T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

SPLENEKTOMİLİ HASTALARDA COVİD-19 KLİNİK SEYRİ

Dr. Büşra Burcu SAYIM
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emel GÜRKAN

ADANA-2023

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SPLENEKTOMİLİ HASTALARDA COVİD-19 KLİNİK SEYRİ

Dr. Büşra Burcu SAYIM
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emel GÜRKAN

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından TTU-2022-14972 no'lu proje olarak desteklenmiştir

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, bilgisi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, araştırmamın fikir aşamasından sonuçlandırana kadar her basamakta bana yardımcı ve destek olan, her daim değerli zamanını ayıran ve önerileri ile beni yönlendiren tez danışmanım sayın Prof. Dr. Emel GÜRKAN'a,

Çukurova Üniversitesi'nde geçirdiğim süre boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Asistanlık yıllarını sürdürülebilir hale getiren, üstlendiğimiz yükü hafifleten, beraber çalışmaktan keyif aldığım, birlikte öğrendiğim, her biri çok değerli olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, tüm kararlarımda beni destekleyen, varlıklarından her zaman güç aldığım, her zaman sırtımı dayadığım ve güvendiğim yuvam, bu günlere gelmemin en önemli mimarı olan canım annem, babam ve kardeşlerime saygı ve sevgiyle,

Ve son olarak attığım her adımda yanımda olan, hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca her türlü fedakârlık ve sabrı gösteren, sevgili eşim Dr. Veli Oğuzhan SAYIM'a ve sevginin en saf ve en yoğun halini onunla tattığım, biricik oğlum Yiğit Ali'ye tüm kalbimle,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Büşra Burcu SAYIM

Eylül 2023, ADANA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I

İÇİNDEKİLER II

TABLOLAR LİSTESİ IV

ŞEKİLLER LİSTESİ V

KISALTMALAR LİSTESİ VI

ÖZET VII

ABSTRACT VIII

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. COVİD-19 3

2.1.1. Tanım, Epidemiyoloji 3

2.1.2. COVİD-19'a Karşı İmmün Yanıt 4

2.1.3. Bulaş Yolları, Klinik Bulgular 5

2.1.4. Risk Faktörleri 7

2.1.5. Tanı ve Labarotuvar Bulguları 8

2.1.6. Tedavi 11

2.1.7. Aşılar 12

2.1.8. Komplikasyonlar 14

2.2. Dalak 15

2.2.1. Anatomi 15

2.2.2. Embriyoloji-Histoloji 17

2.2.3. Fizyoloji 18

2.2.3.1. Filtrasyon 18

2.2.3.2. İmmünolojik 19

2.2.3.3. Depolama 20
2.2.3.4. Hematopoez 20
2.3. Splenektomi Endikasyonları 21
2.3.1. Splenektomi Yapılan Hematolojik Hastalıklar 22
2.3.1.1. Hemoglobinopatiler 22
2.3.1.1.1. Orak Hücre Hastalığı 22
2.3.1.1.2. Talasemiler 24
2.3.1.2. Herediter Sferositoz 28
2.3.1.3. Otoimmün Hemolitik Anemi 29
2.3.1.4. İmmün Trombositopenik Purpura 30
2.3.1.5. Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 31
2.3.1.6. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar 32
2.3.2. Splenektomi Komplikasyonları 33
3. GEREÇ ve YÖNTEM 37
3.1. Araştırmanın Genel Özellikleri 37
3.2. İstatistiksel Analiz Yöntemi 38
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇLAR 63
7. KAYNAKLAR 65

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. COVİD-19'a karşı güncel bağışıklama önerileri 13
Tablo 2. Splenektominin mutlak endikasyonları 21
Tablo 3. Splenektomi genel endikasyonları 21
Tablo 4. Orak hücre hastalığında komplikasyonlar 24
Tablo 5. Talasemi hastalarında splenektomi endikasyonları 28
Tablo 6. Splenektomili hastalarda immün profilaksi 35
Tablo 7. Çalışma grubumuzun demografik özelliklerinin dağılımı 40
Tablo 8. COVİD-19 öyküsü olan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı 41
Tablo 9. Hastaların COVİD-19 tanı durumuna göre klinik özelliklerinin karşılaştırılması 44
Tablo 10. COVİD-19 tanı durumuna göre yaş, aşı dozu ve Ig ortalama değerlerinin karşılaştırılması 45
Tablo 11. COVİD-19 geçiren hastaların enfeksiyon öncesinde, enfeksiyon sırasında ve son takipte bakılan laboratuvar bulguları 46
Tablo 12. Hastaların COVİD-19 döneminde izlem durumuna göre karşılaştırılması 46
Tablo 13. İzlem durumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 48
Tablo 14. Enfeksiyon ve aşı durumuna göre hastaların antikor düzeyi 49
Tablo 15. Aşı ile ortalama antikor düzeyinin karşılaştırılması 50
Tablo 16. Primer hastalıklara göre COVİD-19 seyrinin karşılaştırılması 51
Tablo 17. COVİD-19 öyküsü olan hastaların primer hastalığı ile antikor düzeyi arasındaki ilişki… 51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. SARS-CoV-2 yapısal proteinler 3
Şekil 2. COVİD-19 şiddeti ve progresyonunda kullanılan hematolojik ve biyokimyasal biyobelirteçler 9
Şekil 3. Periferik yaymada oraklaşmış eritrositler, S-beta talasemide ise target hücreler 23
Şekil 4. Talasemi klinik sınıflandırması ve genotip-fenotip korelasyonu 25
Şekil 5. Transfüzyon bağımlı olan ve transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında görülen yaygın klinik komplikasyonlar arasındaki farklılıklar 27
Şekil 6. COVİD-19 tanı anında semptom sıklığı 42
Şekil 7. İzlem durumuna göre semptom sıklığı 47

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE-2	**:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2
ARDS	**:** Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
COVID-19	**:** Coronavirüs Hastalığı-19
CRP	**:** C-Reaktif Protein
d-NLR	**:** Düzeltilmiş Nötrofil Lenfosit Oranı
DSÖ	**:** Dünya Sağlık Örgütü
DVT	**:** Derin Ven Trombozu
ECLIA	**:** Elektrokemilüminesans Enzim İmmunoassay
ESR	**:** Eritrosit Sedimantasyon Hızı
Ig A	**:** Immünglobulin A
Ig G	**:** Immünglobulin G
Ig M	**:** Immünglobulin M
ITP	**:** İmmün Trombositopenik Purpura
KVH	**:** Kardiyovasküler Hastalık
LDH	**:** Laktat Dehidrogenaz
MAS	**:** Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MODS	**:** Multiple Organ Yetmezliği Sendromu
NLR	**:** Nötrofil Lenfosit Oranı
OHH	**:** Orak Hücre Hastalığı
OİHA	**:** Otoimmün Hemolitik Anemi
PALS	**:** Periarterial Lenfatik Kılıf
PLR	**:** Trombosit Lenfosit Oranı
RBD	**:** Reseptör Bağlanma Alanı
RT-PCR	**:** Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S	**:** Spike
SARS-CoV-2	**:** Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2
SVO	**:** Serebrovasküler Olay
TMPRSS2	**:** Tip-2 Transmembran Serin Proteaz
VKİ	**:** Vücut Kitle İndeksi
VTE	**:** Venöz Tromboemboli

ÖZET

Splenektomili Hastalarda COVİD-19 Klinik Seyri

Amaç: Splenektomi, orak hücre hastalığında spontan olarak gelişmekle birlikte; travma ve bazı hematolojik hastalıklarda etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada amacımız dalak fonksiyonu korunmuş bireylere göre enfeksiyon etkenlerinden daha ağır etkilendiği bilinen splenektomili hasta/bireylerde COVİD-19 enfeksiyon riskini, hastaneye yatış ve sağkalım parametrelerini belirlemektir. Aynı zamanda bu hasta grubunda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna ve aşılamaya serolojik yanıtı araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Erişkin Hematoloji kliniğine Haziran 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında kontrole gelen, çalışma şartlarına uyan toplam 130 splenektomili hasta çalışmaya alındı. Epidemiyolojik veriler, demografik bilgiler, klinik özellikler (splenektomi nedeni, COVİD-19 enfeksiyon ve aşı durumu), laboratuvar ve görüntüleme verileri hastaların tıbbi kayıtları analiz edilerek toplandı. SARS-CoV-2'ye karşı yüksek afiniteli antikorların kantitatif tayini için ECLIA yöntemi kullanıldı. İstatistiksel analiz, Windows için SPSS (22.0 sürüm) yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 130 kişi içinde COVID-19 tanı sıklığı %37,7, hastaneye yatış sıklığı %40,8 olarak tespit edildi. Takipleri boyunca 10 hastada komplikasyon gelişmiş olup en sık görülenler aritmi ve tromboembolidir. COVİD-19 enfeksiyon döneminde bakılan lenfosit ve trombosit değeri, enfeksiyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Akut faz reaktanlarından CRP, ferritin ve koagülasyon parametrelerinden d-dimer, fibrinojen değerleri ise anlamlı olarak yüksek saptandı. Antikor düzeyi ile aşı dozu arasında anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptandı ($p<0,001$). Enfeksiyon geçiren ve aşı olanların antikor düzeyi, enfeksiyon geçiren ancak aşı olmayanlara göre daha yüksek olup istatiksel olarak da anlamlıdır ($p=0,030$).

Sonuç: Eşlik eden komorbiditeler nedeniyle splenektomili bireylerde COVİD-19 enfeksiyon şiddeti, hastaneye yatış sıklığı artmıştır. Splenektomili hastalarda COVİD-19 enfeksiyonu ve/veya aşı sonrası serolojik yanıt oluştuğu gösterildi.

