

A SPECIAL CASE OF COVID-19 WITH LONG DURATION OF VIRAL SHEDDING FOR 49 DAYS

49 GÜN SÜRELİ UZUN VİRAL ATILIMI OLAN ÖZEL BİR COVID-19 VAKASI

ALINTI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040071>

YAZARLAR: Li Tan, M.D., Ph.D., Xia Kang, M.D., Ph.D., Bo Zhang, M.D., Shangen Zheng, M.D., Ph.D., Bo Liu, M.D., Tiantian Yu, M.S., Fan Yang, Ph.D., Qiongshu Wang, M.D., Ph.D., Hongming Miao, M.D., Ph.D.

ÖZETLEYEN: Dr. Melda ÖZDAMAR

GİRİŞ

COVID-19 hastalarında klinik büyük değişkenlik gösterir. Viral atılım prognoz için kritik bir göstergedir ve uzun süreli viral atılım, ağır hastalık ve kötü prognozla ilişkilidir. Bu yazıda, en uzun süreli viral atılıma rağmen ağır seyretmeyen beklenmedik bir COVID-19 vakası ve yakın temaslılarına ait ayrıntılı epidemiyolojik ve klinik bilgiler bildirilmektedir. Bu bilgiler makul tedavi, risk-derecelendirmesi, toplumsal sağlık yönetim stratejisi ve hiyerarşik ilaç uygulamasına yönelik politikaların oluşturulması için bir dayanak oluşturabilir.

GEREÇ-YÖNTEM

Hasta Bilgileri: Çalışmadaki tüm vakalar, Çin'in Hubei ilindeki Wuhan kentindeki COVID-19 hastanesinden alınmıştır. Hastanemizden 14 -19 Mart 2020 tarihleri arasında taburcu olan ya da ölen 130 hasta çalışmaya katılmış ve klinik indeksleri hospitalize hasta (Vaka 1) için referans olarak kullanılmıştır. Orta, ağır ve kritik durumda (tümü ölmüştür) sırasıyla 96, 19 ve 15 hasta belirlenmiştir. Vaka 1'in yakın akrabası olan Vaka 2 de takip edilmiştir. Tüm hastalarda aynı zamanda RT-PCR doğrulama yapılarak diğer solunum yolu virüsleri dışlanmıştır (örn. influenza virüs A/B, Coxsackie virüsü, RSV, parainfluenza virüsü ve enterovirüs).

Vaka 1: Tipik COVID-19 semptomları olmaksızın 25 Ocak'tan beri yaklaşık 1 haftadır devam eden aralıklı ateş tarif eden orta yaşlı bir erkek hasta, SARS-CoV-2 testi yaptırmak için 8 Şubat 2020 tarihinde hastanemize başvurmuştur. Toraks BT'de sağ akciğer üst lobta ve bilateral inferior loblarda enfeksiyon bulguları belirlenmiştir. Laboratuvar testlerinde lökosit sayısı,

lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve nötrofil yüzdesi normal bulunmuştur. İnfluenza A/B testi negatif saptanmıştır. Yatış sonrası hastaya antiviral ve destekleyici bakım verilmiştir. Yatışın 2-5. günlerinde aralıklı düşük ateş saptanmış (en yüksek vücut sıcaklığı 37,5°C'nin altında) ve diğer vital bulgular stabil bulunmuştur. COVID-19 PCR testi pozitif olarak belirlenmiştir. SARS-CoV-2 IgG antikoru 20 Şubat ve 14 Mart tarihlerinde pozitif bulunmuş, IgM antikor testleri ise negatif kalmıştır. Epidemiyolojik değerlendirmede, hastanın yatış öncesi akrabası dışında başka beş kişiyle daha yakın teması olduğu belirlenmiştir.

