilir.

Cevaplanmayı bekleyen sorular nelerdir?

- Tuvalet sifonu, aerosol oluşumuna yol açan klinik işlemlere benzer şekilde damlacık ve canlı SARS-CoV2 içeren aerosol oluşumuna yol açıyor mu?
- Belirli koşullar altında, canlı SARS-CoV2 içeren aerosoller sağlık kuruluşlarının ve kamu binalarının havalandırma sistemlerinde dolaşabilir mi?
- Oluşan bu aerosollerin alveolar dokuya nüfuz ettiği göz önüne alındığında, tuvaletlerden aerosollere maruziyet, solunum damlacıklarına kıyasla daha ciddi hastalıklara yol açabilir mi?
- Bu maruziyet yolu sağlık çalışanları, yatan hastalar ve temizlik personeli için ciddi veya kritik klinik tablo oluşturma açısından daha yüksek risk oluşturur mu?

Emzirme ve Koronavirüs-2019 Hastalığı: Avrupa Neonatoloji ve Perinataloji Cemiyetleri Birliği Tarafından Onaylanmış Olan İtalyan Neonatoloji Derneği Geçici Önerileri

Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal&Perinatal Societies

Davanzo R et al. (Matern Child Nutr 2020;e13010; doi: 10.1111/mcn.13010)

Derleyen: Dr. Aydan Karagül (Antalya EAH, Tıbbi Viroloji)



Doğum sonrasında anne ve bebeğin bakımı ve anne sütü ile beslenme konusundaki sorulara açıklık getirmek amacıyla İtalyan Neonatoloji Derneği (Italian Society of Neonatology; SIN) literatür bilgilerini derlemiş, fikir birliği oluşturmuştur ve bu konsensus Avrupa Neonatoloji ve Perinataloji Cemiyetleri Birliği tarafından onaylanmıştır.

Yenidoğanda COVID-19 enfeksiyonu hakkında mevcut bilgiler nelerdir?

- Transplasental yolla bulaşma olup olmadığı henüz açıklık kazanmamıştır. Bununla birlikte, geçmiş SARS-CoV1 ve MERS-CoV salgınlarına benzer şekilde, fetüs ve yenidoğan klinik sonuçlarında (örneğin prematürite), SARS-CoV2 enfeksiyonunun anneden bebeğe bulaşmasından ziyade annedeki enfeksiyonun şiddeti ve mevcut obstetrik hastalıklar daha etkili olabilir.
- Mevcut bilgiler COVID-19 enfeksiyonunun *intrauterin* bulaşmayı desteklememektedir. Dolayısıyla yenidoğanda görülen bir COVID-19 enfeksiyonu, antepartum dönemden ziyade postpartum dönemde anneden solunum yolu ile bulaş sonucu olabilir.
- Yenidoğan COVID-19 olgularında daha büyük yaş gruplarına kıyasla klinik daha hafif seyretmektedir.

Enfekte annenin emzirmesi teşvik edilmeli midir?

- Mevcut bilimsel bilgiler ışığında, diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarındakine benzer şekilde enfekte annenin sütü bir bulaşma yolu olarak kabul edilmez.
- Enfekte hastanın sekresyonları ile teması ve damlacık yoluyla bulaşmanın azaltılmasına yönelik doğru enfeksiyon kontrol önlemleri alınarak emzirme teşvik edilmelidir.

Anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi konusunda sağlık otoritelerinin mevcut önerileri nelerdir?

DSÖ, UNICEF, ISS, IUOG, RCOG, ve ABM'nin önerileri ile uyumlu olacak şekilde hazırlanmış olan SIN ve UENPS'nin geçici talimatları *Tablo'da* özetlenmiştir.

Anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi konusunda İtalyan Neonatoloji Derneğinin (SIN), önerileri nelerdir?

- Anne ve yenidoğanın sağlık durumlarının iyi olması durumunda anne ve bebeğin iletişimini güçlendirmek ve emzirmeyi başlatmak üzere tıbbi yönetiminin birlikte yapılması tercih edilmelidir. Asemptomatik ya da az semptomu olan, yeni COVID-19 tanısı almış ya da COVID-19 açısından değerlendirilmekte olan annelerde bu yol izlenebilir.
- Ciddi solunum yolu enfeksiyonu olan (ateş, öksürük ve diğer solunum semptomları olan) anne ya da bebeğine bakamayacak kadar durumu ağır olan anne RT-PZR test sonucu çıkana kadar bebeğinden ayrılmalıdır. Test sonucu pozitif ise anne ve bebeğin bakımına ayrı odalarda devam edilmelidir. Test sonucu negatif olması durumunda ise anne bebeğe bakabileceği sürece aynı odayı paylaşabilir.
- Anne ve bebeği ayırıp ayırmama kararı, yerel epidemiyolojik durumunun elverişliliği, hastane imkanları, annenin imzalı onamının olması gibi durumlar göz önünde bulundurularak bireysel olarak verilmelidir.
- Anne ve bebeğin ayrılması durumunda, **anne sütü yerine başka ürünlerin kullanılmasından kaçınılmalıdır**; bunun yerine anne sütünün sağılması, transferi ve bebeğe taze anne sütü verilmesi önerilmektedir.

- Anne sütü SARS-CoV2 içeriyor olsa bile enfeksiyonun bulaşma yollarından biri olarak kabul edilmediğinden **sağılan anne sütü pastörize edilmemelidir.**
- Yoğun bakım ihtiyacı olan yenidoğan ya da prematür bebek yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) izole edilmeli ve uygun kişisel koruyucu ekipman giymiş eğitimli personel tarafından bakım verilmelidir. Böyle bir kurumda COVID-19 hastası annenin sağılan sütü YDYBÜ'nün özel protokollerine uygun şekilde saklanmalı ve bebeğe verilmelidir.
- Annenin COVID-19 olması durumunda, enfeksiyonun damlacık yolu ile veya solunum sekresyonlarına temas yoluyla bebeğe olası bulaşını önlemek amacıyla sıkı hijyen kuralları uygulanmalıdır.
- Akrafa ve arkadaş ziyaretine izin verilmeyerek oda izole edilmelidir.
- Beşik anneden **2 m uzağa** yerleştirilmelidir; ayrıca oda içinde separatör ya da perde kullanılabilir.
- Bebeğe yakın temas ve emzirme sırasında anne ellerini dikkatlice yıkamalı ve **cerrahi maske** giymelidir. **Annenin FFP2 ya da FFP3 maske giymesine gerek yoktur.**
- COVID-19'lu anneye ilaç verilmesi durumunda emzirmenin uygunluğu hasta bazında değerlendirilmelidir.
- Semptomları hafif annenin ve SARS-CoV2 negatif sağlıklı yenidoğanın hastaneden taburcu edilmesi uygun şekilde yapılmalıdır. 48 saatten daha erken eve gönderilme sadece hastane kapasitesinin aşırı yoğun olması durumunda söz konusu olabilir. Anne, sağlık durumu ve isteğine bağlı olarak emzirmeye veya sütünü sağarak bebeğe vermeye devam edebilir.
- Aileye, diğer hastalara ve personele bulaşma riski nedeniyle yenidoğan gözlemsel değerlendirilmelidir. Bebeğin kilo takibi ve emzirme konusunda önerilerde bulunmak amacıyla yapılacak olan yüz yüze görüşmeler mümkün olduğunca telefon görüşmeleri veya teletıp uygulamaları ile yer değiştirmelidir.
- **Taburculuk sonrası 14. günde** yenidoğana check-up uygulanmalı ve faringeal sürüntü örneğinden SARS-CoV2 testi yapılmalıdır.
- Yenidoğanın SARS-CoV2 testinin negatif olduğu doğrulanmış ise, COVID19 açısından takibi taburculuk sonrası **28. günde** sonlandırılabilir.

Makalede göze çarpan veriler:

- Bu kılavuz mevcut pandemi göz önüne alındığında, mümkün olduğunca, **emzirmenin teşvik edilmesi** ve doğumdan sonraki anne-bebek ilişkisi göz önüne alınarak COVID-19 enfeksiyonunun kontrolünü sağlamak amacıyla SİN ve UENPS tarafından hazırlanmıştır.
- Uygun klinik koşullar altında, olası veya doğrulanmış COVID-19 hastası anne doğrudan emzirmeye başlamalı veya sütünü sağıp bebeğe vermeye devam etmelidir.
- Bebeğe yakın temas ve emzirme sırasında anne ellerini dikkatlice yıkamalı ve cerrahi maske giymelidir.
- Emziremeyen annelerin bebeklerine anne sütü yerine başka ürünlerin kullanılmasından kaçınılmalıdır; bunun yerine anne sütünün sağılarak verilmesi önerilmektedir.
- Anne sütü SARS-CoV2 içeriyor olsa bile enfeksiyonun bulaşma yollarından biri olarak kabul edilmediğinden ve sütün biyolojik ve immünolojik özelliklerinin korunabilmesi için sağılan anne sütü pastörize edilmemelidir.

Tablo . Perinatal dönemde annenin ve yenidoğanın bakımına ilişkin öneriler

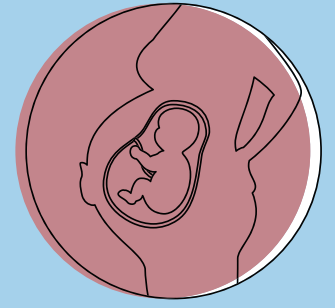
Annenin sağlık durumu	Anneden faringeal sürüntü	Yenidoğandan faringeal sürüntü	Annelerin izolasyonu ^a	Hastanede yenidoğan bakımı ^a	Doğrudan emzirme tavsiyesi	Anneden yenidoğana bulaşı önlemek üzere önlemler ^c
COVID-19 pozitif olduğu bilinen asemptomatik veya pavisemptomatik anne	Önceden yapılmış	Evet	Evet, doğum servisinde izolasyon	Aynı odaya yerleştirme uygulaması, doğum servisinde izolasyon	Evet	Evet
Pavisemptomatik anne COVID-19 şüphesiyle değerlendirme aşamasında	Evet	Yalnızca annenin testi pozitif ise	Evet, laboratuvar testinin sonucu gelene kadar doğum servisinde izolasyon	Aynı odaya yerleştirme uygulaması, en azından laboratuvar testi sonuçlanana kadar izolasyon	Evet	Evet
Solumun yolu enfeksiyonu belirtileri (ateş, öksürük ve sekresyonlar) olan ve yenidoğana bakamayacak kadar hasta olan COVID-19 pozitif veya şüphesiyle değerlendirilme aşamasında anne	Evet veya daha önceden yapılmış	Sadece anne testi pozitifse	Evet, laboratuvar testinin sonucu gelene kadar doğum servisinde izolasyon	Yenidoğan izole edilir ve en azından laboratuvar testinin sonucuna kadar anneden ayrılır. Asemptomatikse yenidoğan ünitesinde veya semptomatikse (örn. solunum hastalığı ile) YDYBÜ'de izole edilir	Hayır; sağılan süt kullanılır, pastörizasyon önerilmez ^b	Evet

^a: İtalya Sağlık Bakanlığı'nın göstergesine göre, sağlık personeli açısından yeterli koruma önlemleri alınmalı.

^b: Anne sütü özel bir manuel veya elektrikli göğüs pompası ile sağlanmalı. Anne, her kullanımdan sonra göğüs pompasının düzgün yıkınması için önerilere uymalı, şişelere ve tüm göğüs pompası parçalarına dokunmadan önce ve sonra daima ellerini yıkamalıdır.

^c: Odada seperatör veya perde, emzirme sırasında ve yenidoğan ile yakın temas öncesi ellerin yıkınması ve anne için cerrahi yüz maskesi kullanımı, bebeğin beşiğinin anneden 2 m uzağa yerleştirilmesi ve akrabaların ve arkadaşların ziyaretlerinin yasaklanması. Annenin FFP2 veya FFP3 yüz maskesi kullanmasına gerek yok.

Vertikal Yolla Bulaşma: Bu Zamana Kadar Neler Öğrendik?



Intrauterine vertical transmission of SARS-CoV2: What we know so far?

Wang C et al. (ISUOG Apr 7, 20; doi: 10.1002/uog.22045)

Derleyen: Dr. Tutku Taşkınoğlu (Düzen Laboratuvarlar Grubu)

Intrauterin bulaşmanın olup olmadığı nasıl gösterilebilir?

- COVID-19'un *intrauterin* bulaşması yönünde en önemli bulgu SARS-CoV2'nin fetal pulmoner dokularda replikasyonunun gösterilmesidir.
- Intrauterin* viral enfeksiyon olup olmadığını araştırmaya yönelik yaklaşım, *plasenta, amniyotik sıvı, kordon kanı ve neonatal faringeal sürüntü örneklerinde virüsün varlığının gösterilmesidir*. Burada önemli olan bu örneklerin kontamine edilmeden ve *intrauterin* koşulları en iyi yansıtacak şekilde doğumdan hemen sonra ve aseptik teknikler ile alınmış olmasıdır.

COVID-19 enfeksiyonunun *intrauterin* yolla bulaşma olasılığını amniyotik sıvı, kordon kanı ve neonatal faringeal sürüntü örneklerinde araştıran çalışma sonuçları nasıldır?

- Mevcut verilere dayanarak, COVID-19'lu kadınlarda *intrauterin* enfeksiyon lehine herhangi bir kanıt yoktur.
- Yapılan çalışmalara hafif-orta şiddette semptomları olan gebeler dahil edilmiştir. Bu hastalarda semptomlar gebeliğin *üçüncü trimesterinde* ortaya çıkmıştır. Bu nedenle bu olgularda COVID-19 enfeksiyonu klinik bulgularının görülmesinden doğuma kadar geçen süre kısadır.
- Plasental bariyer, sitomegalovirüs enfeksiyonunda gözleendiği gibi virüsün anneden fetüse bulaşmasını geçici olarak önlemesinden dolayı, *birinci veya ikinci trimesterde* COVID-19 enfeksiyonu meydana geldiğinde veya doğum gerçekleşene kadar uzun süren bir enfeksiyon tablosunun görülmesi durumunda vertikal bulaşma riskinin olup olmadığı belirsizdir.

SARS-CoV2'nin vertikal yolla bulaşarak *intrauterin* enfeksiyona neden olabileceğini düşündüren nedir?