Anahtar kelimeler: COVİD-19, splenektomi, humoral immün yanıt, Anti-SARS CoV-2 IgG

ABSTRACT

Clinical Course of COVID-19 in Patients with Splenectomy

Objective: Although splenectomy develops spontaneously in sickle cell disease; ıt is used as an effective treatment method in trauma and some hematological diseases. In this study, our aim was to determine the risk of COVID-19 infection, hospitalization and survival parameters in splenectomy patients/individuals who are known to be more severely affected by infectious agents than individuals with preserved splenic function. We also aimed to investigate the serological response to SARS-CoV-2 infection and vaccination in this patient group.

Materials and Methods: A total of 130 patients with splenectomy, who were admitted to Çukurova University Faculty of Medicine Balcalı Hospital Adult Hematology outpatient clinic between June 2022 and January 2023, and who met the study conditions, were included in the study. Epidemiological data, demographic information, clinical characteristics (cause of splenectomy, COVID-19 infection and vaccination status), laboratory and imaging data were collected by analyzing the medical records of the patients. ECLIA method was used for the quantitative determination of high-affinity antibodies against SARS-CoV-2. Statistical analysis was performed using the SPSS (version 22.0) software program for Windows.

Results: In 130 people included in the study, the frequency of diagnosis of COVID-19 was 37,7%, the frequency of hospitalization was determined as 40,8%. Complications developed in 10 patients during their follow-up, and the most common ones were arrhythmia and thromboembolism. The lymphocyte and thrombocyte values measured during the COVID-19 infection period were found significantly lower than pre-infection values ($p<0,05$). Acute phase reactants CRP, ferritin and coagulation parameters d-dimer and fibrinogen were found to be significantly higher ($p<0,001$). A significant, positive correlation was detected between antibody level and vaccine dose. Antibody levels of those who had an infection and were vaccinated were higher than those who had an infection but were not vaccinated, which was statistically significant($p=0.030$).

Conclusion: The severity of COVİD-19 infection and the frequency of hospitalization have increased in individuals with splenectomy due to accompanying comorbidities. Serologic response after COVID-19 infection and/or vaccination was shown to occur in splenectomized patients.

Keywords: COVID-19, splenectomy, humoral immune response, Anti-SARS CoV-2 IgG

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan Koronavirüs hastalığı (COVİD-19), Ağır Akut Solunum Sendromu ile ilişkili koronavirüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu ölümcül sonuçları olan bir salgındır. Artan vaka sayısı ve ölüm oranları ile hastalığın yayılımının küresel bir hal almasından sonra COVİD-19, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.[1] Enfekte hastalardaki hastalık belirtileri asemptomatik durumdan, hafif-orta şiddette pnömoniye ve kritik hastalıklara (sepsis, septik şok, ARDS, MAS, çoklu organ disfonksiyonu) kadar değişmektedir. Ölüm riskinin yaşa, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı, diyabet ve malignite gibi altta yatan komorbiditelere ve hastalığın ciddiyetine bağlı olduğu saptanmıştır.[2] COVİD-19 yönetimi; semptomatik tedavi, destekleyici bakım, infekte bireylerin izolasyonu ve aşılama gibi, temelde hastanın şikayetlerini azaltmaya ve virüsün yayılımını engellemeye yönelik yaklaşımlarla sınırlı kalmaktadır. Bu noktada, immunsuprese bireyler gibi ağır enfeksiyon açısından riskli grupta bulunan hastaları korumak ayrıca önem kazanmaktadır.

SARS-CoV-2 virüsünün yapısal proteinlerinden olan spike (S) proteini iki alt subunitten oluşmaktadır. S1 alt biriminde bulunan reseptör bağlanma alanı (RBD) ile virüs, hücre yüzeyinde bulunan ACE-2 reseptörü ile bağlanarak konak hücre içine girişi sağlamaktadır.[3] SARS-CoV-2'nin özellikle S proteininin RBD'ye karşı gelişen antikorları nötralizan özellikte ve daha yüksek özgüllüktedir

Splenektomi; bazı patolojilerde (orak hücre hastalığı) spontan olarak gelişmekle birlikte; travma ve belli hematolojik hastalıklarda etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Retiküloendotelyal sistemin %25'ini oluşturan, immünolojik bir filtre olan dalak yokluğunda kapsüllü ya da kapsülsüz bakteri antijenlerine karşı IgM yapılamaz, dolaşımdaki antijen partikülleri fagosite edilemez, T ve B lenfositleri olgunlaştırılamaz kompleman seviyeleri düşer ve dolayısıyla sepsis riski normal populasyona göre artar. Streptococcus pneumonia, Neisseria meningitidis ve Haemophilus influenza gibi kapsüllü mikroorganizmalara bağlı fırsatçı post-splenektomik enfeksiyon riski vardır.[4] Ancak splenektomili bireylerde viral enfeksiyon riski net değildir. Özellikle de COVİD-19 enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olup olmadıkları bilinmemektedir. Bu çalışmada Çukurova üniversitesi Balcalı

Hastanesi'nde takipli splenektomi yapılan veya otosplenektomi olan hastaların COVİD-19 bulaş riski, hastaneye yatış oranları, sağkalım parametreleri, morbidite ve enfeksiyona/aşıya karşı antikor yanıtı değerlendirilecektir. Çalışmamızda insan serumunda SARS-CoV-2 spike proteini reseptör bağlanma alanına (RBD) karşı gelişen antikor düzeyinin kantitatif tayini için immünolojik test (elektrokemilüminesans) uygulanacaktır. Testin aşı öncesi kullanımı SARS-CoV-2 bulaş durumunu belirlememize, aşı sonrası kullanımı ise popülasyonun bağışıklık durumunu anlamamıza yardımcı olacaktır. Böylece aşılama etkinliği, özel popülasyonda antikor yanıtı, aşının koruma süresi değerlendirilecektir.

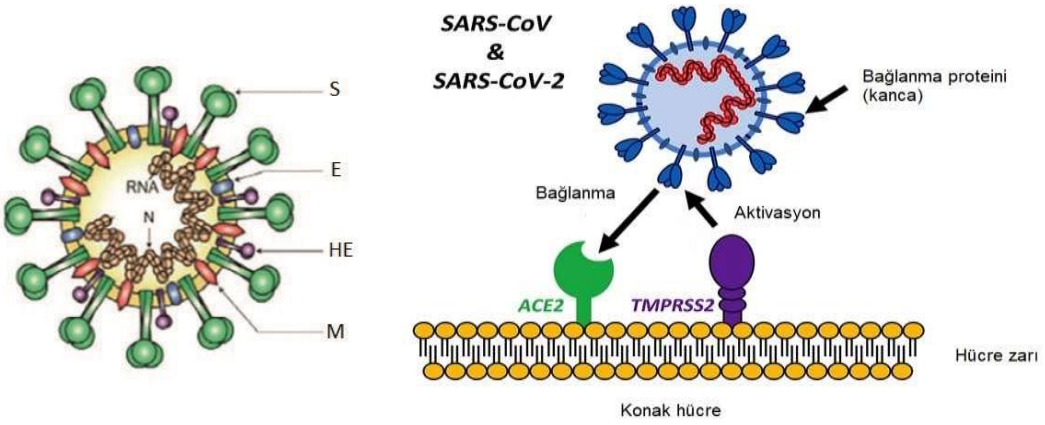
2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVİD-19

2.1.1. Tanım, Epidemiyoloji

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde kümelenmiş pnömoni vakalarının görülmesi sonrası MERS-CoV ve SARS-CoV ile aynı aileden yeni bir koronavirus izole edilmiş ve Ocak 2020'de bu virüse SARS-CoV-2, neden olduğu hastalığa da COVID-19 adı verilmiştir. 30 Ocak 2020 tarihinde DSÖ tarafından COVİD-19 salgını "Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu" olarak nitelendirilmiş olup 11 Mart 2020 tarihinde de küresel salgın (pandemi) olarak ilan edilmiştir. Ülkemizde ilk COVİD-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde tespit edilmiş olup o günden beri 17.232.066 vaka, 102.174 ölüm meydana gelmiştir. En son gelişme olarak DSÖ 5 Mayıs 2023'de yaptığı bir açıklamada pandeminin artık küresel acil bir durum olmadığını belirtmiştir.[5] Güncel verilere göre tüm dünyada 767.750.853 toplam vaka, 6.941.095 ölüm sayısı bildirilmiştir.[1]

Koronavirüsler, tek sarmallı, zarflı, pozitif polariteli RNA virüsleri olup virüs yüzeyinde diken şeklinde proteinler içermektedir. Viral genomu; spike proteini (S), zar (M), zarf (E) glikoproteinler, hemaglütinin esteraz (HE) ve nükleokapsid (N) dâhil olmak üzere yapısal protein ve diğer yardımcı proteinleri kodlar (Şekil 1).[6]



Şekil 1. SARS-CoV-2 yapısal proteinler

Viriona tipik şeklini veren S proteini, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşur. S1 alt birimi, reseptör bağlanma alanı (RBD) ile ACE-2 reseptörüne bağlanır.

Bu nedenle konak hücre tropizmini belirleyen en önemli viral protein S proteinidir. ACE-2 reseptör ekspresyonu; kalp, damarlar, akciğer, böbrek ve bağırsak hücre yüzeyinde yüksektir.[3] Virüsün hücreye girişinin tamamlaması için, spike proteininin tip-2 transmembran serin proteaz (TMPRSS2) adı verilen bir konak enzimi tarafından hazırlanması gereklidir. Kısacası, virüs reseptörünün hücresel liganda bağlaması için ACE-2 enzimi, virüsün aktivasyonu içinse TMPRSS2 proteazı gerekmektedir (Şekil 1). S2 alt birimi, konakçı ile viral hücre zarı arasındaki füzyona aracılık eder. SARS-CoV-2 S proteininin RBD'ye bağlanan antikorlarının, konakçı hücreye tutunmayı önleyebileceğine ve bu sayede virüsü nötralize edebileceğine ilişkin gözlemlere dayanarak, S proteini COVID-19 aşı geliştirmesi için antijenik hedef haline gelmiştir.[7]

Tüm koronavirüs ailesi üyelerinde benzer olan N proteini, virüs replikasyonunda ve konak hücrenin viral cevabında rol oynar. Virüs partiküllerinin yüzeyinde bol bulunan M proteini ise golgi aygıtında glikozillenir ve bu modifikasyon onun antijenik hale getirilmesini sağlar. N protein ile birlikte virüs oluşumu ve salınımda çok önemli rolü olan zarf proteinleridir. Hücre içinde oluşmuş viral yapıların bir araya gelerek yeni virüs partikülünün oluşmasında rol oynamaktadır.[8]

2.1.2. COVİD-19'a Karşı İmmün Yanıt

Virüslere karşı gelişen bağışık yanıtta ilk savunma mekanizması olan doğal bağışıklık, SARS-CoV-2'de diğer koronavirüslere benzer şekilde gerçekleşir ve bu konu hakkında bilgilerimiz oldukça sınırlıdır.

