Turkish Journal of Immunology - Open Access
www.turkishimmunology.org

Turk J Immunol 2020; 8(1):13–20

İmmün Sistemin Doğuştan Kusurları ve Korona Virüs Pandemisi

Inborn Errors of Immunity and Coronovirus Pandemic

Yıldız Camcıoğlu

Öz

İmmün sistemin doğuştan kusurları veya primer immün yetersizlikler (PİY) yineleyen ve ağır enfeksiyon hastalıkları, otoimmün, otoenflamatuvar, allerjik hastalıklar ve kanser hastalığı ile tanımlanan heterojen hastalıklar grubudur. Patojenlere karşı immün yanıtları bozuk olan bu hastaların, 180'den fazla ülkeye yayılan ölümcül yeni korona virus (SARS-CoV-2) enfeksiyon hastalığı (COVID-19) için yüksek risk taşımaktadırlar. COVID-19'un, başlıca iki grupta hayatı tehdit ettiği bildirilmektedir; birinci grupta yaşlılar (>65 yaş), ikinci grupta ise immün yetersizlikler dâhil, hipertansiyon, kardiovasküler hastalık, kronik akciğer, böbrek, karaciğer hastalığı, diyabet ve obezite gibi eşlik eden hastalıkları olan kişiler yer almaktadır. Bu yazının amacı, PİY hastalarını izleyen hekimlere, virüs, virüsün bulaş yolları, COVID-19'un klinik belirtiler, tanı yöntemleri, tedavi seçenekleri hakkında yeterli ve doğru bilgileri sunmak, hastaları COVID-19'dan korumak için alınması gereken önlemleri vurgulamaktır. COVID-19 tedavisinde etkin ilaçların olmadığı ve henüz virüse karşı aşı bulunmadığı için, PİY hastaları SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile mücadelede özellikle hijyen kurallarına ve koruyucu önlemlere sıkıca uymalıdırlar.

Anahtar Sözcükler: Primer immün yetersizlik, COVID-19, COVID-19'dan korunma

Abstract

Inborn errors of immunity (IEI) are a heterogeneous group of diseases, typically characterized by recurrent ve severe infections, autoimmunity, autoinflammatory, allergic diseases and cancer. Since their immune response to pathogens are impaired, they have high risk for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, which has spread more than 180 countries. It is reported that two groups of people were prone to life-threatening coronavirus disease 2019 (COVID-19): aged (>65 years of age) and people with comorbidities such as hypertension, cardiovascular diseases, chronic lung, renal and liver diseases, diabetes mellitus, obesity, including immunodeficiencies. The aim of this paper is to present information about the new coronavirus, modes of transmission, clinical findings, diagnostic procedures, treatment modalities of COVID-19 to the physicians who is caring patients with primary immunodeficiency. Patients with primary immunodeficiencies, must exclusively rely on hygiene and protective measures to combat SARS-CoV-2, since vaccines or effective antiviral treatments against COVID-19 are still not available.

Keywords: Primary immunodeficiencies, COVID-19, preventive measures for COVID-19

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
Emekli Öğretim Üyesi

Türk İmmünoloji Derneği, Primer İmmün Yetersizlik Alt Grubu Başkanı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı, Klinik İmmünoloji Uzmanı

Correspondence:
Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu
Şehit Ali Çavuş Sok. Seba-Akdağ-Dream küme evleri, No: 9, B5/5, İstinye/İstanbul
E-mail: çamciy@yahoo.com

Received: Apr 26, 2020
Accepted: Apr 28, 2020

https://doi.org/10.25002/tji.2020.1248

©2020 Turkish Journal of Immunology

Available online at
http://www.turkishimmunology.org

Giriş

İmmün sistemin doğuştan kusurları olarak da tanımlanan primer immün yetersizlik (PİY) hastalıkları, kodlanan proteinin işlev kaybı veya kazanımı ile monogenik mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir. Otozomal dominant veya resesif veya X'e bağlı kalıtılırlar. Enfeksiyon hastalıklarına aşırı duyarlı olmalarının yanısıra otoimmün, otoenflamatuvar, allerjik hastalıklar ve malignitenin eşlik ettiği heterojen hastalıklar grubudur. PİY hastalıklarının toplumda görülme sıklığı hastalığının tipine göre değişmesine karşın, en son verilere göre genel olarak 1/10.000 civarındadır ve çoğunluğu erken çocukluk çağında görülür. Antikor eksiklikleri, hastalıkların %65–70'ini oluşturmaktadır. Selektif IgA eksikliği ise 1/300–500 oranıyla toplumda en sık rastlanan immün yetersizliktir.[1–3] Yüksek akraba evlilikleri (%20–50) nedeniyle, otozomal resessif kalıtımla geçen PİY hastalıkları sıklığı Türkiye, orta-doğu ve kuzey Afrika ülkelerinde yüksektir. PİY sıklığı, Türkiye'de 30,5/100.000 olup, orta-doğu ülkelerine (0,8–30,5/100.000) benzer orandadır.[4] Uluslararası kayıtlara göre PİY hastalarına tanı %71 oranında 18 yaş altında konulmaktadır, yani hastaların