- Zhao ve ark. tarafından *ACE2'nin insan plasentasında eksprese edildiği* gösterilmiştir. Bu bulgu virüsün ACE2 aracılığıyla transplasental yayılma olasılığının olduğunu düşündürmektedir.
- COVID-19 enfeksiyonu olan annelerde ciddi maternal hipoksemiye bağlı plasental bariyer hasarı oluşabilir ve SARS-CoV2'nin vertikal yoldan bulaşmasına yol açarak *intrauterin* enfeksiyona yol açabilir.

Intrauterin enfeksiyonu düşündürecek serolojik bulgular olabilir mi?

- Bir çalışmada yenidoğan kanında IgM antikorunun pozitif saptanması nedeniyle SARS-CoV2'nin *intrauterin* bulaşabileceği düşünülmüştür. Ancak bu çalışmada kordon kanı, plasenta ve yenidoğanların solunum örneklerinde SARS-CoV2 RNA negatif bulunmuştur. Bilindiği gibi IgM antikor testlerinde yanlış pozitiflik olabilir.
- Başka bir çalışmada doğumdan sonra 14 gün içinde IgM ile birlikte IgG antikorlarında ciddi bir düşüş gözlenmiştir. Normalde IgG antikorlarının yarılanma ömrü yaklaşık 21-23 gündür. SARS-CoV2 IgG ve IgM antikorlarının gelişimi arasındaki süre ortalama bir haftadır. İlk 14 günde IgM antikorları ile birlikte IgG antikorlarında da hızlı düşüş saptanması, bu IgG'nin olası neonatal enfeksiyonda üretilmiş antikor değil anneden transplasental yolla geçen IgG olduğunu gösterir.
- Bu çalışmalar SARS-CoV2 enfeksiyonunun *intrauterin* bulaşmasını doğrulamak için yeterli kanıt sağlamamıştır.

Sonuç:

Vertikal yolla bulaşmanın olup olmadığının aydınlatılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır:

- **Birinci ve ikinci üç aylık dönemde COVID-19 enfeksiyonu olan gebelerde** yapısal malformasyon, fetal gelişimde gerilik olmak üzere fetal etkiler açısından risklerin değerlendirilmesinin yapıldığı kohort çalışmaları gereklidir.
- COVID-19'lu kadınlardan doğumdan hemen sonra kordon kanı, plasental doku, amniyotik sıvı ve amnion-koryon arayüzü sürüntü örnekleri ve yenidoğandan faringeal sürüntü örneği alınmalı ve incelenmelidir. Mümkünse, düşük yapan COVID19 enfeksiyonu olan gebelerin plasenta örnekleri de incelenmelidir.
- Serolojik testler önemli olabilir. Doğumdan hemen sonra alınan biyolojik örneklerde PZR testi negatifken, yenidoğanda IgM ve IgG antikorları pozitif saptanırsa, bebeğin IgG antikor düzeylerinin longitudinal takibi gereklidir. Bebekteki IgG antikorları altı ay içinde negatif hale gelirse, intrauterin enfeksiyon olasılığı dışlanabilir. Bebekteki IgG antikorları on sekiz aya kadar veya daha uzun devam ederse, konjenital enfeksiyon tanısı doğrulanabilir.

Sularda Koronavirüs Varlığı: Sularda Bulunması, Dayanıklılığı ve Konsantrasyon Metotları - Kapsamlı Bir Derleme

Coronavirus in water environments: Occurrence, persistence and concentration methods - A scoping review

La Rosa G et al. (Water Research 179 (2020) 115899; doi: 10.1016/j.watres.2020.115899)

Derleyen: Dr. Nazlı Gürkan (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD)



Koronavirüsler doğadaki ve şehirlerdeki sularda var mı?

- Nehir, göl gibi yerüstü sularında ekolojik olarak bulunması beklenen Reovirüs, Herpesvirüs ve Koronavirüs ailesine ait virüs genomları saptanmıştır.
- Tüm dünyada şehir atık sularında SARS-CoV varlığı gösterilmiştir.
- Çin'den yapılan bir çalışmada hastane atık sularından SARS-CoV viral RNA'sı dezenfeksiyon işlemlerinden önce tüm sularda (10/10), dezenfeksiyon işlemlerinden sonra ise 3/10 örnekte saptanmış, ancak enfeksiyöz SARS-CoV tespit edilmemiştir.

Koronavirüs sularda stabil kalabilir mi?

SARS-CoV, hastane atık sularında, evsel atık sularında ve çeşme sularında 20 °C sıcaklıkta 2 gün, 4 °C sıcaklıkta 14 gün stabil kalabilmektedir. 20 °C'de gaita örneklerinde 3 gün, idrarda ise 17 gün stabil kalabilmektedir. Dolayısıyla ortam sıcaklığı virüsün devamlılığı konusunda son derece önemlidir.

Suda canlı kalmayı etkileyen faktörler için neler söylenebilir?

DSÖ içme suyu rehberlerinde belirtildiği gibi virüsler bakterilere göre dezenfektanlara daha dirençlidir. Ancak SARS-CoV'un klor direnci bakterilerden daha düşüktür ve zarfsız virüslere kıyasla daha hızlı aktivitesini kaybeder.

Suda SARS-CoV inaktivasyonu nasıl sağlanabilir?

- Atık sulardaki SARS-CoV'un aktivitesini azaltmada klor, klordioksite kıyasla daha etkili bulunmuştur.
- Virüsün tam inaktivasyonu için 0,5 mg/L serbest klor veya 2,19 mg/L klordioksit yeterlidir. 10 mg/L klor ile en az 10 dakika ya da 20 mg/L klor ile en az 1 dakika maruziyet sonrası virüs aktivitesini kaybeder.

İnsan koronavirüsleri kontamine içme suyu ile bulaşır mı?

Virüs sularda saptanmakla birlikte *kontamine suların tüketilmesiyle bulaşma olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.*

Makalede göze çarpan veriler:

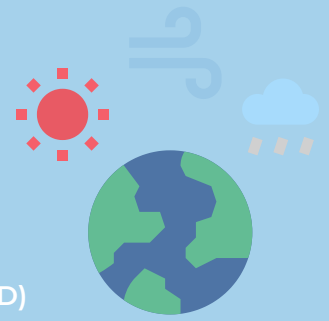
- Zarfsız virüsleri atık su ve diğer su ortamlarından konsantre ederek toplamada kullanılan yöntemler, koronavirüsler için uygun olmayabilir.
- Güncel su dezenfeksiyon uygulamaları koronavirüsler için etkin görünmektedir.
- Filtre edilmemiş suda bulunan parçacıkların virüsün tutunmasını sağladığı düşünülmektedir. Filtre edilmiş suda virüs daha hızlı inaktive olmaktadır.
- Sıcaklık gibi çevresel faktörler sudaki CoV stabilitesini etkilemektedir. Sıcaklığın artması virus inaktivasyonunu hızlandırmaktadır. İklim ve mevsimsel koşullara göre su içindeki CoV dayanıklılığının araştırılan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Ortam Sıcaklığı COVID-19'un Yayılımını Etkiler mi?

Temperature significantly changes COVID-19 transmission in (sub) tropical cities of Brazil

Prata DN et al. Sci Total Environ 2020 Apr 25;729: 138862; doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138862)

Derleyen: Dr. Sedat Vezir (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD)

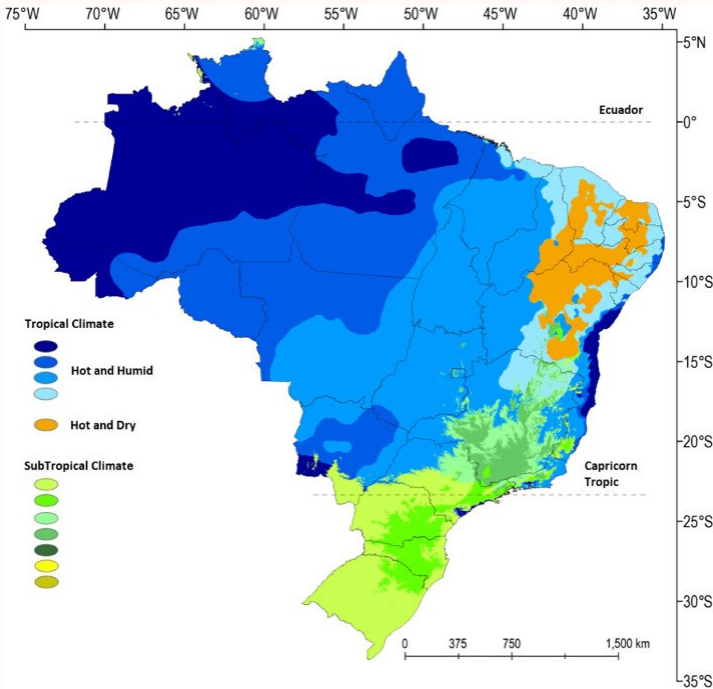


Çalışmanın, COVID-19'un yayılımı ve sıcaklık arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer çalışmalardan farkı nedir?

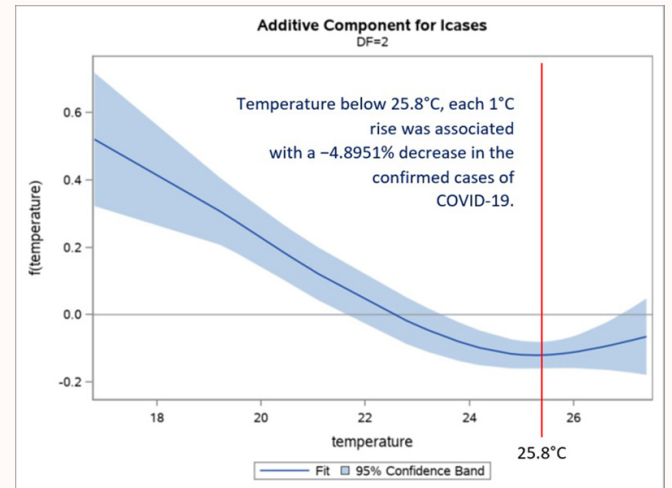
Diğer çalışmalar, sıcaklık değerleri $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ile $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ arasında değişen tropikal olmayan ülkelerde (30° kuzey enlemi ve üzeri) yapılmıştır. Brezilya, topraklarının çoğu kuzeyde Yengeç Dönencesi (yaklaşık $23^{\circ} 26'$ kuzey) ile güneyde Oğlak Dönencesi (yaklaşık $23^{\circ} 26'$ güney) arasında yer alan geniş ve tropikal bir ülkedir (Şekil 1). Brezilya'nın coğrafi durumu, SARS-CoV2'nin farklı iklim ve bölgelerde yayılımını incelemek için uygundur çünkü Brezilya'da sıcak ve kavurucu iklime sahip belirli alt bölgeler ile ılıman iklime sahip bölgelerin karşılaştırılması mümkündür. Çalışmada, eyalet başkentlerindeki yıllık ortalama sıcaklıklar ile COVID-19 vakaları arasındaki ilişki araştırılarak, Brezilya tropikal havasının koronavirüsün yayılımındaki rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

Sıcaklık ile nasıl bir ilişki bulunmuştur?

- Çalışma 27 Şubat-1 Nisan 2020 tarihleri arasındaki 586 olguyu kapsamaktadır. Brezilya'da yıllık ortalama sıcaklık $16,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ile $27,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ arasında değişmektedir.
- Elde edilen sonuçlar, sıcaklık ve doğrulanmış olgu sayısı arasında negatif doğrusal bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.
- 25,8 °C'nin altında** her $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklık artışının, COVID-19'un günlük kümülatif doğrulanmış olgu sayısında %4,8951 ($t = -2,29$, $p = 0,0226$) azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Şekil 2).
- 25,8 °C üzerinde** ise eğri düzleşmiştir ve bu durumu açıklayabilecek herhangi bir veri bulunamamıştır.



Şekil 1. Brezilya, tropikal ve subtropikal iklim haritası. Brezilya'da yıllık ortalama sıcaklık $16,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ile $27,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ arasında değişmektedir. Bu nedenle Brezilya'da sıcak iklime sahip güneydeki bölgeler ile ılıman iklime sahip kuzeydeki bölgelerin karşılaştırılması mümkündür.



Şekil 2. Konfirme edilmiş COVID-19 olgularının günlük kümülatif log değeri. $25,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin altında her $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklık artışına karşılık, COVID-19'un günlük kümülatif olgu sayısında %4,8951 ($t = -2,29$, $p = 0,0226$) azalma gözlenmektedir.

Kan ve Anal Sürüntü Örneklerinde SARS-CoV2 RNA'sının Saptanması, COVID-19 Hastalığının Şiddetinin Bir Göstergesi Olabilir mi?



Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity

Chen W et al. (Emerg Microbes Infect. 2020, vol 9; doi: 10.1080/22221751.2020.1732837. eCollection 2020)

Derleyen: : Dr. Tuba Dal (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD)

Çalışmanın amacı nedir?

- Sunulan bu çalışmada COVID-19 tanısı PZR ile doğrulanmış hastalarda, faringeal sürüntü, kan ve anal sürüntü örneklerinden çalışılan PZR testlerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.
- Bu veriler ışığında örnek türüne göre PZR sonuçları ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.
- Pnömoni tanısı almış hastalar hafif veya şiddetli klinik tablosu olanlar şeklinde iki grup altında değerlendirilmiştir.

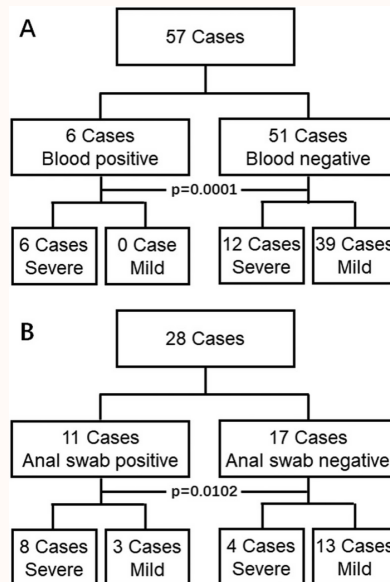
Çalışmadan elde edilen bulgular nelerdir?