Virüs vücuda girdiğinde, immun hücreler; virüse ait lipit, protein ve nükleik asit gibi yapılardan enfeksiyonu PAMP (pattern associated molecular patterns) aracılığıyla tanır. Bu da immun hücre üzerindeki PRR'ye (pattern recognition receptors) bağlanarak onu aktive eder. PRR, SARS-CoV-2'nin endosomal RNA'sını Toll-like reseptör (TLR) 3 ve 7 aracılığıyla tanırken, sitoplazmik RNA'sını RIG-I (retinoic acid-inducible gene I) ve MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) aracılığıyla tanımaktadır.[9] PRR aktivasyonu sonrası tip I/III interferonlar (IFN) yanında, proinflamatuar sitokinler olan tumör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-18'inde salgılanması başlatılmış olur.[10] Bu proinflamatuar belirteçler T hücrelerin, monositlerin ve makrofajların enfeksiyonun olduğu bölüme göç etmesini sağlayarak inflamasyonun devamlılığını sağlarlar.

Proinfamatuar sitokin yanıt düzeylerinde yükselme şok, kalp, böbrek ve karaciğerde doku hasarı ile solunum ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilmektedir. Ayrıca hipersitokineminin, nötrofillerin ve makrofajların yoğun infiltrasyonu ile alveolar duvarların kalınlaşması ve hiyalin membranların oluşumu ile karakterize yaygın alveoler hasara yol açan pulmoner patolojiler ile olduğu görülmüştür. Postmortem yapılan çalışmalarda dalak atrofisi, lenf nodu nekrozları ve mikrovasküler pulmoner trombozis ile karakterize progresif endotelyal tromboenflamatuvar sendrom ile ilişkili klinopatolojik veri ve gözlemler COVID-19 immunopatogenezinde enflamatuvar reaksiyonların ve sitokinlerin rolünü destekler niteliktedir.[11]

Kazanılmış bağışıklık, virüse özgü antijenlere karşı antikor üreten B hücreleri ve virüsle enfekte hücreleri yok eden aktif CD8(+) sitotoksik T hücreleri yoluyla SARS-CoV-2'ye karşı savunmada rol oynar. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında CD4 ve CD8 T lenfosit (CD4/CD8 oranı korunarak), B lenfosit ve doğal öldürücü (NK) hücre sayıları azalmaktadır. Hastalığı ağır geçirenlerde bu hücrelerin sayısı daha da düşük seyretmektedir.[12]

COVID-19 olgularının değerlendirildiği bir çalışmada kan nötrofil sayımı ile nötrofil-lenfosit oranının (NLR), şiddetli olgularda belirgin olarak yükselmiş olduğu ve şiddetli COVID-19 tablosuna geçişte NLR'nin en kesin öngörücü olduğu bulunmuştur.[13]

Koronavirüsler; PAMP'larını gizleyebilme, çift katmanlı endozomal yapıların içine saklanabilme ve kendilerine karşı oluşan IFN yanıtının düzeyi ve zamanlamasını bozma yetenekleri sayesinde immun yanıttan kaçabilmektedir. SARS-CoV-2 diğer koronavirüsler gibi konakçıda oluşan Tip1 IFN yanıtına karşı direnç sağlayacak çeşitli mekanizmaları bulunmaktadır. Bu nedenle konağın immün yanıtından etkilenmeden hasar meydana getirebilir ve aynı mekanizmalarda IFN oluşumunu geciktirebilir. IFN yanıtının geç olmasının ise sitokin fırtınası ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[14]

2.1.3. Bulaş Yolları, Klinik Bulgular

Bulaş daha çok damlacık yolu ile olup kan, gaita, idrar, semen, tükürük, oküler sekresyon gibi örneklerde de virüs RNA'sı gösterilmiştir. Fakat bunlardan bulaş belirsizdir. Hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz

mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile bulaşmaktadır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs belirlenebildiğinden bulaştırıcı olabilmektedir.[15] SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bir kişiden bulaşma riski, maruziyet türü ve süresine, koruyucu önlemlerin kullanımına ve olası bireysel faktörlere (solunum salgılarındaki virüs miktarı) göre değişir. Ülkemizde COVID-19 vakalarının takip edildiği birimlerde damlacık ve temas izolasyonu kurallarına uyulması önerilmektedir. Sadece nazofaringeal sürüntü örneği alınması, solunum sekresyonların aspirasyonu, bronkoskopi, entübasyon gibi aerosol oluşumuna neden olan girişimler sırasında solunum izolasyonu önerilerine uyulması tavsiye edilmektedir.[16]

Viral saçılma süresi de değişken olup hastalığın şiddetine göre geniş bir aralıkta olduğu görülmektedir. COVID-19'un bulaştırıcılık süresi net olarak bilinmemekle birlikte semptomların başlamasından 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir.[16] COVID-19 hastalığında ortalama inkübasyon süresi 4-5,2 gün olup bazı vakalarda 14 güne kadar uzayabileceği gözlenmiştir.[17]

Hastalığın klinik spektrumu asemptomatik formun yanı sıra ağır pnömoni, sepsis, ARDS ve MODS'a kadar ilerleyebilen geniş bir yelpazede klinik belirti ve bulgulara sahiptir. Hastalığın izlediği klinik tablonun ciddiyeti ile ilgili Çin Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezinin hazırladığı bir raporda doğrulanmış 44.500 olgunun ciddiyet dereceleri incelenmiş ve %81 oranında pnömoni saptanmamış veya hafif pnömoni saptanmış, %14 oranında ciddi hastalık (dispne, hipoksi, 24-48 saat içinde %50'den fazla akciğer tutulumu, solunum sayısı ≥30/dk, oksijen saturasyonu ≤93% gibi bulgular), %5 olguda ise kritik hastalık (solunum yetmezliği, şok veya multiorgan yetmezliği) bildirilmiştir.[2] Aynı çalışmada genel vaka ölüm oranı %2.3 olarak saptanmış, kritik olmayan (hafif seyirli ve şiddetli hastalık) vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir.

Amerikan Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC), COVID-19 teşhisi konulan kişilerde görülen en sık semptomun hastaların %50'sinde görülen öksürük olduğunu yapılan bir yayında belirtmektedir. Hastaların %43'ünde 38 °C üzerinde ateş, %36'sında miyalji, %34'ünde baş ağrısı semptomlarının olduğu bildirilmektedir. Hastaların %28,5'inde dispne, %20'sinde boğaz ağrısı, %19'unda ishal meydana

gelirken; bulantı, kusma, koku kaybı, tat kaybı, karın ağrısı da daha az oranlarda görülmektedir.[18]

Ülkemizde yapılan bir araştırmada ise olası/kesin COVID-19 tanısıyla izlenen 407 hastanın en yaygın semptomları olarak; %46,3 öksürük, %29,5 ateş, %27,5 boğaz ağrısı, %21,5 myalji, %18,8 artralji, %16,8 baş ağrısı ve %10,7 oranında nefes darlığı tespit edilmiştir.[19]

Bu oranlar arasındaki farklılıklar sürveyans stratejilerinden, hastaların demografik özelliklerindeki çeşitlilikten, hastalığa sebep olan varyant suşlardan, tedavi yaklaşımlarındaki farklılıklardan ve aşılamadan dolayı olması muhtemeldir.

Nörolojik belirtiler COVİD-19'da yaygın olup, bunlar arasında tat ve koku almada bozukluk, baş dönmesi, ajitasyon, güçsüzlük, nöbet, konuşma veya görme sorunları, duyu kaybı veya denge sorunları gibi inmeyi düşündüren bulgular yer alır.[20]

2.1.4. Risk Faktörleri

COVID-19'un ciddi seyretmesinde çeşitli risk faktörleri tanımlanmaktadır. Bunlar arasında ileri yaş, özellikle eşlik eden diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık (KVH), kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, başta hematolojik olmak üzere maligniteler, immünosüpresif tedavi veya hastalık, organ nakli, obezite ve sigara kullanımı öne çıkmaktadır.[17]

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre 7162 hasta taranmış ve komorbid hastalıkları bulanan hastaların ek hastalığı bulunmayan hastalara göre hastane ve yoğun bakım kalış ihtiyacının daha yüksek olduğu saptanmıştır.[21] Başka bir çalışmada da 221 COVID-19 hastasından vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq$28 kg/m^2 ve diabetes mellitus tanılı hastalarda, hastalığın daha ağır seyrettiği ve bunların risk faktörü olduğu bildirilmiştir.[22]

ACE-2 enzimi üzerine yapılan araştırmalar sonucunda sigara içen kişilerin akciğerlerinde sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksek ACE-2 enzimi gözlemlendiği için sigara içenlerin COVİD-19'dan daha fazla etkilendiği saptanmıştır.[23]

Hastalığın şiddet ve prognozunu etkileyen bir diğer belirtecin viral yük olduğu, hastalığın ağır seyrettiği olgularda viral yükün hastalığı hafif geçirenlere göre 60 kat yüksek tespit edildiği bildirilmektedir.