Vaka 2: Vaka 1'in yakın akrabası olan yaşlı kadın hastanemize 9 Şubat 2020 tarihinde 10 gündür devam eden aralıklı yüksek ateş ve kimi zaman kuru öksürük şikayetleriyle başvurmuştur. Başvuru öncesinde kaydedilen en yüksek vücut sıcaklığı 38,3°C'dir. Altı Şubatta toraks BT'sinde akciğerlerde bilateral enfeksiyon saptanmıştır. Hastada romatoid artrit (RA) ve uzun süreli metilprednizolon kullanımı öyküsü vardır. Yatış sırasında toraks BT'si bilateral eksüdatif lezyonlar saptanmış, 5. gününde bulguların kötüleştiği belirlenmiştir. Ancak 11. gündeki toraks BT'sinde enfeksiyonun belirgin ölçüde hafiflediği gözlenmiştir. Yatışın 2. gününde görülen, 5 gün öncesine göre nötrofil yüzdesinde (%70.70) ve CRP düzeyinde (9.81 mg/L) çarpıcı azalma görülmüştür. Hastanedeki 4. günde orofaringeal sürüntülerde SARS-CoV-2 testi pozitif bulunmuş, ancak 14 ve 16. günlerde sonuç negatife dönmüştür. Daha sonra hastanın taburcu edilmesine izin verilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Medyan viral atılım süresinin hastalık başlangıcından sonra 20 gün olduğu ve şimdiye kadarki en uzun sürenin 37 gün olduğu bildirilmiştir. Ağır hastalarla (19 gün) kritik durumdaki hastalar (24 gün) arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışmada Vaka 1'deki hastalık başlangıcından itibaren viral atılım süresi, semptomatik hastalarda şimdiye kadar bildirilen en uzun süre olan 49 güne kadar devam etmiştir. İlginç biçimde, yukarıda belirtilenlere zıt olarak, ağır olmayan bu vakada en uzun süreli viral atılımı belirlemiş bulunmaktayız. Vaka 1'de yalnızca başlangıçta orta düzeyde ateş olmuş solunum yetmezliği olmaksızın hızla normal düzeye gerilemiştir. RT-PCR'da virüsün elimine olmadığı görülse de, yatış sonrası bulgu ve belirtiler stabil kalmıştır. Dikkate değer bir biçimde, Vaka 1 dışındaki tüm yakın temaslarda da bu virüse

karşı hafif yanıtlar belirlenmiştir. İkinci vaka olan yaşlı kadında, yaklaşık 10 gün süren ateşe rağmen, en yüksek vücut sıcaklığı 38,5°C'yi geçmemiştir. Akciğer enfeksiyonu da birkaç gün içerisinde kontrol altına alınmıştır. Vaka 2'de ağır enfeksiyon ve progresyon için risk faktörü olan uzun süreli glukokortikoid kullanımı öyküsü olduğu dikkate alınır, hastalık şiddetinin kendi yaş grubundaki ortalamaya göre çok iyi olduğu sonucuna ulaşılabılır, ki SARS-CoV-2 ile enfekte olan yaşlı kişilerde bildirilen prognoz çok daha kötüdür. Üstelik, bu vakanın bir başka akrabasında da hastaneye başvuru sırasında ateş olmasına rağmen viral testin negatif olması, virüsün hızla temizlendiğini ya da bu kişinin enfekte olmadığını göstermektedir. Bu aile kümeleşmesinde genetik mutasyonların hafif bulgulardan sorumlu olabileceği düşünülebilir, ancak daha önemli bir husus, Vaka 1 ile herhangi bir kan bağı olmayan diğer dört yakın temaslı kişide temas sonrası enfeksiyon bile gelişmemiş olmasıdır. Yakın dönemde gerçekleştirilen bir çalışmada ABO kan grubunun COVID-19 hastalığı şiddeti için yeni bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Kan grubu A olan kişilerde risk artarken, kan grubu O olan kişilerdeki risk diğer tüm gruplara göre daha düşüktür. Ancak Vaka 1'in kan grubu AB olduğundan, Vaka 1'de kan grubu nedeniyle hastalık şiddetinin hafif olması olasılığı geçerliliğini yitirmektedir. Bu bulgulara göre, Vaka 1 ve Vaka 2'deki SARS-CoV-2 virüsü hem yaşlı hem de genç kişilerde hafif hastalığa yol açan bir alt tip olabilir. Tang ve ark. SARS-CoV-2'deki moleküler farklılıkları araştırmışlar ve virüsün iki ana tipe doğru değişim gösterdiğini bulmuşlardır (L alt-tipi ve S alt-tipi). Bunlardan L tip virüs daha yaygındır ve tüm hastaların yaklaşık %70'inden sorumludur; S tip virüs ise ankestral (ata köken) versiyondur. Ayrıca L tip virüs hastalarda daha yüksek bir sıklığa sahiptir ve S tip virüs ile kıyaslandığında daha fazla yayılma eğilimindedir. Dolayısıyla Vaka 1'den izole edilen bu virüs tipinin mRNA sekansını analiz etmemiz, hastalığı hafif geçirme olasılığı bulunan kişileri ayırt etmemize yardımcı olabilecektir.