Kan örnekleri:

- Çalışmaya dahil edilen 57 olgunun 6'sında kan örnekleri PZR ile pozitif (+) saptanmıştır.
- Kan PZR sonucu (+) olan 6 hastanın hepsinde (%100), PZR sonucu (-) olan hastaların ise sadece 12'sinde (% 23,5) hastalığın ciddi seyrettiği görülmüştür.
- Kan PZR sonuçları (+) ve (-) olan gruplar arasında semptomların şiddeti açısından da anlamlı fark tespit edilmiştir ($p = 0.0001$).
- Serumda viral RNA'nın saptanması ile hastalık şiddeti arasında güçlü bir korelasyon görülmüştür (p değeri = 0,0001) (Şekil).

Anal sürüntü örnekleri:

- Anal sürüntü örneği alınan 28 olgunun 11'inde PZR (+) saptanmıştır.
- Anal sürüntü örneği PZR sonucu (+) olan 11 olgunun 8'inde (% 72,7) ve PZR sonucu (-) olan 17 olgunun 4'ünde (% 23,5) hastalığın ciddi seyrettiği belirlenmiştir (Şekil).



Şekil. Kan ve anal sürüntü örneklerinin PZR sonuçları

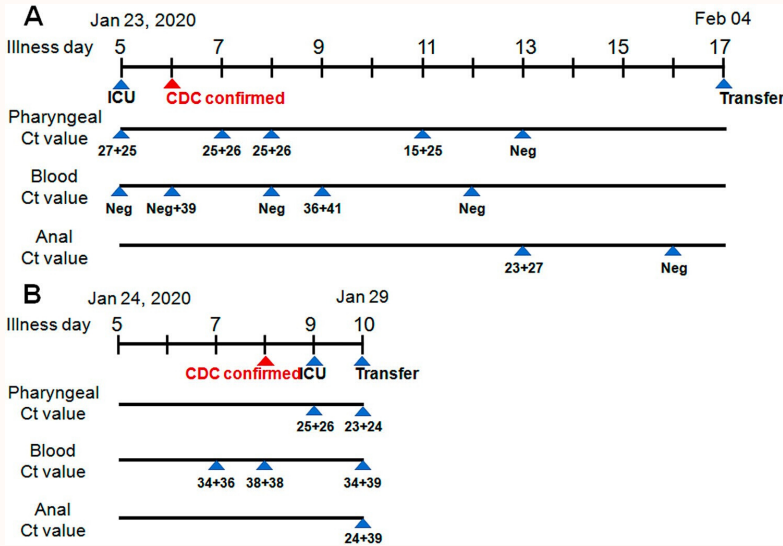
Hem kan hem de anal sürüntü örneği PZR (+) saptanan iki vakanın analizi:

Hasta 1:

- Wuhan'a seyahat öyküsü olan ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) izlenen hasta 5 gün süren ateş ve bir gündür devam eden kuru öksürük şikayeti ile doktora başvurmuştur. Hastanın radyografik incelemeler ile teyit edilmiş pnömonisi mevcuttur.
- Faringeal sürüntülerde hastalığın 5., 7., 8. ve 11. gününde viral RNA konsantrasyonlarının yüksek olduğu görülmüştür. Faringeal sürüntü örneğinde 13. günde PZR sonucu (-) saptanırken anal sürüntü örneğinde 13. günde yüksek konsantrasyonda viral RNA tespit edilmiştir (Şekil 2).
- Kan PZR sonuçları ise 5. ve 6. gün (+), 8. gün (-), 9. gün (+) ve 12. gün (-) olarak bulunmuştur.

Hasta 2:

- Ateş ve kuru öksürük şikayetleriyle hastaneye başvuran hastada enfeksiyon tablosu ciddi seyretmiştir.
- Kan örneklerinde 7. ve 8. günlerde PZR pozitif saptanmıştır.
- Faringeal sürüntü örneklerinde 9. günde PZR pozitif olup hasta aynı gün YBÜ'ye transfer edilmiştir.
- Viral RNA, 10. günde faringeal sürüntü örneğinde, kanda ve anal sürüntü örneğinde tespit edilmiştir. Anal sürüntü örneğindeki viral RNA konsantrasyonu kan örneğine kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Şekil 2).



Şekil 2. Kan ve anal sürüntü örneklerinde viral RNA saptanmış olan iki hastanın PZR diyagramı.

Hastalık günü: Ateş, kuru öksürük gibi belirgin klinik semptomların başlangıcını temsil etmektedir.

“CDC confirmed”: CDC tarafından PZR pozitifliğinin onaylandığı gün.

Transfer: YBÜ'de yatan hastanın, daha iyi tıbbi bakım almak için başka bir hastaneye transfer edildiği gün Faringeal, kan ve anal örneklerin PZR Ct değerleri okla gösterilmiştir.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar nelerdir?

- Solunum yolu örnekleri dışındaki örneklerde viral RNA saptanması hastalığın şiddetli seyredeceğine ve hastanın özel bakıma ihtiyaç duyabileceğine dair bir gösterge olabilir.
- Serumda viral RNA saptanabilir düzeye geldiğinde hastanın klinik tablosu ağırlaşmaktadır.
- Anal sürüntü örneğinde viral RNA'nın gösterilmesi ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.
- Birinci hastada hastalığın 13. gününde anal sürüntü örneğinde yüksek konsantrasyonda viral RNA saptanırken kan ve faringeal örneklerin PZR sonucu (-) saptanmıştır. İkinci hastada ise aynı gün içinde alınan örneklerde anal sürüntü örneğinde, faringeal sürüntüye kıyasla daha yüksek viral RNA saptanmıştır. Bu veriler, solunum sistemi dışında sindirim sisteminde de virüs replikasyonu olabileceğini düşündürmektedir.
- Pulmoner alveollerde replike olan koronavirüsün, alveolar damarların parçalanması ile kana geçtiği düşünülmektedir. Virüsün daha sonra, ACE2 reseptörünün yüksek oranda ifade edildiği sindirim sisteminde reenfeksiyona neden olduğu savunulmaktadır.
- Yarasa kaynaklı koronavirüsün domuz sindirim sisteminde replike olduğunun gösterilmesi de virüsün insan sindirim sisteminde de replike olabileceğini düşündürmektedir.

COVID-19 Tedavi Eden Sağlık Çalışanları Solunum İzolasyon Önlemleri mi Almalıdır, Damlacık İzolasyon Önlemleri mi?

Airborne or Droplet Precautions for Health Workers Treating Coronavirus Disease 2019?

Bahl P et al. (J Infect Dis; doi: 10.1093/infdis/jiaa189)

Derleyen: Dr. Büşra Betül Özmen Çapın (Marmara Üniversitesi Pendik EAH, Tıbbi Parazitoloji)

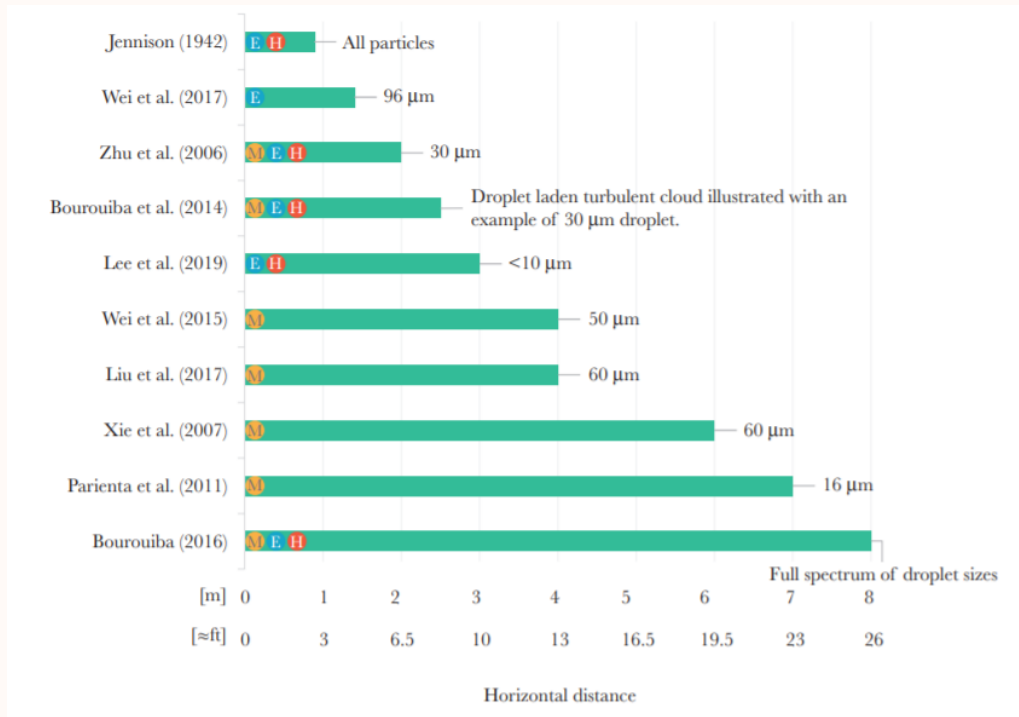


DSÖ, koronavirüse yönelik hangi korunma yöntemlerini önermektedir?

- SARS epidemisi boyunca vakaların %21'ini sağlık çalışanları oluşturmuştur. DSÖ, sağlık çalışanlarının korunmasına yönelik yayınladığı rehberde, COVID-19 şüpheli hastaya rutin bakım veren sağlık çalışanı için temas ve damlacık izolasyon önlemleri önermektedir. Rutin bakım için tıbbi maske önerilmekte, aerosol oluşumuna yol açabilecek işlemlerde damlacık izolasyonu önlemlerine ek olarak FFP-2/3 (solunum maskesi) kullanımı önerilmektedir.
- Damlacık yoluyla bulaşma koruyucu önlemleri arasında enfekte hastayla *bir metre* mesafe korunması bulunmaktadır. Bu önlem, büyük damlacıkların yatay olarak en fazla bir metre saçılabilirdiği bilgisine dayandırılmaktadır. COVID-19 güncel rehberleri, sadece damlacık ve temas yoluyla bulaşmayı kabul etmekte ve sağlık personelinin korunması için gereken mesafeyi bir metre olarak belirlemektedir.

Solunum damlacıkları kaç metreye kadar saçılabilir?

- Bu derlemede, solunum damlacıklarının horizontal ne kadar uzaklığa gidebileceği ile ilgili Mart 2020'ye kadar yayınlanmış çalışmalar değerlendirilmiştir. Sekiz çalışmada 60 µm'den küçük damlacıkların yatay saçılma uzaklığının **2 metreden** fazla olduğu gösterilmiştir. Yedi çalışma modelleme yöntemlerine dayalıdır ve bu çalışmalarda damlacıkların **yatay saçılımının 2-8 metre** arasında değiştiği bildirilmiştir.
- *Şekil'*de tüm çalışmalarda saptanan damlacık saçılımı yatay uzaklıkları gösterilmektedir.



Şekil. Damlacıkların horizontal yayılım uzaklıkları. E: Deneysel çalışma, H: İnsan çalışması, M: modelleme

COVID-19 hangi yollarla bulaşabilir?

- COVID-19'un SARS-CoV'a benzer şekilde temas, damlacık ve hava (solunum) yoluyla bulaşması söz konusudur. Üst ve alt solunum yollarında SARS-CoV2 viral yükünün saptanması ve laboratuvar koşullarında aerosol oluşumu sonrası **3 saat** ortam havasında virüs saptanması hava yoluyla bulaşın mümkün olduğuna işaret etmektedir.
- *Normal nefes alıp verme sırasında* mevsimsel koronavirüslerin damlacıklardan çok *aerosolle atılmakta* olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda farklı yöntemler kullanıldığı için elde edilen bulguların doğru okunması gerektiğine dikkat çekmekle beraber damlacık önlemlerinde önerilen koruyucu mesafenin bir metre olduğu ve bu önerinin güncel bilimsel verilere dayanmadığı görülmektedir.

Bulaşa sebep olabilecek parçacık boyutu nedir? Damlacık saçılımı nelerden etkilenir?

- 5 µm'den küçük parçacıklarla hava yoluyla bulaşma olduğu konusunda uzlaşılsa da damlacık yolu ile bulaşmada en küçük parçacık büyüklüğü ile ilgili literatürde farklı veriler mevcuttur. Damlacık yoluyla bulaşma için sınır değeri 100 µm olarak belirten çalışma olduğu gibi 10 µm'den büyük parçacıklar şeklinde bildiren çalışmalar da vardır. DSÖ sınır değer olarak 5 µm'yi kullanmakta; 5 µm ve daha küçük parçacıklarla hava yoluyla, 5 µm'den daha büyük parçacıklarla damlacık yoluyla bulaşma olduğunu bildirmektedir. Ancak 10 µm'den büyük çapta parçacıkların hava yoluyla bulaşabileceği de belirtilmektedir. Damlacık büyüklüğünün damlacıkların solunum yolundan çıkmasıyla beraber buharlaşma nedeniyle saniyeler içinde değiştiği de bilinmektedir. Hapşırma ya da öksürme ile açığa çıkan bir damlacık bir saniyeden daha kısa süre içinde havada uçuşan bir parçacık haline gelebilmektedir.
- Araştırılmış başka bir konu sıcaklık, bağıl nem, ventilasyon vb. değişkenlerin damlacık saçılımı üzerine etkisidir. **Bağıl nem arttıkça damlacıklar daha az mesafe kat edebilmiştir.**
- Son zamanlarda yapılan çalışmalar olası patojenle yüklü damlacıkların iki metreden daha uzağa ulaşabildiğini saptamış dolayısıyla belirlenen risk sınırlarının ötesinde enfeksiyon ihtimalini ortaya çıkarmıştır.

Veriler göz önünde bulundurulduğunda korunma yöntemleri nasıl olmalıdır?