Turk J Immunol 2020; 8(1):13–20

Tablo 1. İmmün sistemin doğuştan kusurları

I	Kombine immün yetersizlikler
II	Sendromik niteliklere eşlik eden kombine immün yetersizlikler
III	Antikor eksiklikleri
IV	İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar
V	Fagositin sayısal ve işlevsel bozuklukları
VI	İntrinsik ve doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar
VII	Otoenflamatuvar hastalıklar
VIII	Kompleman eksikliği
IX	Kemik iliği yetersizliği
X	Primer immün yetersizliklerin fenokopileri

çoğuna çocuk hekimleri tanı koymaktadır. İlk PİY hastalığı Agammaglobulinemi'nin 1952'de tanımlanmasından bu yana, Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği'nin (IUIS) 2019 son sınıflamasına göre 430 farklı gen mutasyonuna bağlı 406 hastalık bildirilmiştir. PİY hastalıkları kemik iliği yetersizliklerini de kapsayan son sınıflamaya göre 10 başlık altında toplanmaktadır (Tablo 1).[5]

Korona Virüs

Coronavirus'lar, *Coronaviridae* ailesi içinde yer alır. Toplumda, koronavirüs soyunun dört üyesi (OC43, 229E, NL63, HKU1) insanlarda hafif seyirli nezle, grip ve soğuk algınlığına (%10–30) neden olmaktadır. Aynı soydan olan SARS ve MERS geçen yıllarda salgınlara yol açmıştır. Wuhan'da Aralık 2019'da, ortaya çıkan virüsün moleküler yapısı %80 SARS'a benzemektedir. *Alfa, Beta, Gama* ve *Delta* coronavirus olarak sınıflandırılmaktadırlar. Virüsler, insan, yarasa, domuz, pangolin, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılar gibi evcil ve yabani hayvanlarda bulunabilmektedir. Korona virüsler, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Bunlar, pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermez, ancak genomlarında bu enzimi kodlar. Yüzeylerinde dikensi uzantıları vardır. Bu dikenler taça benzerlik gösterdikleri için, "*Coronavirus* (taçlı virüs) ismi verilmiştir. Bu virüs *Coronavirus* ailesinin tipik özelliklerine sahiptir ve *Betacoronavirus* 2b soyunda yer alır. Virüsun genomu, diken (S), zarf (E), membran (M), nükleokapsid (N) den oluşan 4 yapısal proteini, 16 yapısal olmayan proteinleri (nsp1-16) ve bazı aksesuvar proteinleri kodlamaktadır. Bunların içinde S antijeni, temel koruyucu antijen olup güçlü nötralizan antikorların (NAbs) yapımını sağlamaktadır.[6–8] Ancak, korono virüs, genetik kodunu değiştirebilmesinin yanında virüsün immün sistemden kaçış mekanizmaları da koruyucu antikor oluşumunda rol oynamaktadır.[8]

Virüsün Bulaşma Yolları

Virüs, solunum yolunu saran epitel hücrelerinde çoğaldığı için, ağız veya burundaki salgıların içindeki damlacıklarda bulunur. Damlacıklar, yüz yüze konuşma, hapşırma, öksürme sırasında yakındaki kişinin ağız, burun ve göz konjuktivasına yapışarak bulaşır. Virüs çapının büyük olması nedeniyle saçılan damlacıklar, düştüğü yüzeylerde 3–6 saat bulaşıcı niteliğini korur ancak çoğalamaz, giderek sayıca azalır, altı saat sonra enfeksiyon yapamayacak sayıya düşer.[9–11]

Virüsun, kuluçka süresi 2–14 gündür, hastalık belirtileri genellikle 4–5 günde başlar. Çin'den bildirilen bir yayında 72.317 CoVID-19 olgusunun, %81'inin hafif, %14'ünün ağır ve %5'inin kritik hastalık bulguları ile enfeksiyonu geçirdikleri ifade edilmiştir.[12] Asemptomatik çocuklar ve kişiler virüsü, bir metreden yakın duran kişiye damlacık yolu veya temas ile bulaştırabilmektedirler. SARS-CoV-2 ile enfekte asemptomatik kişilerde ve semptomlar başlamadan önceki günlerde kişilerin üst solunum yollarında virüs RNA'sı saptanmıştır.[13] Salgın sırasında 18 yaş altındaki kişilerde kanıtlı COVID-19 enfeksiyonu %0,8 ila %2,2 arasında bulunmuş ve korona virüs enfeksiyonunu genellikle aile içi bulaş ile edindikleri bildirilmiştir.[14,15]