2.1.5. Tanı ve Laboratuvar Bulguları

COVID-19 spesifik bir semptom ve bulgu göstermediğinden dolayı hastalığın teşhisinde hastanın hikayesi, klinik bulgular, nükleik asit araştırılması, serolojik testler ve radyolojik görüntülemeler kullanılmaktadır.

Tanıda ilk başvurulan ve altın standart olarak kabul edilen test ise, solunum yolu sekresyonlarından viral RNA'nın izole edilmesine dayanan gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testidir. RT-PCR, viral genom revers transkriptaz ile DNA'ya çevrilerek örnekte spesifik DNA izi araştırılır. PCR testinin SARS-CoV-2 dışında çapraz reaksiyonla başka bir virüsü tespit etmediği bilinmektedir ve bu nedenle özgünlüğü yüksek bir testtir. Duyarlılığı için kesin bir oran verilememekle birlikte ortalama %63-78 arasında değiştiği bildirilmiştir.[24] Yalancı negatiflik olasılığı nedeniyle izolasyon ve tedavi kararı verilirken klinik bulgular, akciğer tomografi bulguları ve laboratuvar parametreleri birlikte değerlendirilmelidir.

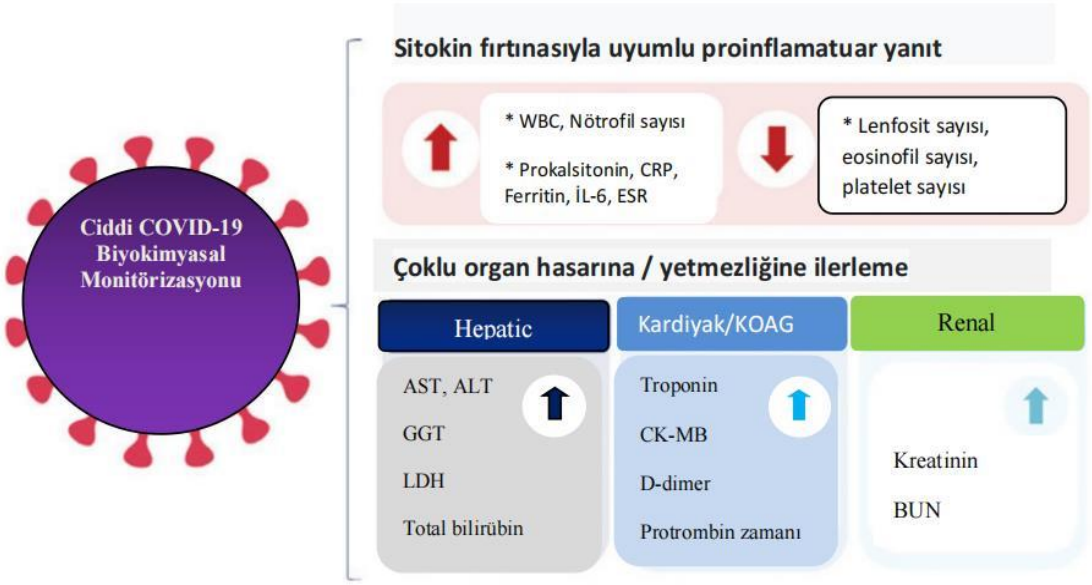
SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen antikorların veya virüs spesifik antijenlerin saptanması hastalığın tanısı ve virüsün yayılmasını izlemek için önemli alternatiflerdir.[25] Antijen saptayan testler, enfeksiyon sırasında oluşan viral bileşenleri saptarken şu an kullanılan antijen testlerinin birçoğu virüsün nükleokapsid antijenini aramaktadır. Hızlı sonuç vermesi en önemli avantajlarından birisidir ama diğer koronavirüsler ve çeşitli bakterilerle çapraz reaksiyon verdiği saptanmıştır. Antijen testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü ile kısıtlı veriler mevcut olduğundan DSÖ, tanı için antijen testlerinin kullanılmasını önermemektedir.[26]

Görüntüleme yöntemleri olarak COVID-19'da ağırlıklı kullanılan direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi (BT)'dir. Direkt grafi erken dönemde ve hafif şiddetteki hastalıkta duyarlı değildir. Grafideki bulguların en belirgin olduğu dönem semptomların başlamasından sonraki 10-12. günler olup bilateral, sıklıklı orta ve alt zon ağırlıklı, periferik yerleşimli düzensiz sınırlı dağılım gösteren konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri şeklindedir.

Klinik olarak şüpheli ancak PCR testi negatif olan hastaların tanısında BT bulguları önemlidir. COVID-19'un tanısı dışında tedavi izlemi ve gelişebilecek komplikasyonların belirlenmesinde toraks BT'nin önemli bir yeri vardır. Karakteristik görüntüleme bulguları viral pnömoni ile uyumlu olan buzlu cam opasiteleridir ve sıklıkla bilateral, periferik dağılımlı ve orta-alt lob yerleşimlidir. Diğer izlenen BT

bulguları konsolidasyon, plevral kalınlaşma, interlobüler ve septal kalınlaşma ve hava bronkogramlarıdır.[27] Çin'de 1.014 hasta üzerinde yapılan karşılaştırmalı bir klinik çalışmada toraks BT'nin COVİD-19 tanısında %25 özgüllüğe ve %97 gibi yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu ve bu oranın RT-PCR yönteminin duyarlılığına kıyasla oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir.[28]

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde, uygun tedavinin seçilmesinde ve tedavi yanıtının izlenmesinde hematolojik, biyokimyasal ve immünokimyasal laboratuvar testleri önemlidir. Başlıca rutin istenen testler arasında tam kan sayımı, pıhtılaşma ve fibrinoliz kaskadlarını (PT, aPTT ve D-dimer) araştıran testler, inflamasyonla ilişkili parametreler (ESR, CRP, prokalsitonin ve ferritin) ve hepatik, renal, kardiyak fonksiyon testleridir.[29] (Şekil 2)



Şekil 2. COVİD-19 şiddeti ve progresyonunda kullanılan hematolojik ve biyokimyasal biyobelirteçler

Bu testler arasında en yaygın laboratuvar bulguları; lenfopeni, yüksek LDH ve AST, ALT seviyeleri, ferritin, C-reaktif protein gibi akut faz reaktan düzeylerinde artış ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yer alır.[30]

Nötrofili COVID-19'da önemli bir patojenetik role sahip olan hiperinflamatuar durumun bir ifadesidir ve bakteriyel süperenfeksiyonun göstergesi olabilir. Son meta-analizler, hayatını kaybeden hastaların %35-75'inde lenfopeni geliştiği gözlenmiştir.[31]

Tam kan sayımında; lökosit, nötrofil (N) artışı ve lenfosit (L) azalması ile birlikte nötrofil-lenfosit oranı (NLR) >3.2 olarak saptanan hastaların COVID-19 hastalığını ağır

geçirme olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir.[13] Literatürde bu oranın (NLR) hastalık ciddiyeti ve mortaliteyi öngörmede standart kan parametrelerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Otuz sekiz çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde NLR yüksek olan hastaların normal olanlara göre 2.7 kat daha fazla mortalite riski taşıdığı bildirilmektedir.[32] Sistemik inflamatuarı yansıtan bir indeks olan NLR, çeşitli kardiyovasküler hastalıklar, kanser, pnömoni, sepsis ve çoklu organ hasarı olan hastalarda kullanılan bir biyobelirteçtir.

Yapılan çalışmalarda NLR'den farklı olarak yüksek d-NLR (mutlak nötrofil sayısı/(beyaz küre sayısı-mutlak nötrofil sayısı)) seviyelerinin COVID-19 mortalitesini öngörmede anlamlı prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.[33]

Sistemik inflamasyon göstergelerinden olan PLR (trombosit sayısı/lenfosit sayısı) yüksekliğinin diyabet, koroner kalp hastalığı, bağ dokusu hastalıkları, tümörler ve bakteriyel pnömoni prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında PLR artışının ciddi hastalık ve ölümü öngörmede kullanılabileceğine dair sınırlı sayıda yapılan çalışma mevcuttur. Bununla birlikte yakın zamanda yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarında kötü prognozu tahmin etmede PLR'nin diğer biyobelirteçlerden daha düşük performansa sahip olduğu ve klinik ortamda kullanımının sınırlı olabileceğini göstermektedir.[34]

Guan ve arkadaşlarının, 1099 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ise %33.7 hastada lökopeni, %83.2 hastada lenfopeni ve %36.2 oranında trombositopeni varlığını saptamışlardır.[17] Ferritin, CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) dahil olmak üzere inflamasyonun biyokimyasal belirteçlerinin tümü şiddetli COVID-19'da rol oynamaktadır ve hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Ciddi COVID-19 vakalarında masif proinflamatuar cevap veya sitokin fırtınası çoklu organ yetmezliğine progresyonda bir belirteçtir.[29]

AST, ALT, GGT, LDH yükselmesi karaciğer hasarının göstergesidir. COVID-19 da karaciğer fonksiyon bozukluğunun arkasındaki potansiyel klinik mekanizmalar; şiddetli inflamatuar yanıta bağlı immün aracılı hasar, anoksiye bağlı hipoksik hepatit, ACE-2 eksprese eden biliyer epitel hücrelerinde aktif viral replikasyona bağlı doğrudan sitotoksisite ve ilaca bağlı karaciğer hasarıdır.[29]

COVİD-19 hastalarında meydana gelen pıhtılaşma bozuklukları ve mikrotrombotik olaylar nedeniyle fibrinoliz göstergesi olan d-dimer artmış olabilir ve bu yükseklik kötü prognostik faktör ile ilşkilidir.[35]