- Önceki çalışmalarda solunum yolu enfeksiyonlarında cerrahi maskenin klinik etkinliği olmadığı gösterilmiş ve **solunum maskelerinin aralıklı kullanımının cerrahi maske kullanımı kadar yetersiz olduğu** bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada **cerrahi maske ve solunum maskesi kullanımı arasında fark olmadığı** gösterilmiş ancak kontrol grubu içermediği için eşit derecede etkili mi etkisiz mi olduğu belirtilmemiştir. **Solunum maskesinin ancak devamlı takılı olması halinde etkin olduğu** saptanmıştır.
- SARS-CoV2'nin erken dönemde üst solunum yollarında bulunması ince ve havada asılı parçacıklarda bulunmasına neden olabilir. Influenza çalışmaları, yoğun bir serviste virüs içeren parçacıkların havada saatlerce kalabildiğini saptamıştır. Wuhan'da yapılan bir çalışmada hava örneklerinde ve bacalarda SARS-CoV2 saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma SARS-CoV2'nin bir hastane servisinde kabul gören güvenli mesafenin iki katı olarak en az dört metre yol kat ettiğini göstermiştir. Bu durum **damlacık ve hava yoluyla bulaşmanın aslında iç içe geçmiş olduğunu ve hem solunum yoluyla çıkarılan gaz bulutunda taşınan büyük parçacıklarla hem de doğrudan hava kaynaklı bulaşma olabileceği** savını desteklemektedir.
- Sık kullanılan rehberlerin önerdiği korunma yöntemleri *Tablo'da* verilmiştir.

Tablo. DSÖ, CDC ve ECDC'nin cerrahi maske/solunum maskesi kullanım önerileri

Pathogen	WHO		CDC		ECDC	
	Low Risk	High Risk ^a	Low Risk	High Risk	Low Risk	High Risk
Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)	Respirator ^b	Respirator	Respirator	Respirator	-	-
Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)	Mask	Respirator	Respirator	Respirator	Mask/Respirator ^c	Respirator
Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	Mask	Respirator	Mask	Respirator	Mask/Respirator ^d	Respirator

Abbreviations: CDC, Centers for Disease Control and Prevention; ECDC, European Centre for Disease Control and Prevention; WHO, World Health Organization.

^aHigh risk are the situations involving an aerosol-generating procedure, ie, endotracheal intubation, bronchoscopy, open suctioning, administration of nebulized treatment, manual ventilation before intubation, turning the patient to the prone position, disconnecting the patient from the ventilator, noninvasive positive-pressure ventilation, tracheostomy, and cardiopulmonary resuscitation.

^bN/R/P 95/99/100 or FFP 2/3 or an equivalent national manufacturing standard (NIOSH [N, R, P 95, 99, 100] or European CE EN149:2001 [FFP2, FFP3] and EN143:2000 [P2] or comparable).

^cNo clear recommendation. Choice is based on the type of exposure risk defined after preassessment of workplace.

^dHealthcare workers in contact with a suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) case should wear a surgical mask or, if available, an FFP2 respirator tested for fitting.

Damlacıkların yatay eksenindeki yayılımı ile ilgili yapılan çalışmalarla elde edilen sonuçları etkileyen değişkenler nelerdir?

- Çalışma türünün modelleme ya da deneysel olması
- Çalışma modelleme ile yapıldıysa bunun için kullanılan yöntem
- Çalışma objesi olarak insan kullanılmış olup olmaması
- Taneciklerin yatay yayılımı üzerine etki eden diğer etmenler

Aerosol oluşturabilecek yüksek riskli girişimler nelerdir?

- Endotrakeal entübasyon
- Bronkoskopi
- Havayolu temizleme ("open suctioning")
- Nebulize tedavi uygulama
- Entübasyon öncesi yapılan manuel ventilasyon
- Hastayı yüzüstü pozisyona getirme
- Girişimsel olmayan pozitif basınçlı ventilasyon
- Trakeostomi
- Kardiyopulmoner resüsitasyon

Diğer tüm işlemler düşük riskli olarak değerlendirilmektedir.

Damlacık yayılımında yatay uzaklığı belirleyen faktörler nelerdir?

- Solunum yoluyla atılan sıvının viskoelastisitesi
- Solunum şekli
- Nefes verme hızı
- Buharlaştırma oranı
- Nefes verme, hapşırma ve öksürme ile oluşan türbülanslı gaz bulutu dinamikleri

Çoğu çalışma ve rehberde kullanılan ve damlacık yoluyla bulaşmada önerilen koruyucu mesafe (1-2 metre) bilgisi hangi kanıta dayalıdır?

Bu bilgi bazı enfeksiyon hastalıkları ile yapılmış çok sınırlı epidemiyolojik ve simülasyon çalışmalarına dayandırılmaktadır. Bazı çalışmalar bu konuda kanıt olarak Jennison'ın çalışmasına (1942) atıfta bulunmaktadır. Bu çalışma hareketsiz fotoğraflama kullanmış ve görüntülemeyi ağza çok yakın şekilde yapmıştır. Damlacıkların büyük çoğunluğunun bir metre uzaklığa ulaştığı belirtilmiş, ancak bu çıkarımın neye dayanarak yapıldığı ile ilgili detay verilmemiştir. Çalışma, deneylerde kullanılan hareketli film yönteminin (motion picture film) damlacıkları yakalamak için yeterince duyarlı olmadığını kabul etmektedir. Özellikle 1940'lı yılların fotoğraflama teknolojisi düşünüldüğünde çok miktarda damlacık odak dışında kalmış ve kaydedilememiş olabilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar **damlacık yayılımının iki metreden fazla** olduğunu bildirmektedir ve güncel rehberlerde önerilen sosyal mesafe ile enfeksiyon riski mevcuttur.

Makalede göze çarpan veriler:

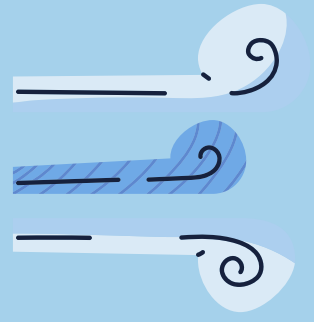
- Damlacıklar saçılırken yatay olarak sekiz metre uzağa ulaşabilir.
- Damlacık yoluyla bulaşma izolasyon yöntemlerine kaynak oluşturan çalışmalarda kullanılan yöntemler, sonuçlar arasında ciddi farklılıklar oluşmasına ve bu sonuçların enfeksiyon kontrol önlemlerine uyarlanmasına engel olunmasına neden olmaktadır.
- Damlacık yoluyla bulaşan enfeksiyon hastalıklarından korunmak için güvenli mesafe ile ilgili önerilerde bulunan güncel rehberlerin, bu verileri sınırlı bilimsel kanıta dayandırdığı ve SARS-CoV2 için damlacık yoluyla korunma yöntemlerinin yeterli olmayabileceğini ortaya koyulmuştur.
- Gelecek çalışmalarla çok sayıda denek, çeşitli koşullar altında test edilerek bulaşma mesafesi mekanizmasıyla ortaya koyulmalı ve elde edilecek kanıta dayalı veriler ile rehberlerde belirtilen bulaşma yolları ve güvenli mesafe önerileri güncellenmelidir.

Koronavirüsün Bulaşma Yolu ile İlgili Yeni Bir Model

Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19

Bourouib L (JAMA 2020;323(18):1837-1838; doi:10.1001/jama.2020.4756)

Derleyen: : Dr. Tuba Dal (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD)



Solunum yolu enfeksiyonları nasıl bulaşır?

- Solunum yolu enfeksiyonları damlacık ya da aerosoller yoluyla bulaşır.
- Büyük damlacıklar buharlaşmadan hızla yere düşerler ve çevrenin kontaminasyonuna yol açarlar.
- Küçük damlacıklar solunum sisteminin ılık ve nemli koşullarından daha soğuk ve kuru dış ortama geçerken, damlacık çekirdeği veya aerosol denen yapılara dönüşürler.

Çalışmanın amacı nedir?

- Bu çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarının bulaş yollarının belirlenmesi için bir modelleme gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın sonuçları nelerdir?

- Çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarının bulaşmasında bilinenlerin haricinde yeni bir mekanizma ortaya konmuştur.
- Hapşırma ve öksürme sırasında ortama saçılan çıkartıların, ortam havasını da içerisinde tutan çok fazlı bir türbülanslı gaz bulutu ile sürüklendiği gösterilmiştir (*Şekil*).
- Türbülanslı gaz bulutu içindeki nemli ve sıcak atmosfer, içerisinde bulunan damlacıkların uzun süre buharlaşmadan kalmasını sağlar. Bu koşullar altında, bir damlacığın ömrü önemli ölçüde uzamakta ve **7-8 metre uzaklığa kadar** sürüklenebilmektedir.
- Damlacıkların bir kısmı yere düşerek yüzeylerin kontaminasyonuna yol açarken diğer damlacıklar hareket halindeki bulutta sıkışıp kalır. Bulut ve damlacık yükünün ivme kaybetmesi sonucunda bulutta kalan damlacıklar buharlaşarak havada asılı kalan damlacık çekirdeklerini oluştururlar.
- Damlacık çekirdekleri saatlerce havada ve havalandırma sistemlerinde kalabilirler. Buharlaşma derecesi ve oranı büyük ölçüde **ortam sıcaklığına** bağlıdır. Bunun yanında hasta çıkartılarının sıvı kompozisyonundan ve gaz bulutunun iç dinamiklerinden de etkilenirler. Çin'de yapılan bir çalışmada, **hastane havalandırma sistemlerinde SARS-CoV2 virüs parçacıklarının gözlenmesi**, bu sonuçları desteklemektedir.
- Makalede cerrahi ve N95 maskelerinin solunum emisyonlarının bu potansiyel özelliği açısından test edilmesi gerektiği bildirilmektedir.



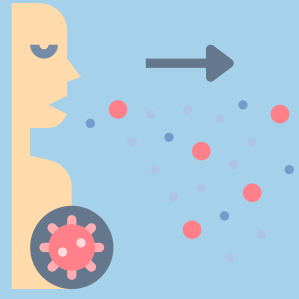
Şekil. İnsan hapşırığı sonrası gözlemlenen “Çok Fazlı Türbülanslı Gaz Bulutu”. Bu modele göre, damlacıklar hava akımının yönüne doğru 7-8 metre uzaklığa kadar sürüklenebilmektedir.

SARS-CoV2 Hava Yoluyla Bulaşabilir mi? Dünya Gerçekle Yüzleşmelidir

Airborne transmission of SARS-CoV2: The world should face the reality

Morawska L et al. (Environ Int. 10 April 2020; doi: 10.1016/j.envint.2020.105730)

Derleyen: Dr. Hilal Bölükbaşı (Ankara Şehir Hastanesi Doku Tipleme Laboratuvarı)



SARS-CoV2'nin hava yolu ile yayılımına dair göstergeler var mıdır?

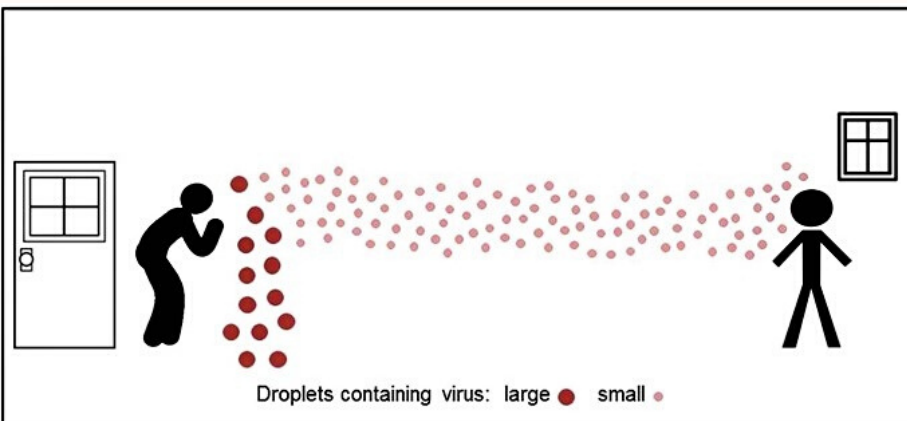
- Solunum damlacıkları, içindeki sıvının buharlaşmasıyla küçülürler ve hava akımı ile taşınmaya başlayarak içindeki virüsleri onlarca metre uzağa kadar taşırlar (*Şekil*).
- SARS-CoV2'nin akrabası SARS-CoV1'in sağlık tesislerinde ve uçaklarda hava yolu ile yayılabildiği bildirilmiştir. Bu çalışmalar kapalı ortamlarda görülen olgularda esas bulaşma yolunun hava yolu ile olduğunu göstermektedir.
- SARS-CoV1 ve SARS-CoV2 arasındaki benzerlik ve virüslerin bulaşma yollarına ilişkin bilgilerimiz, SARS-CoV2 virüsünün de hava yolu ile bulaşabileceği düşüncesini desteklemektedir. Binalardaki hava akımı ve damlacık dinamiğini inceleyen uzmanlar bu konuda hemfikirdir. Yolcu gemilerinde izolasyon ve hijyen kurallarının uygulanmasına rağmen olguların görülmesi, kabinler arasında virüsün yayılmasına sebep olan havalandırma sistemi midir sorusunu akla getirmektedir.

Virüsün hava yolu ile yayılımını önlemek için neler yapılabilir?

- Ulusal ve uluslararası makamların virüsün hava yolu ile bulaştığı gerçeğini kabul etmesi ve buna yönelik gerekli önlemleri alması gerekir.
- Bu önlemler arasında; iç mekanlarda havalandırma oranlarının artırılması, doğal havalandırmanın tercih edilmesi, havanın tekrar sirkülasyona verilmesinden kaçınılması ve aynı ortamı paylaşan kişi sayısının en aza indirilmesi sayılabilir.
- Hastaneler, bakım evleri, dükkanlar, okullar, ofisler, restoranlar, yolcu gemileri ve toplu taşıma araçları gibi yerlerde havalandırma uygulamalarının tekrar gözden geçirilmesi ve havalandırmanın en üst düzeyde yapılması gereklidir. İnsan yoğunluğunun yüksek ve havalandırmanın yetersiz olduğu yerlerde başta maske ve respiratuar olmak üzere kişisel koruyucu ekipman kullanımı önerilmelidir.

Sonuç olarak,

Hava yolu ile bulaşmanın önemini fark edip, kabul etmek ve bu yönde yeterli önlemler almak önümüzdeki günlerde yeni enfeksiyon olgularının ortaya çıkmasını engelleyecek bir adımdır.