Solunum Sisteminde Virüse Karşı Savunma ve İmmün Sistemin Doğuştan Kusurları

Solunum yolu ile çok miktarda hava ve aerosol ile birlikte virüsler ve bakteriler akciğere dolar. Akciğerleri saran epitel, hava ile temasda olan en geniş alanı oluşturur. Solunum yolu ile giren virüslere karşı savunmanın ilk basamağında doğal immün sistem hücre ve sitokinler görev yapar. Akciğerleri kaplayan mukus tabakası, solunum yolu epitel hücreleri, alveolar makrofajlar, interferon I, interferon III (IFN λ) doğal lenfoid hücreler, dendritik hücreler (DH), nötrofiller, doğal katil hücreleri (NK), doğal katil T hücreleri (NKT), mukozaya özgün invariant T hücreleri ve sitokinler doğal immün savunmasında etkili olur.[16–18] Virüsler bu aşamada akciğerden arındırılamaz ise hücre içi ve hücreler arası ileti sistemindeki moleküllerin uyarısı ile edinsel immün sistem hücreleri olan T ve B hücreleri devreye girerler. Tip 2 yardımcı T (Th2) hücrelerinin yardımı ve B hücreleri ile iş birliği ile virüse karşı 'anti-viral' savunma gelişir, plazma hücreleri tarafından üretilen antijene spesifik önce IgM daha sonra IgG antikorlar

serumda belirir. Bazı COVID hastalarında gelişen yaygın akciğer infiltrasyonun patogenezinde rol oynayan "sitokin fırtınası"nın aşırı T-hücre yanıtına bağlı olduğu gösterilmiştir. Nötrofiller, T lenfositleri ve NK hücrelerinin aşırı tüketimi ve apoptoz hastada lökopeni, nötropeni ve/veya lenfopeniye yol açabilmektedir.[19–21]

İmmün sistemin savaş açtığı korona virüs, influenza virüsünden farklı bir virüs ailesindendir. Bulaşıcılık kat sayısı (R0) >2–2,5 civarında olup mevsimsel gripten daha bulaşıcıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), yılda 3–5 milyon kişinin ağır mevsimsel gribe yakalandığı ve 250.000–650.000 kişinin hayatını kaybettiğini bildirmektedir. COVID-19 için epidemiyolojik bilgimiz henüz yoktur ancak Aralık 2019 – 23 Nisan 2020 tarihleri arasındaki beş ay içinde, dünyada 2.639.243 kişi enfekte olmuş, 183.820 kişi hayatını kaybetmiştir.[22] Bu bilgilerin ışığında sağlıklı kişiler ve PİY hastalarını, korona virüs pandemisi esnasında mevsimsel influenza enfeksiyonu ve komplikasyonlarından korumak için influenza aşılaması büyük önem taşımaktadır.[23,24]

Doğuştan immün sistem kusuru olan hastaların, kusurun tipine göre herpes simpleks virus ansefaliti, fulminant viral hepatit, ölümcül sitomegalovirüs enfeksiyonları, şiddetli influenza pnömonisi gibi çok sayıda viral enfeksiyonlara duyarlı oldukları bilinmektedir. B hücre eksikliği olan kişiler birçok viral enfeksiyonunu (kızamık, suçiçeği gibi) komplikasyonsuz geçirmelerine karşın, enterovirüs bu hastalarda ensefalite yol açmaktadır.[23,24] T hücre eksikliği olan kişilerde sitomegalovirüs enfeksiyonu ölümcül seyretmektedir. Toll benzeri reseptör 3 eksikliğinde, herpes simplex virus ansefaliti, IRF 7 ve IRF9 eksikliğinde influenza virus ile ciddi akciğer enfeksiyonu gelişmektedir. Kemokin (CXCR4) eksikliğinde insan papilloma virüsü (HPV), yaygın siğillere yol açmaktadır. Bu örnekler, birçok immün yetersizlik hastalık tipi ile arttırılabilir.[25,26] PİY'li kişilerde belirlenen eksik hücre, protein veya molekül göz önüne alındığında, korona virüse karşı anti-viral savunma mekanizmalarının yetersiz olabileceği ve korona virüs enfeksiyonunun daha ağır ve daha uzun süreli seyredebileceği öngörülmektedir.[27] Ayrıca, immün yetersizlikli hastalarının, COVID-19 hastalarından daha uzun süre enfeksiyoz kalacakları unutulmamalıdır. Nisan ayının son gününe kadar Avrupa İmmün Yetersizlik Derneği (ESID)'ne sadece 15 PİY hastasının COVID-19'a yakalandığı bildirilmiştir. Bu hastalar hakkında detaylı bilgi yayınlanmamış olmasına rağmen hiçbir hasta hayatını kaybetmemiştir. PİY hastalarının, tedavi kurumları ile yakın iletişimleri, tanı konulduktan itibaren enfeksiyonlardan korunmak için hijyen kurallarına uyumları, korona enfeksiyonundan korunmalarına katkı sağlayacaktır.