2.1.6. Tedavi

Günümüzde COVID-19 enfeksiyonuna yönelik güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Sağlık Bakanlığı yayımladığı 'Erişkin Hasta Tedavisi Kılavuzu'nda hastaların muayenesi, laboratuvar ve radyolojisiyle ile beraber değerlendirilmesini, komplike veya komplike olmamış hasta olarak sınıflandırılarak tedavinin ona göre planlanmasını önermektedir. Bu sınıflandırmaya göre komplike olmamış hastaya (boğaz ağrısı, tat koku kaybı, öksürük, balgam gibi semptomları olan ancak solunum sıkıntısı olmayan (dakikada solunum sayısı <25, SpO2>%92 oda havasında) ve görüntülemede infiltrasyon olmayan) önerilen antiviral tedavi başlanır, hasta izolasyon ve hastalık hakkında bilgilendirilerek taburcu edilir.[36] Komplike hastalar ise kılavuz önerilerince klinik bulgular, laboratuvar ve radyolojik bulgulara göre; hafif-orta seyirli ve ağır pnömonisi olanlar olarak iki gruba ayrılır. Bunlardan hafif-orta pnömonisi olan hastalar klinik duruma bağlı olarak göre ayaktan veya yatırılarak tedavi edilebilirken, ağır pnömonisi olan hastaların yatırılarak tedavisi gerekmektedir.[36]

SARS-CoV-2 tedavisinde ilk dönemden itibaren hidroksiklorokin, favipravir, ribavirin, remdesivir, lopinavir/ritonavir gibi çeşitli antiviral ilaçlar kullanılmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonucunda bu ilaçların tedavide etkili olmadığı gösterilmiştir ve kullanım oranları giderek azalmıştır.[37]

Bu ilaç grubundan molnupravir, viral replikasyonu inhibe etme, viral yükü azaltma nedeniyle büyük ilgi görmüş ve hastaneye yatış ve ölüm oranını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.[38] Ülkemizde tanısı PCR ile doğrulanmış, semptomlarının ilk 5 gününde olan, hastalığı ağır geçirme ihtimali olan yüksek riskli hastaların aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir.[36]

Diğer tedaviler genel olarak semptomatiktir. Solunum yetmezliği görülen hastalarda, SpO2 değerini 92-96 arasında tutmak için için nazal kanül, ventüri/rezervuarlı maske tercih edilebilir. Klinik ve semptomatik iyileşme görülmeyen ve oksijen açlığı derinleşen hastalarda yüksek akımlı oksijen tedavileri, non invaziv

mekanik ventilasyon (NIMV) ve entübasyon kullanılabilecek diğer tedavi yöntemleri arasındadır.

İngiltere'de yapılan randomize kontrollü, açık etiketli bir çalışmada COVİD-19 hastalarında oral veya intravenöz deksametazonun altı mg/gün dozunda 10 gün süreyle kullanılması incelenmiştir. Araştırmacılar, bu tedavinin oksijen tedavisi gerektiren özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen hastalarda 28 günlük mortalite ve hastanede kalış sürelerinde standart bakıma kıyasla azalma olduğunu bildirmişlerdir.[39] Sağlık bakanlığı rehberinde de bu çalışmaya dayanılarak, oksijen desteği gelişen hastalarda günde 6 mg deksametazon veya eş değeri kortikosteroid (30-40 mg metilprednizolon, prednizolon veya prednizon) tedavisi başlanması ve en fazla 10 gün kadar uygulanması önerilmektedir.

COVID-19 seyri sırasında tromboembolik olaylara rastlandığı için hastanede takip edilen hastalara kontrendikasyon olmadıkça tromboz profilaksisi uygulanmalıdır. Profilakside de düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) tercih edilmelidir.

2.1.7. Aşılar

Aşılar; bulaşıcı hastalıkları önlemede, toplum sağlığını korumada maliyet ve güvenilirlik açısından en önemli ve etkili halk sağlığı uygulamalarındandır. Yeterli sayıda insana uygulanabilirse virüsün yayılmasını, hastalık tablosunu ve ölümleri dünya çapında azaltmak için gerekli olan toplumsal bağışıklığı sağlar. Toplum bağışıklığını sağlamak için COVID-19'a karşı aşılanması gereken nüfusun oranı net bilinmemesine rağmen, aşının bireyleri hastaneye yatıştan ve COVID-19 ilişkili ölüme karşı korumada oldukça etkili olduğu bilinmektedir.[40]

Ülkemizde Coronovac (SinoVac Life Sciences, Pekin, Çin), BNT162b2 (BionTech/Pfizer, Mainz, Almanya) ve 22 Aralık 2021 tarihinde acil kullanım onayı alarak Turkovac aşısı aktif olarak uygulanmaktadır. İlk aşı 13 Ocak 2021'de yapılmış olup Haziran 2023 itibariyle ülkemizde toplam uygulanan aşı sayısı 152.720.642, 1 doz uygulanan kişi sayısı 57.958.311, iki doz uygulanan kişi sayısı 53.194.036 ve üç doz uygulanan kişi sayısı 28.235.758 kişidir. 1.doz aşı yapılma oranı %93,38, 2.doz aşı yapılma oranı %85,70 olarak bildirilmiştir. Türkiye Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından aşı takvimi detaylı bir şekilde Tablo 1'de anlatılmıştır.[41]

Tablo 1. COVİD-19'a karşı güncel bağışıklama önerileri

KLİMİK DERNEĞİ'NDEN COVID-19'A KARŞI GÜNCEL BAĞIŞIKLAMA ÖNERİLERİ TABLOSU (10 Temmuz 2022)

SinoVac primer aşı şeması: 0, 1 ve 4. aylarda üç doz
BioNTech primer aşı şeması: 0 ve 1. aylarda iki doz
Primer aşı şeması yarım kalan kişilerin aşılamalarına kaldıkları yerden devam edilmesi, hatırlatma dozlarının primer şemanın tamamlanmasından en erken 3 ay sonra yapılması önerilir.

Öneri #	HANGİ DURUMDA?	KAÇINCI AYDA ? HANGİ AŞI ?							
	Kişinin Durumu	0. AY	1. AY	2. AY	3. AY	4. AY	5. AY	6. AY	7. AY
1	AŞISIZ	BioNTech	BioNTech			BioNTech			
15	AŞISIZ (immünsüpresif)	BioNTech	BioNTech	BioNTech			BioNTech*		
4	İki doz BioNTech				BioNTech				
5	Üç doz SinoVac				BioNTech				
6	İki doz SinoVac + Bir doz BioNTech				BioNTech				
7	İki doz SinoVac + iki doz BioNTech	Eldeki bilimsel veriler hatırlatma dozu için öneri yapmaya yeterli değildir.							
7	İki doz SinoVac + iki doz BioNTech (>50y, immünsüpresyon, altta yatan ciddi hastalık**, sağlık çalışanı)				BioNTech				
8	Üç doz BioNTech	Eldeki bilimsel veriler hatırlatma dozu için öneri yapmaya yeterli değildir.							
8	Üç doz BioNTech (>50y, immünsüpresyon, altta yatan ciddi hastalık**, sağlık çalışanı)				BioNTech				
16	Dört doz BioNTech veya 2 doz SinoVac üzerine 3 doz BioNTech	Eldeki bilimsel veriler hatırlatma dozu için öneri yapmaya yeterli değildir.							
9	Önceki varyantlarla hastalık (1 Ocak '22 öncesi) sonrası bir doz BioNTech	Hatırlatma dozu önerilmez. Yeni veriler ışığında değerlendirmek gerekir.							
10	Önceki varyantlarla hastalık (1 Ocak '22 öncesi) sonrası bir doz SinoVac				BioNTech				
11	İki doz BioNTech sonrasında COVID-19							BioNTech	
12	Aşısız/eksik aşılıyken COVID-19 (1 Ocak '22 öncesi)				BioNTech				
13	Aşısız/eksik aşılıyken COVID-19 (1 Ocak '22 sonrası)				BioNTech	BioNTech			
14	İki doz Sinovac + İki Doz BioNTech veya 3 doz BioNTech sonrasında COVID-19	Hatırlatma dozu önerilmez. Yeni veriler ışığında değerlendirmek gerekir.							
	Biontech Uygulanamayan Durumlar (Aşıya erişmede güçlük, aşı içeriğine anafilaktik tipte alerjik yanıt, kişinin tercih etmemesi)								
2	AŞISIZ	İVA	İVA			İVA			İVA
12	Aşısız/eksik aşılıyken COVID-19 (1 Ocak '22 öncesi)				İVA	İVA			İVA
13	Aşısız/eksik aşılıyken COVID-19 (1 Ocak '22 sonrası)				İVA	İVA			İVA

İVA: İnaktive virüs aşısı
* Bağışıklık yetmezliği olan kişilerin inaktif aşı yerine mRNA aşıları ile aşılanmaları önerilir. Bu kişiler 1 ay arayla 3 dozdan (BioNTech) oluşan primer aşı şemasını tamamladıktan sonra ek dozların sayısı ve zamanlamasının belirlenmesi için İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlarına başvurmaları önerilir.
** Diyaliz hastaları, kalp yetmezliği, ileri akciğer yetmezliği ve siroz.

***İVA ile öncelikle DSÖ Acil Kullanım Listesinde olan ve ülkemizdeki çalışma sonuçları bilimsel kamuoyu ile paylaşılmış olan SinoVac kastedilmektedir. mRNA aşısının uygulanamadığı durumlarda (aşıya erişmede güçlük, aşı içeriğine anafilaktik tipte alerjik yanıt, kişinin tercih etmemesi) kullanılması düşünülebilir. Ülkemizde üretilen Turkovac aşısı, yapılan FazIII çalışmasının ara sonuçları, bilim insanlarından oluşan bir komitede değerlendirilip, Sinovac aşısı ile benzer etkililiğe sahip olduğu sonucuna varılması nedeniyle, Acil Kullanım Onayı verilerek kullanıma girmiştir. Daha güçlü öneride bulunabilmek için TurkoVac'ın farklı yaş gruplarındaki etkililik ve güvenlik verilerinin bilimsel kamuoyu ile paylaşılmasına ihtiyaç vardır.