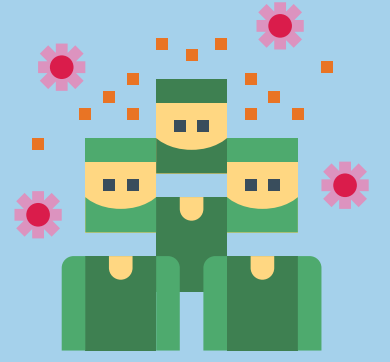
Şekil. Virüs taşıyan küçük damlacıklar onlarca metre uzağa gidebilirken (aerosol yolla bulaşma), daha büyük damlacıklar kaynağa yakın yerde birikir (damlacık yolla bulaşma).

COVID-19'da Aerosol Yolla Bulaşmanın Halk Sağlığı Açısından Önemi Nedir?

Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health

Anderson EL et al. (Risk Anal. 1 May 2020 doi: 10.1111/risa.13500)

Derleyen: Dr. Cihan Yeşiloğlu (Abdi İbrahim, Medikal Direktörlük)



Bildiride SARS-CoV2'nin aerosol yolla bulaşma olasılığı değerlendirilmiştir. Çalışmalardan elde edilen kanıtlar aerosolle bulaşmanın halk sağlığı açısından önemine dikkat çekmektedir.

Aerosol'ün özellikleri nelerdir?

Aerosol, DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), CDC (Hastalık Kontrol Merkezi) ve literatürde de kabul gördüğü şekilde küçük, solunabilir, <5-10 µm boyutlarında, havada asılı kalarak kısa veya uzun mesafeler kat edebilen partiküllerdir.

Aerosol ile bulaşma olabileceğine dair kanıtlar nelerdir?

1. Asemptomatik bireylerden bulaşmayla ilgili olgu sunumları

- ABD'de bir gazete haberine göre aralarında semptomatik kimse olmayan ve sosyal mesafeye dikkat ederek 2,5 saat prova yapan 60 koro üyesinin 45'inde SARS-CoV2 tespit edilmiş veya COVID-19 bulguları görülmüştür.
- Bir gazete haberlerinde, kayak yapmaya giden 700 kişiden 126'sında COVID-19 hastalığına ait bulgular gözlemlendiği, 20 kişinin test sonuçlarının pozitif çıktığı bildirilmiştir.

Bu bulgular normal solunum ve konuşma sırasında ortaya çıktığı bildirilen aerosollerin bulaştırıcı olabileceğini desteklemektedir.

2. Aerosol içerisinde SARS-CoV2 varlığına ait analitik veriler

- SARS-CoV2 hasta odalarının ve odaya yakın bölgelerin **hava ortamında viral RNA** saptanmıştır.
- Yapılan çalışmalarda, SARS-CoV2'nin kontamine olmuş yüzeylerden aerosollerle taşınabildiği bildirilmiştir.
- Bir laboratuvar çalışmasında SARS-CoV2'nin aerosollerde 3 saat kalabildiği ve bu sonuçların SARS-CoV1 ile elde edilen sonuçlarla benzer olduğu bildirilmiştir.

3. Benzer virüslerin aerosoller yoluyla bulaştığına ait bilimsel yayınlar

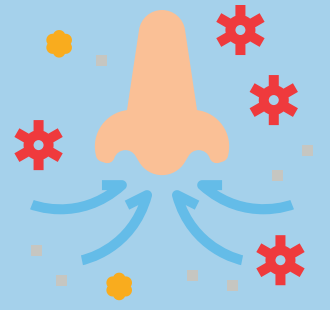
- SARS-CoV1 için 1-3 µm boyutundaki partiküllerin süregelen şekilde havada asılı kaldığı, 10 µm boyutundaki partiküllerin 17 dk, 20 µm boyutundaki partiküllerin 4 dk ve 100 µm boyutundaki partiküllerin 10 sn sonra yere düştükleri gösterilmiştir. Aerosoller yoluyla bulaşmanın koronavirüs dahil olmak üzere birçok virüs için önemli bir bulaşma yolu olduğu bildirilmiştir.
- Enfeksiyöz etkenlerin aerosol yolla bulaşmasının incelendiği bir çalışmada, **<5 µm boyutundaki partiküllerin alveollere ulaşabildiği** ve daha ciddi enfeksiyonlara yol açabildiği belirtilmiştir.
- Koronavirüs, kızamık, su çiçeği gibi zarflı RNA virüslerinin aerosolle bulaştıklarına ait güçlü kanıtlar vardır.

SARS-CoV2'nin Hava Yolu ile Bulaşması ve Kontrolü

On Airborne Transmission and Control of SARS-Cov-2

Maosheng Yao et al. (Sci Total Environ Volume 731, 2020; doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139178)

Derleyen: Dr. Irmak Güzel (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD)



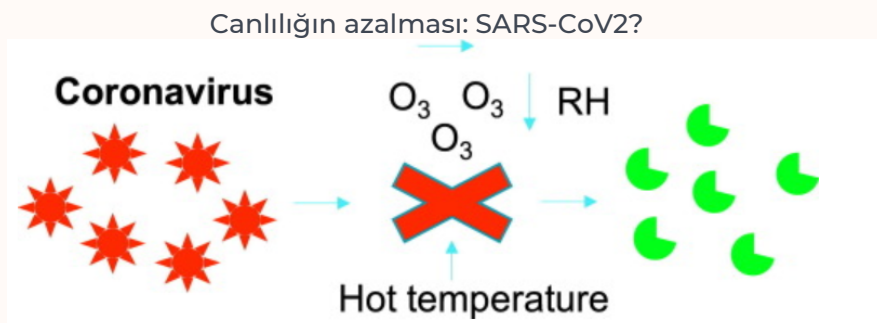
COVID-19 salgınına karşı mücadeleyi en üst düzeye çıkarmak için olası tüm SARS-CoV2 bulaşma yollarının belirlenmesi ve COVID-19 yayılımı üzerine çevresel faktörlerin etkisinin tanımlanması son derece önemlidir. Bu çalışma, SARS-CoV2'nin hava yoluyla bulaşmasıyla ilgili konuları gözden geçirmek ve pandemide uygulanabilir bir kontrol stratejisi geliştirmek için çevresel faktörlerin etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

SARS, Influenza gibi bilinen bazı virüslerin hava yoluyla bulaşması mümkün mü?

- SARS, Influenza, MERS gibi virüsler için, hava yoluyla bulaşmanın varlığını destekleyen kanıtlar da biriktirmektedir.
- Havadaki virüs tespitine ek olarak, virüsün solunum, öksürme ve hapşırma yoluyla yayılımını araştırmak için de birçok çalışma yapılmıştır. Hem ortam havası hem de verilen nefes ile ilgili öne sürülen tüm bu kanıtlar, bilinen bazı virüsler için hava yoluyla bulaşmanın solunum yolu enfeksiyonlarının yayılımında bir rol oynadığını göstermektedir.

SARS-CoV2'nin havadan bulaştığına dair kanıt var mı?

- Bir çalışmada SARS-CoV2 doğrulanmış 13 hastayı barındıran negatif basınçlı odalardan toplanan hava örneklerinin %66,7'sinde ve toplanan kişisel hava örneklerinin %100'ünde SARS-CoV2 pozitifliği gösterilmiştir. Bununla birlikte, toplanan bu hava numunelerindeki SARS-CoV2'nin *kültürü yapıp doğrulanmamıştır*.
- Bir başka çalışmada, toplanan hava örneğinin negatif olduğu gösterilmiş, yoğun bakım ventilasyon fanından toplanan yüzey örneğinde ise virüs tespit edilmiştir.
- Şimdiye kadar canlı SARS-CoV2 varlığı için bir kanıt bulunamamıştır.
- SARS-CoV2'nin **havada en az 3 saat canlı** kalabileceği ve SARS-CoV2'nin, SARS ile eşit **yarılanma ömrüne sahip** olduğu gösterilmiştir.
- SARS-CoV2'nin **çeşitli yüzeylerde günlerce**, örneğin *ameliyat maskesinin dış yüzeyinde 7 güne kadar canlı* kalabileceği gösterilmiştir.
- Aynı virüs ailesine ait olan MERS'in, havada %79 bağıl nem ve 25 °C sıcaklıkta 1 saate kadar canlı kalabileceği gösterilirken, daha düşük bir nem seviyesinde (%24) ve daha yüksek sıcaklıkta (38 °C) virüsün hızla ölmeye başladığı tespit edilmiştir.
- İç mekanlarda insanlar tarafından yayılan minik aerosol parçacıklarının (yaklaşık 1 µm) kaba olanlarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde baskın olduğu gösterilmiştir.
- Tüm bilgiler ışığında, SARS-CoV2'nin, gerekli koşullar sağlandığında minik aerosoller şeklinde havada canlı kalabilme ve ortama yayılabilme olasılığı yüksektir. Buna göre, COVID-19'un hava yolu ile bulaşmasından korunmak için iyi havalandırılmayan iç mekanlarda uygun önlemler alınmalıdır.



SARS-CoV2'nin hava yoluyla bulaşmasını etkileyen çevresel faktörler var mı?

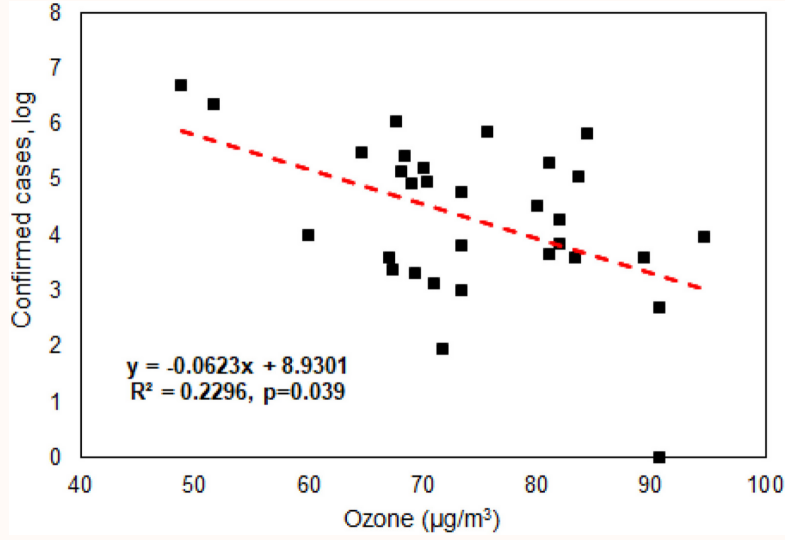
- MERS virüsünün havada kalmasının bağıl neme ve sıcaklığa bağlı olduğu, sıcak ve kuru havada virüs yapısının bozulduğu bildirilmiştir.
- Ozon konsantrasyonu arttığında, influenza virüslerinin (H1N1, H3N2 ve Influenza B) bulaşma yeteneklerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.

Çalışmanın verileri:

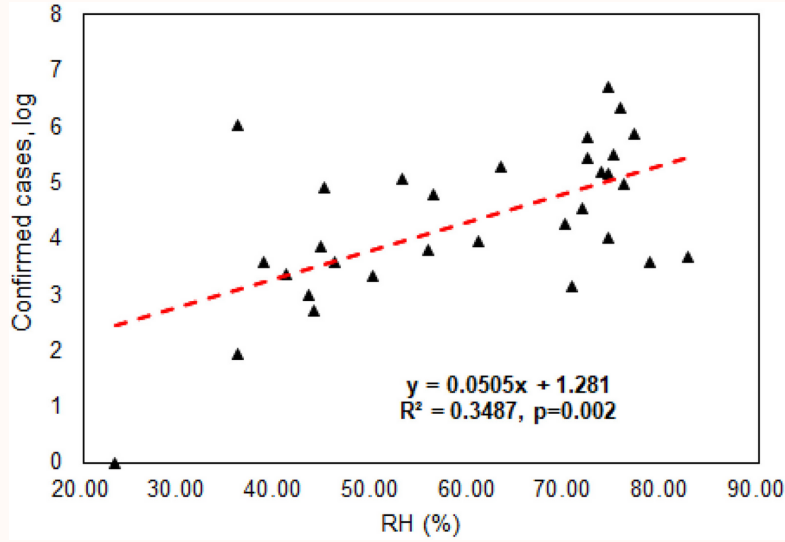
- Çalışmada Çin'in büyük şehirlerinde Ocak-Mart 2020 tarihleri arasında ortamdaki *ozon miktarı* (48,83-94,67 µg/m³) ile *doğrulanmış COVID-19 vakaları* (log ölçeği) arasında istatistiksel olarak **anlamli bir negatif ilişki** olduğu ortaya konulmuştur (p-değeri=0.039). (*Şekil 1*)
- Bu şehirlerde saptanan *ortam ort. bağıl nem* (RH) seviyeleri (%23,33-82,67) ile *doğrulanmış COVID-19 vakaları* (log ölçeği) (p değeri =0.002) arasında istatistiksel olarak **anlamli bir ilişki** saptanmıştır (*Şekil 2*).
- *Doğrulanmış COVID-19 vakaları* ile *sıcaklık* (-13 °C ile 19 °C arasında) arasında da **olası bir ilişki** saptanmıştır (p-değeri=0.003) (*Şekil 3*). Bazı çalışmalarda 56 °C'nin üzerindeki sıcaklıkların SARS-CoV2 için öldürücü olduğu gösterilmiştir.

Havadaki SARS-CoV2 maruziyetine karşı korunma sağlanabilir mi? Hangi maske nasıl kullanılmalıdır?