Klinik Belirtiler

Klinik çalışmalar, COVID-19'un en yaygın belirtilerinin 18 yaş altında, ateş, kuru öksürük, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı, boğaz ağrısı, nefes darlığı, beslenme güçlüğü, miyalji, yorgunluk bulantı, kusma ve ishal olduğunu göstermiştir.[12,28] COVIID-19 hastalarının, 11 farklı klinik belirti ile hastaneye başvurduğu bildirilmiştir.[29] Erişkinlerde, ilaveten koku duyusunun kaybı (anosmi) ve nörolojik belirtiler de görülebilmektedir. COVID-19 belirti ve bulguları, diğer çocukluk çağı viral enfeksiyonlarına benzer olması nedeniyle, tanı COVID-19 şüphesi ile konulmaktadır.[30] COVID-19 ile enfekte olan 18 yaş altındaki 2000'den fazla olgunun bildirildiği bir yayında, hastaların %4'ü asemptomatik, %51'i ateş, öksürük, adele ağrısı, halsizlik belirtileri ile hafif seyirli, %39'u anormal akciğer bulgusu ve pnömoni ile orta derecede seyirli, %5'i dispne, santral siyanoz, hipoksi ile şiddetli seyretmekte, %0,6 ARDS, solunum yetersizliği, çoklu organ yetersizliği ile kritik düzeyde seyretmektedir.[14] Bazı yayınlarda, asemptomatik olguların %13 olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda her zaman ateş ve öksürük belirtilerinin olması beklenmemelidir.[14,28] COVID-19'a yakalanma olasılığı yüksek hastalıklar tabloda sıralanmıştır (Tablo 2).[14,28–30]

Tablo 2. Korona virüs hastalığına yakalanma riski taşıyanlar

- **İmmün sistem yetersizliği olanlar**
  - İmmün sistemin doğuştan kusurları (primer immün yetersizlikler)
  - Sekonder immün yetersizlikler
    - Kanser ve lösemi tedavisi
    - Kemik iliği nakli
    - Organ nakli olanlar
    - Denetimsiz HIV veya AIDS hastaları
    - Uzun süreli ve yüksek doz kortikosteroid
    - Romatizmal hastalığı için immün sistemi baskılayan monoklonal antikor ve diğer ilaçları kullananlar
- Doğuştan veya ciddi kalp hastalığı
- Kronik akciğer hastalığı: bronşektazi, kistik fibroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)
- Sigara ve tütün benzerlerinin kullanımı
- Diabet gibi bazı metabolik hastalıklar
- 65 yaş üstü ve yaşlı bakım evlerinde kalanlar
- Obezite (vücut kitle indeksi 40Iıh üstündeki hastalar)
- Kronik böbrek hastaları, diyaliz
- Ağır karaciğer hastalığı

COVID-19 olan çocukların %6–20'i hastaneye yatırılmış, %0,6–2 olgu yoğun bakıma kabul edilmiştir. Çocuklarda ağır seyirli ve kritik olguların yaşa göre dağılımına bakıldığında, erişkinlerde %18,5 iken çocuklarda %5,9 gibi düşük düzeydedir.[14,28,32] ARDS ve septik şok gibi komplikasyonlar, her yaş grubunda görülmekle birlikte <1 yaş çocuklarda %10,6 ile en yüksek orandadır.[31]

Korona virüs enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuk hastalarının kan sayımında, erişkinden farklı olarak, lökosit sayısında azalma, lenfopeni gibi kritik değişiklikler saptanmamış, radyolojik görüntülemede %53 olguda pnömoni belirlenmiştir.[14,28,31,32] Radyolojik görüntülemede diğer viral pnömoniden ayırt edilemeyen viral pnömoni ile uyumlu yamalı infiltrasyon, akciğer BT'de noduler infiltrasyon ve kaldırım taşı görünümü görülmektedir.[32]

COVID-19 Tanısı

COVID-19 şüphesi ile müracaat eden çocuk ve ergenlerde hastalık, klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme verileri irdelenerek konulmaktadır;[14,28,32–34]

1. Ateş veya solunum yolu belirtileri veya bulantı, kusma ve ishal gibi mide-barsak sistemi belirtileri,
2. Laboratuvar inceleme: Tam kan sayımı, lenfosit, nötrofil sayısı azalmış veya artmış, akut faz reaktanları (yüksek C-reaktif protein, ferritin, 1L-6),
3. Akciğer grafisinde/akciğer tomografisinde anormal görünüm, influenza ve diğer solunum yolu enfeksiyonları dışlanarak değerlendirilmelidir.