İnaktif bir aşı olan SinoVac aşısının Türkiye'de yapılan faz 3 çalışmasına göre etkinliği %83,5 olarak, Şili'de yapılan bir çalışmada etkinliği %70 olarak bulunmuş; aşının hastane yatışlarını %86, hastalığa bağlı ölümü %88 oranında azalttığı bildirilmiştir.[42]

Pfizer/BioNTech aşısı mRNA aşısı olup ülkemizde primer olarak 0. ve 1. aylarda yapılması ve hatırlatma dozunun ikinci dozdan en erken 3 ay sonra uygulanması önerilmektedir.[41] Virüse karşı korumada etkinliği ilk 4 ay içerisinde %90'ların üzerinde saptanırken dört ila altı ayda %84'lere düştüğü görülmüştür.[43]

En sık gözlenen yan etkilerinin hafif ve orta şiddette olduğu belirtilmekte olup, bunlar; yorgunluk, ateş, baş ağrısı, miyalji, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve aksiller lenf nodu büyümesi olarak bildirilmiştir. Ciddi yan etkilerden miyokardit ve perikardit riskinin özellikle adölesan ve genç erişkin erkeklerde normalden daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[44] Anafilaksi, aritmi, trombositopeni, derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, akut böbrek hasarı diğer ciddi yan etkiler arasındadır.

Türkiye tarafından üretilen Turkovac aşısı inaktif bir aşı olup 0., 1. ve 4. Aylarda 3 doz önerilip son dozdan en erken 3 ay sonra hatırlatma dozu yapılması

önerilmektedir.[41] Yirmi sekiz gün arayla iki doz şeklinde uygulanan aşının etkinliği %95 seviyesinde olduğu belirlenmiştir.[45]

2.1.8. Komplikasyonlar

COVID-19'un neden olduğu sessiz fakat ilerleyici miyokardiyal hasar miyokardit, akut miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği, ritim bozuklukları gibi birçok kardiyovasküler komplikasyonlara sebep olmaktadır. Bazen de komplikasyon olarak değil enfeksiyonun ilk bulgusu akut koroner sendrom olabilir. Miyokart hasarı gelişimiyle ilgili olarak, doğrudan viral toksisite, sitokin fırtınası ve pıhtılaşma eğiliminde artış olması nedeniyle var olan plakların yırtılması suçlanmıştır. Aynı zamanda stres, artmış sempatik uyarılmaya bağlı miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması ve ARDS'ye bağlı oluşan hipoksi nedeniyle meydana gelen miyokardiyal oksijen sunumunda azalma diğer sorumlu mekanizmalar olarak gösterilmiştir.[46] D-dimer, LDH ve IL-6 gibi inflamatuar biyobelirteçlerle birlikte troponin düzeyindeki artış, bunun izole miyokard hasarı olmadığını, sitokin fırtınası ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Aritmilerin gelişimine neden olduğu bilinen hipoksi ve elektrolit anormallikleri, ciddi COVID-19 hastalığının akut döneminde sıklıkla bildirilmiştir. Hastalığa bağlı olarak gelişen spesifik bir aritmi tipi tanımlanmamıştır ve genel olarak en yaygın sinüs taşikardisi görülür. Olası aritmiler arasında atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve monomorfik veya polimorfik VT bulunur. Kunutsor SK ve ark. yaptığı 5.815 COVID-19 hastasını içeren 17 retrospektif kohort çalışmasının metaanalizinde, kardiyak aritmi için insidansın %9,3 (kardiyak arrest için %5,7) olduğunu gösterilmiştir.[47]

Pulmoner komplikasyonları ise akut dönemde; pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks, pnömomediastinum, akut solunum yetmezliği, sepsis/septik şok ve ARDS iken, kronik dönemde ise; interstisyel pulmoner hastalıklar, pulmoner fibrozis, sekel zeminde gelişebilecek olası maligniteler, pulmoner hipertansiyon, kronik tromboembolik hastalık/pulmoner hipertansiyon, kronik solunum yetmezliği olarak özetlenebilir.[48] COVİD-19 pnömoni komplikasyonları açısından en yüksek risk altındaki hastalar; yüksek akımlı oksijen, noninvaziv mekanik ventilasyon cihazlarına uzun süreli bağımlılığı olan ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen, yeni bir oksijen konsantratörü ile taburcu edilen hasta gruplarıdır.

COVID-19 hastalığında oluşan akut akciğer hasarının, diğer viral pnömonilerde olduğu gibi fibroproliferasyon ile onarımı sonucu akciğerlerde yeniden yapılanma olur. Bu durum COVID-19'un bir sekeli olarak ortaya çıkan pulmoner fibrozis riskinde potansiyel bir artışa neden olur. Yakın zamanda yapılan bir sistematik inceleme ve meta-analiz çalışması, COVID-19 gibi viral pnömonisi olan hastalarda gelişen buzlu cam görünümü, konsolidasyon gibi radyolojik görünümlerin zamanla düzelmesine rağmen fibrozis gelişirse yıllarca devam etmesi muhtemel olduğundan ciddi sonuçları olabileceğine dikkati çekmiştir.[49]

COVID-19'da görülen trombozun patogenezi, mikroanjiyopatik endotel hasarına yol açan intravasküler hiperinflamasyon, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve staz arasındaki karmaşık etkileşime bağlanmıştır. Venöz veya arteriyel tromboembolizm gibi trombotik komplikasyonlar, bu hastalarda artmış ölüm insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarında koagülopati ile ilgili komplikasyonların insidansı yaklaşık %31 olarak saptanmıştır.[50]

En sık görülen nörolojik komplikasyon ensefalopati ve deliryumdur. Belirgin ajitasyon ve konfüzyon ile birlikte kortikospinal sistem bulguları (hiperrefleksi) ile kendini gösterebilmektedir. Diğer yaygın komplikasyonlar arasında akut iskemik inme, miyozit, ataksi, epileptik nöbet, Guillain-Barré ve fokal nöropati bulunmaktadır.[20]

Gastrointestinal komplikasyonları arasında ileus, mezenterik iskemi, akut karaciğer yetmezliği, akut kolesistit, akut pankreatit sayılabilir. Karaciğer hasarı için COVID-19 ciddiyeti, daha öncesinde varolan karaciğer hastalığı ve ileri yaş risk oluşturmaktadır.

2.2. Dalak

2.2.1. Anatomi

Vücuttaki en büyük retikülo-endotelyal organ olan dalak, süngerimsi ve yoğun vaskülarize yapısından dolayı kırmızımsı mor görünür. Karın boşluğunun sol hipokondriyal bölgesinde mide fundusu ile diyafragma arasında yer alan lenfatik sistemin en büyük organı olup, 9. ve 11. kaburgalar arasındaki sol kostal sınırın altındadır. Kostalara bitişik olması nedeniyle, travma sonrası kosta kırığında yaralanmaya müsaittir. Boyutu kişinin ağırlığına, boyuna ve cinsiyetine göre değişebilmekle birlikte erişkin bir bireyde ortalama uzunluğu 12 cm, genişliği 7 cm, eni

3-4 cm'dir. Ağırlığı yaklaşık olarak 150 gr olup yaşlanma ile birlikte büyüklüğü ve ağırlığı azalmaktadır.[51]

Dalağın visseral ve diyafragmatik olmak üzere iki yüzeyi vardır. Visseral yüzey organlara bakan yüzü olup komşuluğunda bulunan pankreas, mide, kolon ve sol böbreğin oturduğu izler vardır. Bazen sol böbrek üstü bezin üst ucu ile komşuluk yapabilir. Ayrıca bu bölgede dalağa ait damar ve sinirlerin girdiği dar bir çukur bulunur ki bu çukura hilum lienale denir. Düzgün yüzeyli konveks bir yapı olan diyafragmatik yüzü ise sol akciğerin basisi ve sol 9-11. kostalardan diyafragmanın abdominal parçası ile ayrılır. İntraperitoneal organlar arasında olan dalak, üzerinde bulunan periton katlantılarından oluşan ligamentler ile çevresindeki yapılara tutunarak konumunu korur.[52]

Total vücut ağırlığının yalnızca %0,2'sini oluşturmasına rağmen kardiyak debinin %5'ini veya yaklaşık 300 mL/dk'sını alan yüksek vaskülarize organ olan dalak çöliyak trunkusun en büyük dalı olan splenik arterle beslenir. Diğer arteryal destek, arteria gastrica brevis ve pankreatik arterin dallarıdır.

Dalağın dolaşımı ile ilgili; açık ve kapalı dolaşım olmak üzere 2 teori ileri sürülmüştür. Açık dolaşım teorisine göre sırasıyla splenik arter, trabeküler arter ve sentral arteriyol yoluyla gelen kan ince dallarla Billroth kordonlarına boşalır ve buradan sinuzoidlere ulaşır. Kapalı dolaşım teorisine göre ise gelen kan damarları doğrudan sinüzoidlerle ağızlaşırlar ve pulpa venleri, trabeküler venler ve splenik ven yoluyla genel dolaşıma dönerler. Hayvanlarda yapılan kinetik çalışmalar ve insan dalağında gerçekleştirilen perfüzyon çalışmaları her iki tür dolanımın da geçerli olduğunu ortaya koymuştur.[53]

Venöz drenaj ise superior mezenterik ven ile birleşerek portal veni meydana getiren splenik ven aracılığıyla sağlanır. Aynı zamanda seyri boyunca kısa gastrik venler, sol gastroepiploik ven, retroperitoneal venler, pankreatik venler, posterior gastrik ven, sol gastrik ven ve inferiyor mezenterik venleri drene eder.[54]

Dalak afferent lenfatik içermemesine rağmen, bol miktarda üretilen lenfatik sıvının drenajı efferent lenfatikler aracılığıyla periarteriel lenfatik dokudan başlar ve kapsülün altında bir ağ oluşturarak hilustan çıkıp splenik hiler lenf nodu, splenik arteryal, pankreatik lenf nodu ve son olarak çölyak lenf nodlarına olmaktadır.[55] Dalağın

innervasyonu ise T6-T8 seviyesinden çıkan torasik splanknik sinir ile çölyak gangliona ulaşan sempatik sinirler ile gerçekleşir.[55]