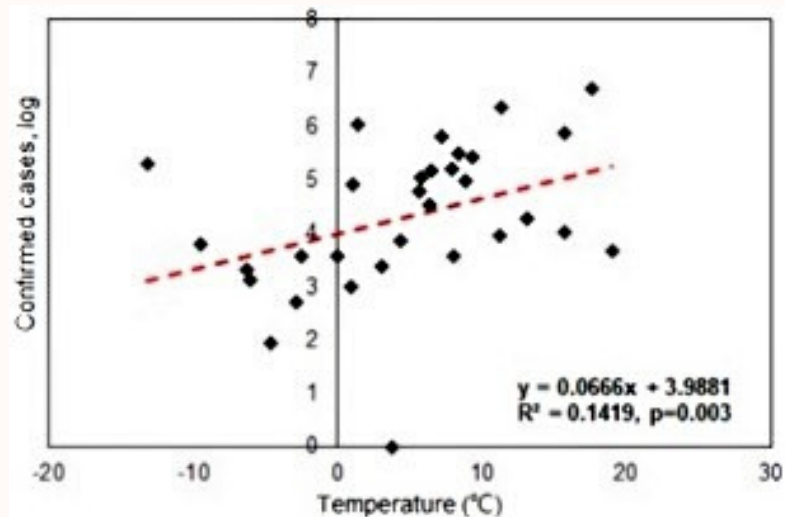
- Viral enfeksiyon, bireyin bağışıklık durumunun yanı sıra yeterli viral yük ve canlılıkla ilişkilidir. Hem sağlık çalışanlarının hem halkın, kişisel korunma için, özellikle SARS-CoV2 aerosolünün zaman içinde birikebileceği, kapalı /yarı kapalı ortamlara girerken, maruz kalma dozunu en aza indirmek için maske takması önemlidir. Bununla birlikte, farklı maskeler farklı koruma etkinliğine sahiptir. Tipik olarak, N95 veya cerrahi maske, 0.3-4.5 µm'lik parçacıklara karşı >%90 genel koruma etkinliğine sahipken 4.5 µm'den büyük parçacıklar için bu oranın yaklaşık %100'e ulaştığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu maskeler damlacık yoluyla bulaşmanın önlenmesi için yeterlidir. Yapılan bir çalışma, cerrahi yüz maskesi kullanmanın insan koronavirüslerinin ve influenza virüslerinin semptomatik bireylerden bulaşmasını önleyebildiğini göstermiştir.
- Bir çalışmada biyolojik etkenlerin havaya yayılımını daha fazla azalttığından cerrahi maske takmanın, N95 tipi maske takmaktan daha fazla yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Hastaların solunum sırasında dışarı verilen hava ile çevreyi daha az kirleteceği için cerrahi maske kullanmaları tavsiye edilir.
- Acil ihtiyaç durumunda maskenin yeniden kullanılabilmesi gereklidir. Daha önce, mikrodalga uygulamasının havadaki MS2 virüslerini (700 W güç seviyesinde 1.7 dakika maruz kalma için >%90) etkili bir şekilde öldürebildiği gösterilmiştir. Yüz maskesinde biriken H1N1 virüsleri için birkaç log azalma sağlanmıştır. **Mikrodalga uygulamasının** test edilen yüz maskelerinin 0.5 µm'den daha büyük parçacıklar için koruma verimliliğini önemli ölçüde etkilemediğini göstermiştir. Ayrıca, maskenin mutlak koruma verimliliğinde belirgin bir düşüş olmadan tekrar tekrar mikrodalgaya tabi tutulabileceği saptanmıştır. Ancak bu yöntemin , metal benzeri parça içermeyen polipropilen yüz maskeleri ile sınırlı olduğu veya parçaların işlemde önce çıkarılması gerektiği belirtilmiştir.



Şekil 1. COVID-19 olgu sayıları ile ortam ozon seviyesi arasındaki negatif ilişki



Şekil 2. COVID-19 olgu sayıları ile ortam nem seviyesi arasındaki pozitif ilişki



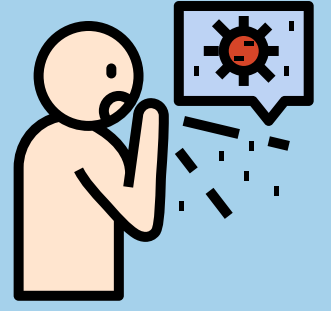
Şekil 3. COVID-19 vaka sayıları ile ortamın sıcaklığı arasındaki ilişki

SARS-CoV2'nin Sağlık Çalışanlarına Hava Yolu ile Bulaşması

Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: A narrative review

Wilson NM et al. (Anaesthesia 20 April 2020; doi: 10.1111/anae.15093)

Derleyen: Dr. Özlem Ulusan Bağcı (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji AD)



Sağlık çalışanlarına SARS-CoV2 bulaşma riskini artıran durumlar nelerdir?

- SARS-CoV1 enfeksiyonunda olguların %20'sini oluşturan sağlık çalışanları SARS-CoV2 enfeksiyonunda da benzer oranda etkilenmişlerdir. Genel olarak SARS CoV2'de alınan önlemler doğrudan veya dolaylı olarak damlacık yolu ile bulaşan enfeksiyonları önlemeye yöneliktir. Ancak SARS-CoV2'de partikül büyüklüğü 5 µm'den küçük olduğu zaman hava yolu ile bulaşma olabileceğine dair veriler mevcuttur.
- Dünya Sağlık Örgütü "aerosol oluşturan işlemler" sırasında hava yolu ile bulaşmanın meydana gelebileceğini belirtmiştir ve standart işlemlerde damlacık yoluyla bulaşmayı önlemek için geçerli olan kurallara uyulmasının yeterli olduğunu, "aerosol oluşturan işlemler" yapılacağı zaman hava yolu ile bulaşmayı önlemek için gerekli önlemlerin alınması gerektiğini belirtmektedir.

SARS-CoV2 hava yolu ile bulaşır mı?

- SARS-CoV2'nin hava yolu ile bulaştığını gösterecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak SARS-CoV1'in hava yolu ile bulaşması ve iki virüsün benzer mekanizmalara sahip olması SARS-CoV2'de de hava yoluyla bulaşma olabileceğini göstermektedir.
- Yüksek viral yükü ve solunum yolu semptomları olan hastalara hava yolu ile ilgili işlem uygulandığında ve aynı odada yakın mesafede virüsleri filtre eden maske kullanılmadan geçen süre arttığında risk artmaktadır. Kişisel koruyucu ekipmanın doğru bir şekilde kullanılmasının son derece önemli olduğu unutulmamalıdır.
- SARS-CoV2 ile hava yolu ile bulaşma olabileceğini düşündüren kanıtlar daha ağır basmaktadır (alveolar akciğer hastalığına erken dönemde yol açabilmesi, alveollerde ACE-2 reseptörünün fazla miktarda bulunması, virüsün dünyada hızlı yayılması, virüsün aerosolize olduğunda bile stabil kalabilmesi, SARS-CoV1'in hava yolu ile yayılması, vs.).

Sağlık çalışanlarına hava yolu ile bulaşmayı etkileyen faktörler nelerdir?

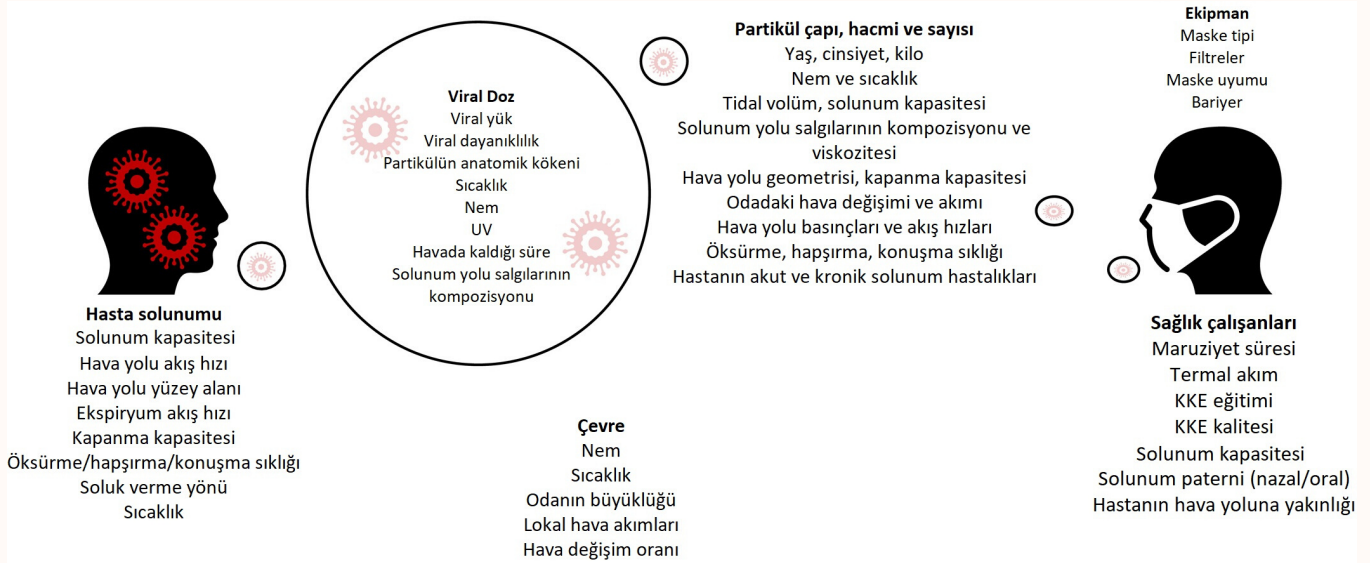
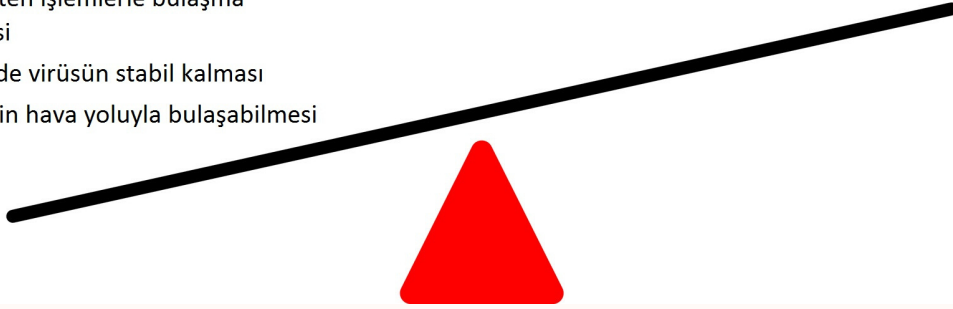
- Sağlık çalışanlarına ait faktörler: Maruziyet süresi, kişisel koruyucu ekipman kullanımı, kullanılan ekipman kalitesi, hastayla olan mesafe, solunum şekli
- Çevreye ait faktörler: Viral yük, sıcaklık, nem, yerel hava akımları, UV
- Partikül sayısı, hacmi, çapı
- Hastaya ait faktörler: Öksürme, konuşma ve hapşırma sıklığı, solunum hızı vb.

Hava yoluyla bulaşmayı düşündüren

- Erken alveoler akciğer hastalığına neden olması
- Semptomatoloji ile virülansın artması (öksürük, dispne, ARDS)
- Tavan fanlarında ve aerosol üreten işlemlerle ilişkili olmayan hava örneklerinde RNA bulunması
- Alveollerde bol miktarda ACE2 bulunması
- Süper yayılma olayları, hızlı küresel bulaşma
- Aerosol üreten işlemlerle bulaşma düşünülmesi
- Aerosol halde virüsün stabil kalması
- SARS-CoV1'in hava yoluyla bulaşabilmesi

Hava yoluyla bulaşmayı düşündürmeyen

- Hastanın soluduğu hava örneklerinin negatif olması
- Hava örneklerinden canlı virüs izole edilememesi
- Kanıtlanmış uzaktan bulaşmanın olmaması
- Gösterilmiş insan veya hayvan deneyi olmaması
- Oral mukoza epitelinde ACE2'nin yoğun ekspresyone edilmesi
- Hava yoluyla bulaşan virüsün tipik olarak RO'nun yüksek olması



Şekil. Spontan solunum yapan hastadan sağlık çalışanlarına aerosol yolla bulaşmada kilit belirleyici özellikler

SARS-CoV2'nin Evcil ve Vahşi Hayvanlara Bulaşma Riski

The risk of SARS-CoV2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID-19 pandemic

Leroy EM et al. (One Health 2020 Apr 13: 100133; doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100133)

Derleyen: Dr. Tuba Müderris (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD)



Büyük salgın evcil hayvanlara bulaştı mı?

- Bugüne kadar, iki köpek ve iki evcil kedide SARS-CoV2 pozitif saptanmıştır.
- Köpeklerden birinin sahibi COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılmış 60 yaşındaki bir kadın hastadır. Köpeğin tükürük ve burun akıntısı örneklerinde (3 kez) düşük miktarda viral RNA saptanmış, kan örneğinde ise özgül anti-SARS-CoV2 antikoru tespit edilmiştir. COVID-19 ile uyumlu herhangi bir semptom gelişmeden köpek kaybedilmiştir. Ölüm nedeni olarak böbrek ve kalp yetmezliği düşünülmüştür.
- Diğer köpek sahibinde test pozitifliği saptanınca aynı evde yaşayan köpeğiyle birlikte karantinaya alınmıştır. Test sonucu pozitif saptanan köpekte herhangi bir klinik bulgu gelişmemiştir. **Köpek ve sahibinden yapılan viral sekansın aynı bulunması enfeksiyonun köpeğe sahibinden bulaştığı hipotezini doğrulamıştır.**
- SARS-CoV2 saptanan kedilerin sahiplerinde de COVID-19 enfeksiyonu saptanmıştır ve aynı köpekler gibi kedilerde de enfeksiyon semptomları tespit edilmemiştir.

Vahşi hayvanlara bulaşma gösterildi mi?

Hayvanat bahçesinde bir kaplanda kuru öksürük ve hırıltı semptomlarının gelişmesi üzerine alınan örnekte SARS-CoV2 pozitifliği saptanmıştır. Bunun ardından diğer 3 kaplan ve aslanların tamamında öksürük ve iştah kaybı görülmüş ancak hayvanların hiçbirinde solunum yetmezliği saptanmamıştır. İzolasyon sonrası hayvanat bahçesindeki diğer hayvanlarda solunum enfeksiyonuna ait hiçbir semptom gözlenmemiştir.

Virüs hayvanlara nasıl bulaştı?

- SARS-CoV2 insanlardan kedi ve köpeklere bulaşma eğilimindedir.
- Virüs esas olarak öksürme, hapşırma, konuşma veya solunum sırasında oluşan damlacıklar yoluyla bulaşır. Bunun dışında temas yoluyla bulaş gerçekleşebilir.
- Ortak yerleşime ek olarak, yalama ve öpüşme hasta insanlar ve onların evcil hayvanları arasında virüsün bulaşmasını kolaylaştırıcı risk faktörleridir.