Burun veya nazofarenks veya kandan alınan testlerden biri olumlu ise kanıtlanmış olgu olarak kabul edilmektedir:[33]

1. 2019-nCoV Nükleik asit testi, ters transkriptaz polimeraz-zincir-tepkimesi (rt– PCR)
2. Serolojik antikor testi, virüs antijenine özgü IgM, virüs antijenine özgü IgG

Virüs nükleik asidinin varlığını saptamak için yapılan rt-PCR testi, SARS-CoV-2'yi tespit etmek için "altın standart" bir yöntemdir. Piyasada 20'den fazla test kiti bulunmaktadır. Test, yanlış negatif sonuçlar verebilir ve sensitivitesi düşüktür.[34] Hastaneye yatırılan ve klinik olarak kanıtlanmış hastaların, %14'ünde test negatif bulunmuştur.[29] COVID-19 tanısı, rt-PCR sonucu negatif olabileceği göz önüne alınarak, temas öyküsü veya tipik klinik belirtiler ve radyolojik görüntüleme bulgularına dayanmaktadır. Bazı hastalarda, rt-PCR sonuçları taburcu olduktan bir süre sonra tekrar pozitif olabilmektedir. Bu durumda, yanlış örnekleme, yanlış negatif ve/veya yanlış pozitif rt-PCR sonuçlarının yanısıra immün sistem yetersizliği olan olgularda virüsten arınmanın yetersiz olabileceği veya uygunsuz immün yanıt gelişebileceği göz önünde tutulmalıdır.[24]

Son zamanlarda, SARS-CoV-2'ye karşı IgM ve IgG antikorlarını gösteren tanı kitleri de klinik uygulamada geliştirilmiş ve uygulanmıştır, ve bu test %88,66 duyarlı, %90,63 özgül bir yöntem olarak sunulmaktadır.[35] Bu test ile de yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir, bu neden ile piyasada bulunan birçok serolojik kitin kalitesini ve özgüllüğünü doğrulamak gerekir. Serolojik antikor testi ile yenidoğan kordon kanında virüse özgü IgM varlığı intrauterin enfeksiyonu, kişide virüse özgü IgM artışı akut enfeksiyonu, virüse özgü IgG varlığı konağın hastalığı geçirdiğini göstermektedir. Bu testlerin sonuçları immün yetersizliği olan hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir. Primer ve sekonder immün yetersizliği olan hastalarda antikor yanıtları, doğuştan immün kusurlarının tipine göre, özellikle antikor eksikliği olan hastalarda antikor oluşamadığından negatif sonuç verebilir veya kullandıkları immünoglobulin tedavisine bağlı olarak yanlış sonuçlanabilir.[33]

Antikor ve Koruyuculuk

Aciller Programı Yönetim Başkanı Dr. Michael J. Ryan, 17 Nisan 2020 tarihinde kanında antikor saptanan iyileşmiş hastalar ve asemptomatik taşıyıcıların, bu antikorların kişiyi ne kadar süre COVID-19'a karşı bağışık kılacağı ve enfeksiyondan koruyacağı hakkında yeterli kanıt olmadığını ve 'bu konuda hiç kimsenin emin olmadığını' bildirdi. COVID-19'a karşı tüm immün sistem silahları ile yanıt verdiği serolojik testler ile kanıtlanmış hastaların, kızamık, hepatit A gibi viral enfeksiyonlarda olduğu gibi uzun süre koronavirüse karşı korunacağı düşünülebilir, ancak oldukça az sayıda COVID-19 hastasında antikor gelişmekte ve antikorların kaç yıl kişiyi enfeksiyondan koruyacağı bilinmemektedir. Antikor eksikliği olan veya antikor üretim bozukluğunun eşlik ettiği PİY hastalarında, COVID-19'a karşı antikor gelişemeyeceği için bu hastalar yeniden enfeksiyona yakalanabilirler.[36]

IVIG/SIgG Tedavisi ve Alınması Gereken Önlemler

Hastalarımızın büyük çoğunluğunu antikor eksikleri oluşturması nedeniyle ortalama 3 hafta arayla tedavi

kurumlarında intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi uygulanmaktadır. Birçok hasta enfeksiyon sıklığını ve hastane ziyaretlerini azaltmak, iş ve eğitimini sürdürmek ve sosyal yaşamını kısıtlamamak için subkutan immünoglobülin (SCIg) tedavisini öğrenerek tedaviyi evinde uygulayabilmektedir. COVID-19 salgını sırasında IVIG almakta olan hastaların SCIg tedavisine geçmesi önerilerek hastane ziyaretleri en aza indirgenmeli, hastanın veya küçük çocuğun ailesinden bir kişinin subkutan uygulamayı öğrenmesi için eğitim verilmelidir.