Sonraki adımda, hastalığın erken evresinde lenfosit düzeyi dışında potansiyel prognostik faktörleri belirlemek amacındayız. COVID-19 hastalarında medyan ateş süresinin yaklaşık 12.0 gün olduğu bildirilmiştir. Bu iki vakadaki ateş süresinin ortalama süreden daha kısa olması, hem Vaka 1 hem de Vaka 2'de başlangıçta ateş olabildiğini, ancak hızla kontrol edilebildiğini göstermektedir. Ateşin viral replikasyonu inhibe edebildiği ve bağışıklık hücrelerinin yanıt vermesi için zaman kazandırabileceği iyi bilinmektedir. Ancak hiç ateş olmaması ya da persistan ateş varlığı sıklıkla bağışıklık sistemindeki bir yetersizliğe ve kötü prognoza işaret etmektedir. Bu



aynı zamanda COVID-19 hastaları için de geçerlidir. Bu bulgular bu iki vakada bağışıklık sisteminin iyi fonksiyon gösterdiğini ve virüs enfeksiyonu tarafından uyarılabildiğini ortaya koymuştur. Plazma infüzyon tedavisi COVID-19 hastalarında yeni bir terapötik yaklaşımdır ve etkinliğine ilişkin araştırmalara hala ihtiyaç duyulmaktadır. Vaka 1'deki uzun süren enfeksiyonun infüzyon sonrası hızla elimine olması, bu yöntemin COVID-19 hastalarında güçlü bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak uzun dönemli sonuçların ve komplikasyonların araştırılması gerekmektedir.

Bu iki vakadan elde edilen bulgular daha iyi prognoza işaret etse de, hafif tip virüsü uzun süre vücudundan atan hastaların toplumsal hayatta gözden kaçmaları, çevreyi enfekte etmeye devam etmeleri ve yeni bir salgına yol açmaları da olasılık dahilindedir.

Bu yazıda şimdiye kadarki belirtilen en uzun süreli viral atılım kaydedilmiştir. Bu aile kümesini etkileyen virüsün toksisitesi ve başkalarına geçme olasılığı düşük görünmekle birlikte virüsün enfektif kapasitesi uzun sürmüş ve vücuttan zorlukla elimine edilmiştir. COVID-19'in yüksek mutasyonu dikkate alındığında, bu tipteki bir virüs insan vücudunda uzun süre kalabilir ve gelecekte periyodik salgınlara katkı sağlayabilir. İkincisi, hızlı kontrol edilen ateş ve normal immün hücre düzeyleri, prognozu iyi olan hastaları erken evrede saptamak için iyi bir gösterge olabilir. Üçüncüsü, plazma infüzyonu COVID-19 hastalarında etkili bir tedavi olabilir. Son olarak, uzun süreli enfeksiyondan ötürü bu kişilerin uzun dönemdeki sağlık durumlarının ve enfektif kapasitelerinin izlenmesi gerekir. Bu yayın, halk sağlığı yönetimi, triaj kararları ve uzun dönemli takip konusunda değerli bilgiler sağlamakta ve plazma infüzyonunun üstün etkinliğe sahip bir tedavi olduğunu göstermektedir.