SARS-CoV2'de türler arası bulaşma görülebilir mi?

İnsanları ve etoburları enfekte eden koronavirüsler filogenetik olarak yakından ilişkilidir. SARS-CoV2'nin "spike" proteini insan, yaban gelinciği, kedi ve reseptör homolojisine sahip diğer türlerin ACE2 reseptörüne bağlanır. Özellikle etoburlar ve diğer küçük memeliler arasında sık karşılaşmalar türler arasındaki bulaşmayı kolaylaştırmaktadır.

"Spike" proteinin yapısı ve türler arası iletimin temeli nasıldır?

"Spike" protein iki alt ünitelerden oluşur. S1 alt ünitesi, "Receptor Binding Domain" (RBD) olarak adlandırılan bölge ile hedef hücreye bağlanır. S2 alt ünitesi konak hücre membranı ile virüsün füzyonunu sağlar. Özellikle RBD olmak üzere S1 proteini virüs genomunun en değişken bölgesidir ve virüsün konak spektrumu ve hücre tropizmi ile yakından ilişkilidir. SARS-CoV2 RBD **yalnızca insan ACE2 reseptörlerine değil aynı zamanda köpek, kedi, sığır, koyun, at gibi evcil ve çiftlik hayvanlarını içeren birçok hayvan türüne de afinite** gösterir. Bu nedenle hayvanlar SARS-CoV2 ile enfekte olabilir ve virüsün yayılmasında ara konaklar olarak hizmet edebilirler.

Sonuç olarak;

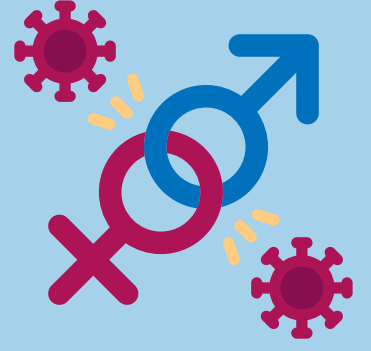
- Koronavirüslerin epidemiyolojik, biyolojik ve virolojik özellikleri, özellikle türler arasında bulaşmanın olabileceğini göstermektedir.
- Büyük bir salgın sırasında hasta sahiplerinden enfekte olan evcil hayvanlar hastalığın yayılmasında rol alabilirler.
- Özellikle yeni doğan hayvanların çok yüksek viral yük ile enfekte olabileceği ve SARS-CoV2'nin farklı evcil hayvan türlerini enfekte edebileceği gösterilmiştir.
- Bu nedenle olağan tedbirler bir sağlık yaklaşımı ve küresel kontrolün parçası olarak acilen alınmalıdır.
- Enfekte evcil hayvanların, COVID-19 enfeksiyonu için bir kaynak oluşturabilir mi sorusunun yanıtlanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SARS-CoV2 ve Cinsel Yolla Bulaşma: Yeni Bir Enfeksiyon Yolu Mu?

Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2): A New Possible Route of Infection?

Patri A et al. (J Am Acad Dermatol. 9 Apr 2020; doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.098)

Derleyen: Dr. Selay Demirci Duarte (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD)



Bugüne kadar COVID-19 hastalığında cinsel yolla bulaşma bildirilmemiştir. Bununla birlikte bir dizi veri, cinsel ilişkinin ek bir doğrudan bulaş yolu olma olasılığını arttırmaktadır. Bu hipotez yakın zamanda tanımlanan muhtemel fekal-oral bulaşma varlığından türetilmiştir.

SARS-CoV2 ve gastrointestinal kanal etkileşimi nasıl olmaktadır?

Bu etkileşimin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Virüsün hücrelere giriş için kullandığı ACE2 reseptörlerine ait mRNA gastrointestinal sistemde yüksek oranda eksprese edilir ve rektal epitelin glandüler hücrelerinde bol miktarda ACE2 proteininin olduğu immunofloresan incelemelerde gösterilmiştir. Ayrıca rektal epitelde SARS-CoV2 RNA'nın tanımlanması ve viral nükleokapsit proteininin hücre içi boyanması, virüsün bu tür epitel hücrelerini enfekte ettiğini göstermiştir.

Feçeste viral RNA'ya rastlanması da virüsün enfekte ettiği hücrelerden salındığını göstermektedir. Tükürükle de bulaşabilir ve epitelde zengin oral kavite mukozasında da ACE2 reseptörleri tespit edilmiştir.

Tükürük ve dışkı virüsü taşıyabiliyorsa ve ACE2 reseptörlerinin varlığı hem oral mukozanın hem de rektal epitelin glandüler hücrelerinde gösterilmişse, cinsel yolla bulaşmanın var olmadığından nasıl emin olabiliriz?

Bazı cinsel davranışların uygulanmasının hem doğrudan (örneğin oral-anal temas yoluyla) hem de dolaylı olarak bulaş yollarına katkı sağladığı hipotezini öne sürmekteyiz. SARS-CoV2 için negatif en az 2 üst solunum yolu örneği 24 saatlik aralıklarla toplandıktan sonra COVID-19'lu bir hastanın gerçekten tedavi edildiğinin düşünüldüğü durumlarda rektal test pozitifliğinin kalıcı olması özellikle dikkate değer olabilir. Bu durum, gastrointestinal sistemin virüsü yaymaya devam edebileceği ve belirgin iyileşmeye rağmen fekal-oral ya da cinsel yolla bulaşmanın mümkün olabileceği anlamına gelir. Bu yüzden de bazı yazarlar, PZR ile dışkıdan rutin taramaları önermektedir.

Genital bölgelerin mukozal incelemelerini de içeren geniş epidemiyolojik çalışmalar belki de bu hipotezi doğrularak SARS-CoV2'nin bulaşma yolları ve enfeksiyonun yayılımını etkin şekilde kontrol edecek stratejiler kurmaya olanak sağlayacaktır.

Radyoloji Bölümünde COVID-19 Kontrol Önlemleri

Prevention and control measures in radiology department for COVID-19

Jinli Ding et. al. (Eur Radiol. 16 Apr 20; doi: 10.1007/s00330-020-06850-5)

Derleyen: Dr. Duygu Öcal (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD)



Radyoloji bölümünde COVID-19 enfeksiyonunu önleme amacıyla neler yapıldı?

Çin Görüntüleme Derneği ve Çin Tıp Derneği öncülüğünde “Radyoloji bölümünde COVID-19 enfeksiyonunu önleme ve kontrol yöntemleri” konulu bir görüş sonrası 11 Şubat 2020’de Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından “COVID-19 Enfeksiyonunun Tanı ve Tedavi Protokolleri (6. Baskı)” yayınlanmıştır.

Radyoloji bölümünde uygulanacak kişisel korunma seviyeleri kaç’a ayrılır ve nelerdir?

Genel korunma: İş elbiseleri, tek kullanımlık cerrahi maskeler, boneler ve eldivenler (gerekirse) kullanılmalıdır.

Birincil korunma seviyesi: Ön muayene ve triyaj, ateş kliniği ve enfeksiyon hastalıkları kliniği için uygundur. Tek kullanımlık bone, tek kullanımlık tıbbi maske (COVID-19 tanısı almış hastalarla temas halindeyken N95 tipi maskeler önerilir), iş kıyafeti, izolasyon önlüğü ve tek kullanımlık lateks eldiven (gerektiğinde) kullanılmalıdır ve kesinlikle el hijyeni sağlanmalıdır.

İkincil korunma seviyesi: COVID-19 şüpheli veya tanı konmuş hastalarla yakın temasta bulunan sağlık personeli için uygundur. Tek kullanımlık bone, koruyucu gözlük veya yüz siperi, tıbbi koruyucu maske, koruyucu kıyafet veya izolasyon önlüğü, tek kullanımlık lateks eldiven ve tek kullanımlık ayakkabı kılıfı giyilmelidir ve el hijyeni sağlanmalıdır.

Üçüncül korunma seviyesi: COVID-19 şüpheli veya tanı konmuş hastalarda aerosol oluşturan işlemler (balgam aspire etme, solunum yolu örnekleme, trakeal entübasyon ve trakeostomi gibi solunum sisteminin salgılarının püskürtülmesine veya sıçramasına neden olabilecek işlemler) için uygundur. Tek kullanımlık bone, tıbbi koruyucu maske, koruyucu yüz kalkanı (tam ölçekli solunum maskeleri veya pozitif basınçlı başlıklar tavsiye edilir), tıbbi koruyucu kıyafet, tek kullanımlık galoş ve tek kullanımlık ayakkabı kılıfı kullanılmalıdır ve kesinlikle el hijyeni sağlanmalıdır.

Radyoloji bölümünde çalışma ortamına ve çalışan kişinin pozisyonuna göre gereklilikler nelerdir?

Çalışma ortamı için gereklilikler:

Bağımsız bir tıbbi görüntüleme muayene odasına ihtiyaç vardır. Farklı çalışma alanları birbirinden ayrılmalıdır. Kirli alan, yarı kirli alan ve temizlik alanlarının kesinlikle ayrılması ve dezenfekte edilmesi gerekir. Özel bir muayene odası (BT odası gibi) diğerlerinden ayrılamazsa, mevcut hasta taramasından sonra ekipmanların ve havanın dezenfeksiyonu yapılmalıdır.

i.Çapraz enfeksiyonu önlemek için, bağımsız bir tıbbi görüntüleme inceleme alanı veya özel bir radyolojik muayene ekipmanı (X-ışını görüntüleme ekipmanı ve enfekte hastalar için BT tarayıcısı dahil) ve film yazıcısı bulunmalıdır.

ii.Özel bir radyolojik muayene rotası oluşturulmalıdır.

iii.Ateş kliniği olan ve servislerdeki tanı almış ya da şüpheli hastalar için, grup bazlı ve zamana bağlı hizmet verilmeli ve çok iyi dezenfeksiyon uygulanmalıdır.

Radyoloji bölümündeki sağlık personeli için gereklilikler

- a. **Hastane enfeksiyonları ile ilgili yönetici:** Dezenfeksiyon ve korunma uygulanmasından ve denetlenmesinden sorumlu olan en az bir yöneticinin olması gerekir.
- b. **Hasta başı röntgen uygulamaları yapan radyoloji teknisyenleri:** Kilit alanlarda hasta başı X-ray görüntüleme (taşınabilir cihazlarla) ve standart görüntüleme işlemleri için teknisyenler belirlenmelidir. Bu teknisyenlerin ikincil koruma düzeyini uygulaması gerekmektedir. Aerosol oluşturan işlemlerde, üçüncül koruma seviyesi gereklidir. Her muayeneden sonra, ekipmanın yüzeyi dezenfekte (%75 etanol ile silinerek) edilmelidir.
- c. **Dijital radyografi (DR) ve BT incelemeleri için radyoloji teknisyenleri:** Hasta pozisyonundan sorumlu kişiler kesinlikle ikincil koruma seviyesini uygulamalıdır. Ekipman ve sistem ile ilgilenen teknisyenler birincil veya ikincil koruma seviyesini benimseyebilirler.
- d. **Radyoloji bölümlerinde kilit alanlarda çalışan personel:** Hasta kayıt işlemleri; radyoloji teknisyenleri tarafından, kilit alanlarda tamamlanmalı, hastalarla temasta bulunan, onaylanan tüm materyaller ayrı ve güvenli bir şekilde saklanmalıdır. Kağıtsız sistemi sağlamak için hastane bilgi sistemi, resim arşivleme ve iletişim sistemi ve radyoloji bilgi sisteminin tam olarak kullanılması önerilir.
- e. **Radyoloji bölümlerinde kilit alanlar dışında çalışan personel:** Temizleme alanlarında çalışırken genel korunma önlemlerinin alınması, yarı kirli alanlarda çalışırken birincil korumanın uygulanması ve kirli alanlarda çalışırken ikincil korumanın uygulanması önerilmektedir. Aerosol oluşturan işlemlerde, üçüncül koruma seviyesi gereklidir.
- f. **Kilit alanlarda çalışan radyoloji çalışanları/radyoloji teknisyenleri için çalışma modeli (deneme):** Hasta başı X-ray görüntüleme, DR ve BT uygulamaları için radyoloji çalışanların hastalarla yakın temas kurma olasılığı nedeniyle 2+2 çalışma moduna geçilmesi önerilir. 2+2 çalışma modunda, radyoloji çalışanları ilk periyotta 14 iş gününü çalışarak tamamlamalı, daha sonra ikinci periyotta 14 gün özel bir izolasyon alanında durmalı, sonrasında çalışmaya dönmelidir.

Koruyucu kıyafet giyme ve çıkarma adımları nelerdir?

Koruyucu kıyafet giyme süreci: El yıkama (yedi adımı da uygulayarak), bone takılması, tıbbi koruyucu maske takılması (sızıntı testinden geçmiş); tıbbi koruyucu kıyafet giyilmesi (ayakkabılar çıkarıldıktan sonra); lateks eldiven giyilmesi (iç kat), izolasyon kıyafetleri giyilmesi, lateks eldiven giyilmesi (dış kat), lastik çizme/ayakkabı giyilmesi, bot/ayakkabı kılıfları giyilmesi, gözlük/yüz siperi takılması; sızdırmazlık kontrolü yapılması uygundur.

Koruyucu kıyafetlerin çıkarılması: *Kontamine alanlarda sırayla:* görünür kiri temizleme, el hijyeni, bot/ayakkabı kılıflarının çıkarılması, el hijyeni, izolasyon kıyafetlerini ve dış kattaki eldivenleri çıkarma, el hijyeni. *Yarı kontamine alanda sırayla:* gözlük/maske çıkarılması, el hijyeni, koruyucu kıyafetlerin çıkarılması, bot kılıflarının ve iç kattaki eldivenlerin çıkarılması, el hijyeni, tıbbi koruyucu maskelerin çıkarılması, bonenin çıkarılması, el yıkama (yedi adımı da uygulayarak).

Radyoloji ekipmanlarının temizlenmesi ve dezenfeksiyonu nasıl olmalıdır?