Hastanede tedavi alması gereken immün yetersizlik hastaları, randevu ile çağrılmalı, hastalar arasında 2 metre fizik mesafe kalacak yerleşimde tutulmalı, tedavi odasına girerken veya tedavi sonladığında çıkarken el dezenfeksiyonu uygulamasına dikkat edilmelidir. Hasta maske takmalı, elini yüzeylere temas ettikten sonra dezenfekte etmeli, elini mümkün olduğunca ağzına ve yüzüne dokundurmaması için uyarılmalıdır. Hastaların, enfeksiyonlara duyarlıkları göz önüne alınarak, hastalıkları ve tedavileri konusunda hekim görüşmeleri mümkünse tele-tıp aracılığı yapılması SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korumak adına çok yararlı olacaktır.[37,38]

COVID-19 Tedavisinde Uyarılar

Uluslararası ve ulusal yayınlanan birçok COVID-19 tedavi rehberinde, SARS-CoV-2'ye maruz kalmadan önce veya kaldıktan sonra profilaktik ilaç kullanımı önerilmemektedir.

Şimdilik COVID-19 tedavisinde, güvenliği ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneği yoktur.

Hafif, ağır ve kritik COVID-19 hastası için, antiviral veya immünomodülatuvar bir ilaç önerisi için yeterli veri bulunmamaktadır.

Salgın Sırasında İmmün Sistemi Baskılayan veya Düzenleyici Etki Yapan İlaçların Kullanımı

PİY, romatolojik, otoenflamatuvar, otoimmünite ve malign hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan non-steroidal anti-enflammatuvar ilaçlar (NSAID), kolşisin, sitotoksik kemoterapi, steroid, tümör nekrozis faktörα (TNFα) inhibitörü, interlökin-6 inhibitörü, Janus kinaz (JAK) inhibitörleri, IL-1 inhibitörü, mikofenolat, takrolimus, anti-CD20 ve CTLA4-Ig gibi ilaçların COVID salgını sırasında uygulanmasına ilişkin bilgiler aşağıda özetlenmiştir.[39–41]

- 89 çalışmanın metaanalizinde, sitotoksik kemoterapi için bilgi yok, COVID-19 hastalığında steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçların, TNFα blokajı tedavisinin zararlı olduğu hakkında kanıt yoktur.

- İbuprofen'in ACE 2 reseptörünü artırması ve çok sayıda virüsün akciğer dokusuna bağlanmasını sağladığı gerekçesi ile kullanılmasının sakıncalı olduğu ileri sürülmektedir, bu nedenle kullanmamak daha uygundur.

- Lösemi, otoimmünite, romatolojik ve immünolojik hastalıklarının tedavisinde yukarda adı geçen ilaçları kullanan kişiler hekimleri ile iş birliği içinde tedavilerini sürdürmeli ve ilaçlarını kesmemelidirler. Eğer enfeksiyona yakalanırlar ise, yine hekimleri ile iletişim kurmalı dozun azaltılması veya kesilmesi konusunda yardım almalıdırlar.

- COVID-19 enfeksiyonu sırasında çok miktarda pro-enflamatuvar sitokinlerin akciğerde salındığını bilinmektedir, ancak IL-6, IL-1 ve JAK-STAT yolağı inhibitörü JAK kinaz monoklonal antikorlarının COVID-19 tedavisinde kullanımı konusunda yeterli kanıt yoktur. Ağır akciğer tutulumu sırasında IL-6'ın en yüksek düzeye eriştiği de kanıtlanmıştır.

- COVID-19 hastaları, düşük doz prednisolone ve tacrolimus COVID-19 tedavisinden yararlanabilirler, sistemik kortikosteroid tedavisi ARDS olmayan pnömoni olgularına önerilmemektedir, günde 1–2 mg/kg metilprednizolon mekanik ventilasyondaki ARDS olgularına 5–7 gün önerilmektedir.

- İntravenöz immunglobulin (IVIG), 1 gr/kg dozda, mekanik ventilasyondaki ARDS olgularına öneren kaynaklar bulunmaktadır.

Astımlı ve Allerjik Rinitli Hastalar

PİY hastalarının eşlik eden mevsimsel veya süregen allerjik rinit ve astım yakınmaları sırasında, görülen hapşırma, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı, öksürük gibi belirtiler, hastanın geçmiş öyküsü ve COVID-19 klinik belirtileri ile örtüşmemesi ile ayırt edilebilir. Salgın sırasında hekimleri tarafından önerilen inhale ilaçlar, antihistaminik tabletler gibi allerji ilaçlarını kullanmaya devam etmelidirler. Tedavide dikkat edilmesi gereken yöntem nebülizatör kullanımıdır. Virüsün aerolize olarak

bulaş olasılığını artırması nedeniyle gerekli olmadıkça nebülize tedavi kullanmamalı, tüp ile ölçülü doz inhaler veya kuru inhaler kullanılması gerekmektedir. Hastaya, nebülizatör ile ilaç negatif basınçlı odada veya bakteri filtresi takılmış non-invazif ventilasyon maskesi kullanarak uygulanmalıdır.[27]