2.2.2. Embriyoloji-Histoloji

Dalak dorsal mezogastriumun sol yarısının mezenkimal farklılaşmasından oluşmaktadır. Bu gelişimi BAPX1, HOX11, TCF21 ve WT1 transkripsiyon faktörlerinin aktivitesine bağlıdır.[56] Gelişimi beşinci haftada başlar ve 8-9. haftalar arasında ince kan damarları gelişir. Dördüncü ayda beyaz ve kırmızı pulpanın belirginleştiğine, 6.aydan sonra IgM ve IgG antikorlarının oluştuğuna inanılmaktadır; buna karşın fötal hayat boyunca IgA ve IgE sentezi olmaz.[57] Karakteristik görünümüne erken fetal dönemde ulaşan dalak lobüllüdür ve bu lobüller doğumdan önce kaybolur. Gelişim aşamasında dalak ile birleşemeyen dalak lobülü aksesuar dalak olarak devam edebilir. Bu durum yetişkinlerin %10'unda bulunur ve batının herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte %80 hilus ve damar pedikülünde bulunur.[54]

Dalak, elastik yapıya sahip fibröz bir kapsül üzerinde mezotelyal bir zar ile kaplanmıştır. Bazı hayvan türlerinin aksine, düz kas yok denecek kadar azdır ve bu nedenle önemli bir kasılma işlevi yoktur. Bu kapsül bağ dokusu için destek yapısı sağlayan fibröz trabekül ile devam eder.

Dalak parankiminde yapı ve fonksiyon olarak birbirinden farklı kırmızı ve beyaz pulpa olarak adlandırılan iki temel bölge bulunur. Bu iki zon arasındaki sinüslerin bol bulunduğu gevşek lenfoid doku marginal zon olarak adlandırılır. Dalak hacminin yaklaşık %75'ini oluşturan kırmızı pulpa; venöz sinüsler, pulpa kordları (Billroth kordonu) ve arteriyel sistemin uç dallarından oluşur. Sinüsler CD8+ T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerden zengin olup yoğun şekilde paketlenmiş fibroblastlar, kollajen lifleri, lenfosit ve makrafajlardan oluşan bir ağ yapısı olan Billroth kordonları tarafından desteklenir.[58]

Makrofajlarla kaplı olan sinüzoidlerin çapları küçük ve şekli kıvrımlı olup bu anatomik yapı sayesinde belirgin ölçüde azalmış kan akış hızı ile kanın sağlam bir şekilde filtrelenmesi ve çeşitli partiküllerin uzaklaştırılması sağlanır.[59]

Otoimmün hemolitik anemi gibi antikor ile kaplı eritrositlerin fagositozunun ön planda olduğu hastalıklarda kırmızı pulpa genişler, yine karaciğer sirozunda vasküler nedenlere bağlı olarak kırmızı pulpa boyutu artar.[60]

Beyaz pulpa ise antijenin tanınması ve antikor üretimi için kıymetli bir bölge olup vücuttaki lenfositleri 1⁄4 oranında içerdiği için sekonder lenfoid organ görevi görür.[59]

Splenik arterin trabeküler dalları, beyaz pulpaya santral arterleri verir. Santral arterleri saran lenfoid hücreler esas olarak timüs bağımlı T hücreleri olup bunlar periarterial lenfatik kılıfı (PALS) oluşturur. Tipik olarak santral arteriyollerin bifurkasyon bölgelerinde çoğunluğu B lenfositlerinin daha az oranda foliküler dendritik hücre ve CD4+ T hücrelerin oluşturduğu alan ise lenfoid folikül veya malpighi korpuskülleri olarak adlandırılır. Bu alan CD+8 T hücreleri içermez. Foliküller de PALS gibi lenfosit agregasyon ve proliferasyon merkezidir. Antijenik stimülasyondan sonra lenf nodlarındakine benzer şekilde germinal merkez geliştiren yoğun B hücre proliferasyon alanı haline gelir. Germinal merkez, stimülayonun azalmasıyla küçülür.[54]

Marjinal zonda bol miktarda aktif makrofaj ve az sayıda lenfosit bulunur. Bu bölgede birbirleriyle kenetlenmiş dendritik hücreler antijeni yakalayarak immünkompetan hücrelere sunarlar. Uygun B ve T lenfositler ile antijenler mevcutsa immün yanıt başlar. Aktive edilmiş B lenfositler beyaz pulpa nodüllerinden merkeze göç ederek plazma hücrelerini ve bellek hücrelerini oluştururlar. Plazma hücreleri dalak kordonlarına geçer ve sinüsler içerisindeki kana immünglobulin salgılarlar.[59]

2.2.3. Fizyoloji

Dalak; doğal ve adaptif bağışıklığın önemli bir üyesi olup dolaşım sistemindeki kanın denetlenmesi, filtrenmesini sağlarken eritrositler, trombositler ve dolaşımdaki hücreler içinde depo fonksiyonu görmektedir. Bunların dışında, hemoglobin yıkımı ve demir geri dönüşümü, hematopoez, plazma hacminin düzenlenmesinde önemli rol oynar.

2.2.3.1. Filtrasyon

Normal fizyolojik koşullarda yaşam süresi dolan veya hasarlı eritrositler ile kanla taşınan yabancı partiküllerin Billroth kordonlarının iç yüzeyindeki makrofajlar aracılığıyla temizlenme işlemine ‘culling’ adı verilir. İntrinsik (enzim, membran, hemoglobin bozuklukları) veya ekstrinsik (antikorlu ya da antikorsuz hasar) nedenlerle değişime uğramış eritrositlerin (sferositler, orak hücreler, rijit hemoglobinli hücreler)

hem yüzey antijen ekspresyonundaki değişiklikler hem de bu bölgenin anatomik yapısı nedeniyle azalmış kan akış hızı sayesinde fagositozu kolaylaşır.[59]

Dalak pitting olarak bilinen bir işlemle kırmızı kan hücresinin bütünlüğünü bozmadan hücre içi inklüzyon cisimciklerini de ortadan kaldırır. Bu işlemi kordonlar içinde sinüs endotelinin pencereli yapısından sistemik dolaşıma yeniden geçme sırasında yapmaktadır. Deforme olabilen kısmı dar, rijit sinüzoidal interendotelyal yarıktan geçerken inklüzyon içeren, deforme olmayan kısmı geçemez ve geride kalır, daha sonra dalak makrofajları tarafından fagositize edilir. Sıtma, bartonella gibi organizmaların hücreden alınmaları, heinz cisimciği (denatüre hemoglobin), howell-jolly cisimciği (nükleer kalıntılar), pappenheimer cisimciği (demir granülleri) gibi istenmeyen hücre içi yapıların temizlenmesi bu şekilde olmaktadır. Periferik yaymada bunların görülmesi dalak fonksiyonun değerlendirilmesinde önemlidir.[61]

Kan yolu ile gelen mikroorganizmaların temizlenmesinde dalak önemli rol oynar. Özellikle pnömokok gibi kapsüllü bakteriler olmak üzere, çok sayıda bakteriyel partikülleri filtre eder. Marjinal zonda bulunan makrofajlar; Mycobacterium tuberculosis ve Streptococcus pneuomoniae gibi belli patojenler üzerindeki polisakarit antijenlere bağlanıp bunların hücre içine alımını ve lizozamal yıkımını sağlayan C-tipi lektin (DC-SIGN/SIGNR1) ve Çöpçü Reseptörü MARCO' yu eksprese ederler.[62]

2.2.3.2. İmmünolojik

En büyük sekonder lenfoid organ olan dalağın özellikle beyaz pulpa kısmı B lenfosit, T lenfosit ve plazma hücreleri için bir olgunlaşma ve toplanma alanıdır. Olgun B hücreleri, T lenfositleri ile etkileşerek, antijene karşı spesifik antikor üretme (kapsüllü ya da kapsülsüz bakterilere karşı özellikle IgM) ve bu şekilde humoral immüniteyi sağlama görevini yerine getirir. Böylece antijenik bilgi bağışıklık sistemine aktarılmış olur. Önemli opsoninler olan properdin ve tuftsin yapımı gibi immünolojik fonksiyonları vardır.

Opsonize edilmiş bakteriler dalak ve karaciğerdeki makrofajlar tarafından kolayca uzaklaştırılabilirken; kapsüllü türler, zayıf opsonize edilebilen bakteriler olması nedeniyle yalnızca dalak tarafından temizlenebilirler. Bu temizlenmede anahtar rolü, doğal immunglobulin M (IgM) antikorlarının üretiminden sorumlu marjinal zon hafıza IgM hücrelerinin oynadığı gösterilmiştir.[59]

Polisakkarit, lipid ve diğer protein olmayan antijenler yardımcı T hücrelerinin katılımı olmaksızın antikor yanıtları oluştururlar. Birçok bakterinin polisakkaritten zengin kapsülü vardır ve bu bakterilere karşı savunmada öncelikle kapsül polisakkaridlerine bağlanan ve böylece onları fagositoza hazırlayan antikorlar aracılık eder. Dalaktaki marjinal bölge B hücreleri kan kaynaklı antijenlere karşı gelişen T bağımsız antikor yanıtlarında en büyük rolü oynar.[62]

Tuftsin, genel fagositik işlevi için gerekli olup bakteri temizlenmesinde rolü vardır. Yüksek moleküllü bir serum proteini olan properdin, kompleman aktivasyonunda alternatif yolakta önemlidir.