- a. **Günlük temizlik:** Metal yüzey ve boyalı yüzeyler deterjan ile silindikten sonra kuru havlu ile kurulabilir. Koroziv temizlik maddelerine izin verilmez. Krom parçalar sadece kuru bir havluyla silinmelidir. Koroziv cilalara izin verilmez. Yüzey kaplamasının korunması için cila önerilir. Plastik yüzeyler sadece su ve sabunla temizlenebilir. Dokunmatik ekranı temizlemek için amid ürünleri dışındaki yaygın cam temizleyiciler kullanılabilir.
- b. **Ekipman dezenfeksiyonu:** Her radyolojik muayeneden sonra ekipmanın yüzeyi %75 etanol kullanılarak silinmelidir. Koroziv dezenfektanlara izin verilmez. Odanın geneline dezenfektan sprey uygulanacak olursa, işlem başlamadan önce, cihazların kapatılması, soğumalarının sağlanması, plastik film ile kaplanması gerekmektedir.
- c. **Zemin dezenfeksiyonu:** Gözle görülür kirler önce tek kullanımlık malzemeler kullanılarak çıkarılmalı, daha sonra zemin 2000 mg/L klor içeren dezenfektan (klorheksidin hariç) kullanılarak dezenfekte edilmelidir. Ayrıca kapı kolu, pencere, elektrik düğmeleri gibi yerler de dezenfekte edilmelidir.
- d. **Havanın dezenfeksiyonu ve diğerleri:** Radyoloji ekipmanlarının bulunduğu odanın UV ışınları (30 dakikadan fazla sürekli ışın) ile hava dezenfeksiyonu, ardından 30 dakikadan fazla odanın havalandırılması önerilir. Tek kullanımlık koruyucu ürünlerin tekrar kullanılmaması gerekmektedir. Yeniden kullanılabilir koruyucu ürünler (gözlükler gibi) 1 saatten fazla 1000 mg/L klor (klorheksidin hariç) veya %75 etanol ile dezenfekte edilmelidir.

Radyoloji bölümünde tıbbi atıklar ile ilgili alınması gereken tedbirler nelerdir?

COVID-19 tanısı onaylanmış hastalardan gelen tüm atıklar bulaşıcı tıbbi atık olarak kabul edilir. Atık malzeme tıbbi atık toplama torbasına yerleştirilmeli (ideal olarak en fazla $\frac{3}{4}$ 'ü dolu olacak şekilde), torbaya klor içeren 5000 mg/L dezenfektan (klorheksidin hariç) püskürtülmeli, iç tabaka ve dış tabaka kıvrılarak kapatılmalı ve tabakalara klor içeren 5000 mg/L dezenfektan (klorheksidin hariç) püskürtülmeli; ve tıbbi atıklar için özel alanda saklanmalıdır. Temizlik personeli ikincil koruma seviyesini uygulamalı, malzemelerin güvenli taşınması ve bulaşıcı tıbbi atıkların uygun şekilde depolanmasından sorumlu olmalıdır.

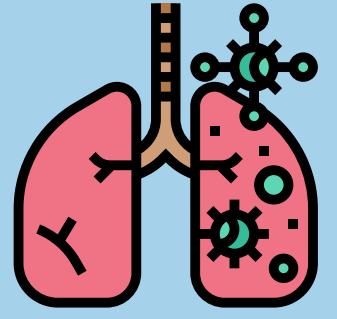
Özetle COVID-19 hastalarının tanısında radyolojik muayene, özellikle toraks BT çok önemli bir rol oynamaktadır. Virüsün hastalara ve bölüm personeline bulaşmasını önlemek amacıyla radyoloji bölümünde sağlam bir planın uygulanması gerekmektedir ve radyoloji bölümü çalışanları, özellikle kilit alanlarda görev alanlar, bireysel korunma ve dezenfeksiyon işlemlerine hakim olmalıdır.

COVID-19 İlişkili Pulmoner Aspergilloz

COVID-19 associated pulmonary aspergillosis

Koehler P et al. (Mycoses 27 April 2020; doi: 10.1111/MYC.13096)

Derleyen: Dr. Ali Korhan Sığ (Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikoloji)



Influenza-İnvazif Pulmoner Aspergilloz İlişkisi, COVID-19 için de kurulabilir mi?

Çalışmadan elde edilen bulgular bunu desteklemektedir.

Hangi hastalar çalışmaya dahil edilmiştir?

Çalışmada Cologne Üniversitesi'nde yoğun bakım ünitesinde izlenen on dokuz COVID-19 ARDS olguları retrospektif olarak incelenmiştir. RT-PZR testi pozitif olmasının yanı sıra aspergilloz tanı testlerinin (kültür, galaktomannan, Aspergillus PZR vb) pozitif çıkması nedeniyle antifungal tedavi alan beş hasta değerlendirilmiştir. Hastaların başka bilinen patolojileri yoktur.

Aspergilloz Rehberleri COVID-19 açısından güncellenmeli midir? Tanıda sorunlar var mıdır?

EORTC/MSG kriterlerinin uygulanması durumunda olguların kaçırılma ihtimali vardır. Öte yandan *Aspergillus* kolonizasyonu ayırımını da yapmak gereklidir. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVID-19 olgularında radyolojik bulguların yorumlanmasında da sorun olacağından, bu hastaların takibinde ardışık serum örneklerinden galaktomannan antijeninin çalışılması ve etkeni üretmek amacıyla alt solunum yolu örneklerinden kültür yapılması tavsiye edilmektedir.

Makalede göze çarpan veriler:

Aspergilloz tanısı alan COVID-19 hastaları klasik aspergilloz olguları gibi değerlendirilememektedir. Dolayısıyla yoğun bakım ünitelerinde aspergilloz tanısı ve tedavisi için ayrı bir rehber ihtiyacı bulunmaktadır (Bu konuda çalışmalar ve yayınlar mevcuttur, FUNDICU projesi gibi).

SARS-COV2 RT-PZR Testlerinin Analitik Duyarlılıkları ve Performansları Arasında Farklılık Var mıdır?



Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-COV-2 qRT-PCR assays

Vogels CBF et al. (medRxiv preprint, 01 Apr 2020; doi: 10.1101/2020.03.30.20048108)

Derleyen: Dr. Rabia Can Sarınoğlu (Marmara Üniversitesi Pendik EAH, Tıbbi Viroloji)

Çalışmanın amacı nedir?

- Çalışmanın amacı yaygın olarak kullanılan DSÖ, Çin CDC, CDC ve Charité ve Hong Kong Üniversitesi (HKU) tarafından geliştirilen dört SARS-CoV2 qRT-PZR tanı testinin analitik etkinliği ve duyarlılıklarının karşılaştırılmasıdır (Tablo).
- Küçük RNA transkriptleri (704-1363 nt), yapısal olmayan protein 10 (nsp10), RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp), yapısal olmayan protein 14 (nsp14), zarf (E) ve nükleokapsid (N) genlerinden elde edilmiştir.

RT-PZR primer-prob setlerinin amplifikasyon etkinlikleri ve analitik duyarlılıkları nasıl karşılaştırılmıştır?

- Ölçülen CT ("cycle threshold") değerleri primer-prob setlerinin çoğunda benzer olmakla birlikte, RdRp-SARSr (Charité) setinde CT değerleri diğer primer-prob setlerinden 6-10 CT daha yüksek (daha düşük virus saptanması) bulunmuştur.
- Alt saptama sınırının ve yanlış pozitifliklerin değerlendirilmesi amacıyla primer-prob setleri, COVID-19 öncesi solunum yolu hastalığı olan hastalardan alınmış nazofaringeal sürüntü örnek havuzundan ekstrakte edilen RNA içine SARS-CoV2 RNA'sı eklenerek test edilmiştir. Primer-prob setlerinin çoğunda non-SARS-CoV2 nükleik asidi ile çapraz reaksiyon verebileceği ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği gösterilmiştir.
- SARS-CoV2 RNA'sı eklenmemiş nazofaringeal sürüntü örnekleri kullanıldığında CCDC-N (5/8, %62,5), CCDC-ORF1 (2/8, %25), 2019-nCoV_N2 (2/8, %25) ve 2019-nCoV_N3 (6/8, %75) için farklı oranlarda olmak üzere CT değerleri 40'ın altında bulunmuştur.
- En duyarlı primer-prob setlerinin E-Sarbeco ve HKU-ORF1 olduğu bulunmuştur. İkisi de 10 virus genom/μL eklenen nazofaringeal sürüntü örneklerinin 6/8 (%75)'inde pozitiflik saptamıştır. RdRp-SARSr primer-prob seti hariç tüm primer-prob setleri; 100 genom/μL virusu saptamışlardır (CT<40). Dolayısıyla her bir primer-prob seti arasında, 10 genom/μL veya daha düşük virus konsantrasyonlarında gerçek negatif ve gerçek pozitifleri ayırt etmede farklılık gösterdiği saptanmıştır.

RdRp-SARSr setinin düşük performansının nedeni nedir?

RdRp-SARSr primer-prob setiyle 10^0 - 10^2 genom/μL konsantrasyonlarda negatif sonuç elde edilmiştir. RdRp-SARSr setinin düşük performansının sebepleri araştırıldığında; primer-prob konsantrasyonlarının değiştirilmesinin ya da prob 1 ve prob 2 kombinasyonlarının kullanılmasının SARS-CoV2 RNA saptanmasında bir artışa yol açmadığı saptanmamıştır. Verilerimiz RdRp-SARSr testinin düşük viral yüklerde güvenilir bir doğrulayıcı test olmadığını göstermiştir.

SARS-CoV2 genomu primer bağlanma bölgelerinde saptanan nükleotit değişimleri nelerdir?

Primer veya prob bağlanma bölgelerindeki nükleotit değişimleri PZR testlerinin duyarlılığını etkileyebilir. Bunun COVID-19 salgını sırasında meydana gelip gelmediğini araştırmak için mevcut 992 SARS-CoV2 genomundaki genetik çeşitlilik incelenmiş, en az ikisinde 12 primer-prob nükleotit uyumsuzluğu tespit edilmiştir. En potansiyel sorun yaratacak uyumsuzluk RdRp-SARSr reverse primerinde bulunmuştur.

Çalışmanın sonuçları nelerdir?

- Tüm RT-PZR testlerinin SARS-COV2'yi saptayabildiği belirlenmiştir. Bununla birlikte gerek eşik değerlerinde gerekse klinik örneklerde düşük konsantrasyonda RNA olması durumunda gerçek pozitif ve negatifleri ayırt etmede primer-prop setleri arasında farklılıklar bulunmaktadır.
- Pozitif-negatif sonuçları ayırt edebilen CT eşik değerleri dikkatli değerlendirilmelidir. Örneğin US CDC testi için belirlenen CT eşik değeri 40'tır, ancak bu çalışmada 2019-nCoV_N2 seti ile SARS-CoV2 RNA içermeyen sürüntü örneklerinde CT değerleri 37-40 arasında saptanmıştır. En duyarlı primer-prob setleri E-Sarbeco, HKU-ORF1 (HKU) ve 2019-nCoV_N1 (US CDC) olarak bulunurken RdRp-SARSr primer-prob seti muhtemelen reverse primerdeki bir baz değişiminden ("mismatch") dolayı en düşük duyarlılığa sahiptir.
- Bu çalışmada bildirilen duyarlılık sonuçları, diğer PZR kitleri ve termal döngü cihazlarına uyarlanamaz. Analitik duyarlılık ve eşik değerler her merkez tarafından testler kullanılmaya başlandığında bölgesel olarak valide edilmelidir.

Tablo. SARS-CoV2 RT-PZR çalışmalarında farklı araştırmacıların kullandıkları primerler ve probalar

Institute	Target	Primer/Probe	Sequence	Ref
Charité	E	E_Sarbeco_F	ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT	5
		E_Sarbeco_R	ATATTGCAGCAGTACGCACACA	
		E_Sarbeco_P1	FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BHQ1	
	RdRp	RdRp_SARSr-F	GTGARATGGTCATGTGTGGCGG	
		RdRp_SARSr-R	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA	
		RdRp_SARSr-P1	FAM-CCAGGTGGWACRTCATCMGGTGATGC-BHQ1	
		RdRp_SARSr-P2	FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC-BHQ1	
HKU	N	HKU-N-F	TAATCAGACAAGGAAGTACTGATTA	4
		HKU-N-R	CGAAGGTGTGACTTCCATG	
		HKU-N-P	FAM-GCAAATTGTGCAATTTGCGG-BHQ1	
	nsp14	HKU-ORF1-F	TGGGGYTTTACRGGTAACCT	
		HKU-ORF1-R	AACRCGCTTAACAAAGCACTC	
		HKU-ORF1-P	FAM-TAGTTGTGATGCWATCATGACTAG-BHQ1	
China CDC	N	CCDC-N-F	GGGGAAGTCTCCTGCTAGAAT	7
		CCDC-N-R	CAGACATTTTGTCTCAAGCTG	
		CCDC-N-P	FAM-TTGCTGCTGCTTGACAGATT-BHQ1	
	nsp10	CCDC-ORF1-F	CCCTGTGGGTTTTACTACTTAA	
		CCDC-ORF1-R	ACGATTGTGCATCAGCTGA	
		CCDC-ORF1-P	FAM-CCGTCTGCGGTATGTGGAAAGGTTATGG-BHQ1	
US CDC	N	2019-nCoV_N1-F	GACCCCAAATCAGCGAAAT	6
		2019-nCoV_N1-R	TCTGGTACTGCCAGTTGAATCTG	
		2019-nCoV_N1-P	FAM-ACCCCGCATTACGTTTGGTGGACC-BHQ1	
	N	2019-nCoV_N2-F	TTACAAACATTGGCCGCAA	
		2019-nCoV_N2-R	GCGCGACATTCCGAAGAA	
		2019-nCoV_N2-P	FAM-ACAATTTGCCCCAGCGCTTCAG-BHQ1	
	N	2019-nCoV_N3-F	GGGAGCCTTGAATACACCAAAA	
		2019-nCoV_N3-R	TGTAGCACGATTGCAGCATTG	
		2019-nCoV_N3-P	FAM-AYCACATTGGCACCCGCAATCCTG-BHQ1	
	Human RNase P	RP-F	AGATTTGGACCTGCGAGCG	
		RP-R	GAGCGGCTGTCTCCACAAGT	
		RP-P	FAM-TTCTGACCTGAAGGCTCTGCGCG-BHQ1	

Degenerate nucleotides are shown in bold.