Aktif Bağışıklama: Aşı

İnfluenza, Pnömokok ve Meningokok Aşıları

Primer immün sistem yetersizliğin tipine göre, hekim önerileri doğrultusunda influenza, pnömokok ve meningokok enfeksiyon hastalıklarına karşı aşıları yapılmalıdır. Değişken immün yetersizliği olan hastalara inaktif influenza aşısı yapılabilir. Pnömokok aşıları (13 bileşenli, 23 bileşenli pnömokok aşıları), viral solunum yolu enfeksiyonlarına eşlik eden pnömoniden korumak için yine hekimin önerisine göre uygulanmalıdır. Meningokok aşıları (A, C, Y, W135 konjuge aşısı, Meningokok B aşısı) komplemanın geç yapıtaşları eksikliği (C5-9) olan hastalara ve Eculizumab tedavisi almakta olan kişilere mutlaka yapılmalıdır.[42,43]

COVID-19'un Çocuk Aşılamasına Etkisi

UNICEF, COVID-19 pandemisi nedeniyle 23 ülkede 78 milyon çocuk için aşı kampanyalarının durdurulduğunu, 37 ülkede yaşayan 117 milyon çocuğun aşılanmama riski olduğunu duyurdu Pandeminin çocuk aşılaması üzerindeki bu olumsuz etkisi, COVID-19 sonrasında aşı ile önlenebilen çocuk enfeksiyon hastalıklarının yayılma olasılığını artıracaktır.

Corona Virüs Aşısı

COVID-19 tedavisinde etkili antiviral ilaç veya aşı olmaması nedeniyle pandemiyi durdurmak için aşı geliştirme çabaları hızlandırılmıştır. Çok sayıda SARS-CoV-2 aşı tipi, DNA-temelli, RNA-temelli, viral epitop içeren rekombinan-subunit aşı, adenovirus-temelli vektörler ve saflaştırılmış inaktif virus aşıları geliştirilmeye çalışılmaktadır. COVID-19 aşısı için öngörülen 115 aşı adayından 78'i araştırmaya uygun bulunduğu 8 Nisan 2020'de bildirilmiş, Nisan ayında beş aşı Faz I çalışmalarına başlamıştır. Türkiye'de aşı konusunda araştırma yapan merkezlerde görevli bilim insanları da TÜBİTAK, TÜSEB, Sağlık Bakanlığının desteği ile aşı çalışmalarını sürdürmektedir.

Aşı çalışmaları, bilim insanlarının virus antijenini laboratuvarda geliştirilip, hayvan deneyleri ile T ve B bellek hücre gelişmesi, yeterli antikor düzeyi gelişse bile antikorun nötralizan olup olmadığı, aşının ne kadar süre koruyucu etkisinin süreceği, aşının yan etkileri gibi sorulara yanıt bulunduktan sonra insanlara uygulanabilen uzun soluklu bir araştırmadır.

Pasif Bağışıklama: Konvalesan Plazma Tedavisi

Konvalesen plazma, çok eski çağlardan beri bilinen 'pasif bağışıklama' yöntemidir. İspanyol gribi pandemisinin olduğu 1918–1925 yıllarında gripten iyileşen hastalardan alınan kan ürünlerinin ağır pnömoni olan hastalara ilk iki günde verilmesiyle ölüm oranlarını %18–21 oranında azaldığı bildirilmiştir.[44,45] Plazma tedavisi, ciddi veya kritik derecede hastaya, CT görüntülemesinde akciğer infiltrasyonlarında 48 saat içinde %50 artış olan COVID-19 hastalarına, solunum yolu sürüntü testi pozitif, şiddetli veya kritik hastalığı olmayan, ancak bağışıklık sistemi baskılanmış COVID-19 hastalarına önerilmektedir. Eğer hastanın öyküsünde otoimmün hastalık, selektif lgA eksikliği, sodyum sitrat ve metilen mavisine allerji var ise plazma tedavi seçeneği dikkatle irdelenmelidir.

Sonuç

Korona virüs çok yüksek bulaştırıcılık katsayısı (R0>2–2,5) ile bireyler ve toplumlar arasında hızla yayılmaktadır. Virüsün klinik belirtileri hastaların %80'inde hafif olmakla birlikte, %14 olguda ağır pnömoni oluşturmakta, hastaların %6'sında yoğun bakım gerektiren ARDS ve sepsis, %2–3 mortalite oranları ile tedavide etkili ilacı ve aşısı henüz olmayan hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Virüs taşıyan asemptomatik kişiler, virüsün toplumda saçılımını kolaylaştırmaktadır. PİY hastalığı olan kişiler, enfeksiyon hastalıklarına çok duyarlı olmaları nedeniyle, hastalara korona virüs enfeksiyonu, bulaş yolları, klinik bulguları hakkında aydınlatıcı bilgiler verilmeli, enfeksiyondan korunma yolları aktarılmalı, kurumlarında aşılarını, tedavilerini aksatmayacak önlemler alınmalıdır. COVID-19 enfeksiyonuna yakalanan PİY hastalarının tanı ve tedavisi, hastayı izleyen hekim ve enfeksiyon hastalıkları uzmanının işbirliğinde olmalıdır.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflicts of Interest: None

Funding Information: None

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansal destek: Kullanılmamıştır.

Kaynaklar

1. Ochs HD, Hitzig WH. History of primary immunodeficiency diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:577–8. [Crossref]
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 2020;40:24–64. [Erratum in: J Clin Immunol 2020 Feb 22.] [Crossref]
3. Bucciol G, Moens L, Bosch B, Bossuyt X, Casanova JL, Puel A, Meyts I. Lessons Learned From the Study of Human Inborn Errors of Innate Immunity. J Allergy Clin Immunol 2019;143:507–27. [Crossref]
4. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey --two centers study. J Clin Immunol 2013;33:74–83. [Crossref]
5. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol 2020;40:66–81. [Crossref]
6. van der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? Antivir Ther 2007;12:651–8.
7. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. J Innate Immun 2020;12:4–20. [Crossref]
8. Ma DY, Suthar MS. Mechanisms of innate immune evasion by re-emerging RNA viruses. Curr Opin Virol 2015:12:26–37. [Crossref]
9. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. J Infect Dis 2020. [Crossref]
10. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. N Engl J Med 2020;382:970–1. [Crossref]
11. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis 2020;20:411–2. [Crossref]
12. Wu Z, McGoogan JM. 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. [Crossref]
13. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA 2020. [Crossref]
14. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients with 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics 2020. [Crossref]
15. Chan JF, Yuan S, Kok KH, KK To W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020;395:514–23. [Crossref]
16. Kotenko SV. IFN-lambdas. Curr Opin Immunol 2011;23:583–90. [Crossref]
17. Netea MG, Joosten LA. Trained Immunity and Local Innate Immune Memory in the Lung. Cell 2018;175:1463–5. [Crossref]
18. Farrag MA, Almajhdi FN. Human Respiratory Syncytial Virus: Role of Innate Immunity in Clearance and Disease Progression. Viral Immunol 2016;29:11–26. [Crossref]
19. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol 2020. [Crossref]
20. 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;0:1–3. [Crossref]
21. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. J Clin Invest 2020. [Crossref]
22. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19), 2020. [Crossref]
23. Worby CJ, Chaves SS, Wallinga J, Lipsitch M, Finelli L, Goldstein E. On the relative role of different age groups in influenza epidemics. Epidemics 2015;13:10–6. [Crossref]
24. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:38–59. [Crossref]
25. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. PNAS 2015:112:E7128–37. [Crossref]
26. Zhang SY, Jouanguy E, Zhang Q, Abel L, Puel A, Casanova JL. Human inborn errors of immunity to infection affecting cells other than leukocytes: from the immune system to the whole organism. Curr Opin Immunol 2019:59:88–100. [Crossref]
27. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, Untersmayr E, Munblit D, Rodriquez del Rio P, et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics - the 2020 COVID-19 pandemic. Pediatr Allergy Immunol 2020. [Crossref]
28. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis 2020. [Crossref]
29. Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. Allergy 2020. [Crossref]
30. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2020;41:145–51. [Crossref]
31. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA 2020;323:1313–4. [Crossref]
32. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. Pediatr Pulmonol 2020;55:1169–74. [Crossref]

33. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill 2020;25:2000045. [Crossref]

34. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis2020. [Crossref]

35. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv 2020. [Crossref]

36. Barmettler S. Laboratory Assays of Immune Cell Function in Immunodeficiencies. Clin Lab Med 2019;39:609–23. [Crossref]

37. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol 2017;139:S1–46. [Crossref]

38. Camcıoğlu Y. İmmünoglobulin Tedavisi. Çocuk Enf Derg 2009;3:69–74. http://www.cocukenfeksiyondergisi.org/upload/documents/200902/69-74.pdf

39. McCreary EK, Pogue JM. on behalf of the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. Open Forum Infect Dis 2020;7:ofaa105. [Crossref]

40. Haşlak F, Yıldız M, Adrovic A, Barut K, Kasapçopur Ö. Childhood Rheumatic Diseases and COVID-19 Pandemic: An Intriguing Linkage and a New Horizon. Balkan Med J 2020. [Crossref]

41. 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. [Crossref]

42. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2018;141:474–81. [Crossref]

43. Miller K, KLeake K, Sharma T. Advances in vaccinating immunocompromised children. Curr Opin Pediatr 2020;32:145–50. [Crossref]

44. 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;211:80–90. [Crossref]

45. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS- CoV-2 infection. Chest 2020;e1–5. [Article in Press] [Crossref]