2.2.3.3. Depolama

Dalak kasılma ve gevşeme yeteneği ile geniş bir depolama fonksiyonuna sahip olup bunu yoğun retikülofibriler yapısı, innervasyonu ve kapsüllü yapısıyla sağlamaktadır. Sağlıklı insanlarda kan dolaşımındaki trombositlerin %30'a kadarı dalakta depolanır ve epinefrin gibi bazı uyaranlara yanıt olarak salınabilir. Ancak splenomegalide %80 kadarı dalakta göllenerek trombositopeniye neden olabilir.[61]

Ayrıca retikülositlerin dolaşıma salınmadan önce dalak sinüzoidlerinde olgunlaştığı düşünülmektedir.[61] Dalak aktivite durumuna göre dolaşan eritrosit hacmini düzenleyerek, kan viskozitesi ve kalp ard yükünü düzenlemeye de yardımcı olur.

2.2.3.4. Hematopoez

Embriyo ve fetüste hematopoez gebeliğin 3. ayında dalakta tespit edilir ve fetal hayatın 7. ayında bu rolü kemik iliğine geçer. Erişkin dönemde dalağın hematopoeze katılması patolojik durumlarda görülebilir. Myeloproliferatif hastalıklar, hemolitik anemiler gibi durumlarda görülen ekstramedüller hematopoez fetal elementlerin aktivasyonundan ziyade dalak parankimi içinde hapsolmuş, yer değiştirmiş kemik iliği öncüllerinin proliferasyonu nedeniyle olması daha olasıdır.[57]

Eritrofagositoz, eritrositlerin döngüsü ve demir geri kullanımı için kırmız pulpa makrofajlarının önemli bir görevidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar makrofajlar üzerinde eksprese edilen bir hemoglobin scavenger (çöpçü) reseptör (CD 163) tanımlamıştır. Dalak ve karaciğerde en yüksek konsantrasyonlarda bulunan CD163,

endositoza ve ardından hemoglobin-haptoglobin kompleksinin bozulmasına aracılık ederek hemoglobini temizler.[63]

2.3. Splenektomi Endikasyonları

Splenektomi her bir vakada kar-zarar oranı gözetilerek yapılan, pek çok benign ve malign durumda hastalığın klinik seyrini değiştirmek ya da semptomatik rahatlama sağlamak amacıyla uygulanan cerrahi tedavidir. En sık endikasyonu olan travma sonrası dalak yaralanmaları, son yıllarda daha çok konservatif olarak operasyon yapılmadan izlendiği için sıklığı azalmıştır. Malignite cerrahilerinden özellikle proksimal gastrik kanserlerde ve distal pankreas tümörlerinde splenektomi sıklıkla uygulanırken, hematolojik hastalıklardan ön plana çıkanlar ise İTP, herediter sferositozdur.[55] Aynı zamanda orak hücreli anemi, splenik sekestrasyon krizi ile komplike olduğunda ya da transfüzyona bağımlı talasemi de masif splenomegali ile eritrosit yıkımı arttığı için splenektomi yapılabilmektedir.

Tablo 2. Splenektominin mutlak endikasyonları

- Splenik Travma
- Splenik Rüptür
- Splenik Abse (Örn; Tuberküloz), Kist
- Neoplazma (primer, komşu tümörlerde radikal cerrahi sırasında)
- Splenik Arter Anevrizması

Splenektomi hematoloji hastalarında birçok farklı endikasyonda uygulanmaktadır. Tablo 3'de splenektominin genel endikasyonları gösterilmektedir.[64]

Tablo 3. Splenektomi genel endikasyonları

Eritrosit Bozuklukları
Konjenital
Eritrosit Membran Bozuklukları
Herediter Sferositoz
Herediter Eliptositoz
Hemoglobinopatiler
Orak Hücre Hastalığı
Talasemi
Enzim Bozuklukları
Pirüvat Kinaz Eksikliği
Kazanılmış
Otoimmün Hemolitik Anemi
Trombosit Bozuklukları
İdiopatik Trombositopenik Purpura

Tablo 3'ün devamı

Kemik İliği Bozuklukları
Miyelofibrozis
Esansiyel Trombositemi
Polistemi Vera
KML
Diğer
Enfeksiyonlar, Apse

2.3.1. Splenektomi Yapılan Hematolojik Hastalıklar

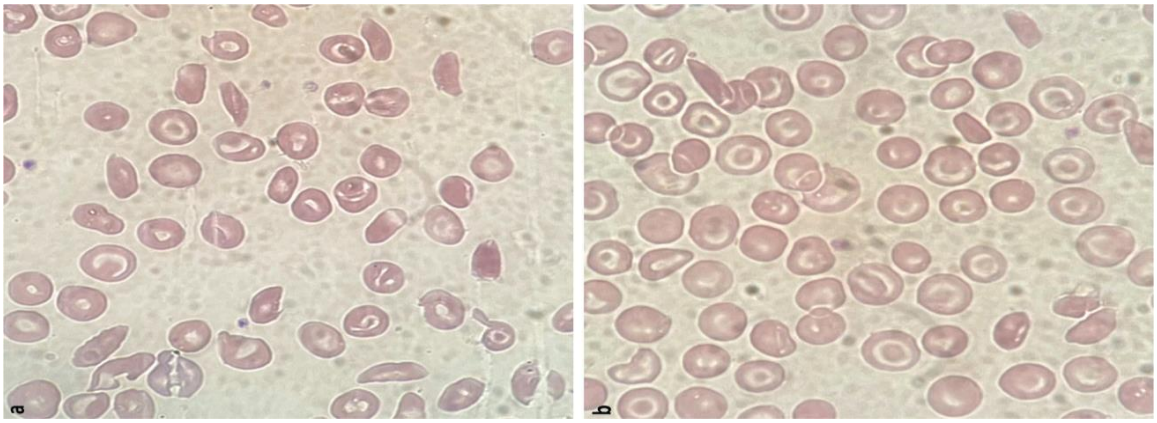
2.3.1.1. Hemoglobinopatiler

2.3.1.1.1. Orak Hücre Hastalığı

Orak hücre hastalığı, monogenik kalıtımlı olup dünyada sık görülen hemoglobinopatilerden birisidir. Yılda yaklaşık 300.000 yeni hasta ile dünya çapında farklı etnik kökenlere sahip milyonlarca insanı etkilemektedir. Hastalık patogenezini oluşturan mutant HbS, 11. kromozomun kısa kolunda yer alan, beta globin gen lokusunun 6. poziyonundaki (GAG) 'adenin' bazının, 'timin' bazı tek mutasyonu sonucu yer değiştirmesiyle (GTG) meydana gelmektedir. Bu nokta mutasyon sonucu beta globin zincirinin amino terminalini oluşturan peptidin aminoasit dizisindeki glutamik asit yerine valin eklenir. Bu yapısal değişiklikten dolayı kırmızı kan hücrelerinin dış zarlarında bulunan hidrofilik yapıda aminoasit yerine hidrofobik yapıda bir aminoasidin geçmesi ile hemoglobinin çözünürlük özelliği değişir.[65]

Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalıkta Hb S'i homozigot olan hastalar için OHH terimi kullanılırken, Hb S'i diğer hemoglobinlerle birlikte taşıyan kişilerde görülen tabloya oraklaşma sendromları olarak adlandırılmaktadır. OHA taşıyıcılığı sıklığı Türkiyede %0.3-0.6 arasındayken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır.[66]

Tanı genellikle çocukluk çağında hemoglobin elektroforezi ve oraklaşma testi ile konulabilirken; OHH ve orak hücre taşıyıcılığı ayırımı için oraklaşma testi yetersiz kalır. Böyle durumlarda doğru tanı için yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılmaktadır. Periferik yaymada oraklaşmış eritrositler, S-beta talasemide ise target hücreler bulunmaktadır. (Şekil 3) Enfeksiyon olmadan lökositoz ve sola kayma saptanabilir. MCV, MCHC düzeyi normal, RDW düzeyi artmış normokrom normositer bir anemi vardır.[67]



Şekil 3. Periferik yaymada oraklaşmış eritrositler, S-beta talasemide ise target hücreler

Düşük oksijen koşullarında polimerize olan HbS eritrositlerin oraklaşmasına neden olmaktadır. Oraklaşmayı etkileyen başlıca faktörler; Hemoglobin S miktarı, Hb F miktarı, diğer hemoglobinler, talasemi, G6PD eksikliği, deoksijenasyon, vasküler staz, ısı, pH, viskozite, eritrosit ortalama hemoglobin konsantrasyonu ve dehidratasyondur.

Oraklaşan eritrositler, dolaşımın viskozitesini artırarak özellikle küçük damarlarda hipoksi ortamına yol açar. Nitrik oksidin oksijen radikalleri tarafından inhibisyonu, bunu aktive eden plasma ksantin oksidazın karaciğerden salınımı, lipidlerin yüksekliği, vazokonstriksiyon, eritrositlerin endotel adezyonu gibi olaylar bunu etkileyen başlıca faktörlerdir.[68]

Oraklaşan hücrelerin bir kısmı reversibldir ancak önemli bir bölümü ise hücre membranlardaki harabiyetten dolayı irreversibldir. Bu hücreler damar tıkanıklarına yol açarak, doku hipoksisine ve bunun sonucunda ağrılı krizler ve organ infarktasyonlarına, sonuçta akut ve kronik doku harabiyetine yol açar. Orak hücre hastalığında görülen komplikasyonlar Tablo 4'de verilmiştir.

Hastalığın erken seyrinde splenomegali ile karakterize sekestrasyon olurken ileri dönemlerde çoğu hastada tekrarlayan enfarktüsler sonucu otosplenektomi gelişir. Orak hücre anemisinde splenektomi Endikasyonları; tekrarlayan akut sekestrasyon krizleri, hipersplenizm ve dalak apsesidir. Splenektomi hastalık sürecini veya oraklaşmayı etkilemez büyük ölçüde palyatif olarak kalır.[68]

Hemolitik anemiye bağlı olarak sarılık, solukluk, karaciğer ve dalak büyüklüğü görülürken, klinik bulguları asıl ortaya çıkaran hastalığa bağlı krizlerdir.[67]

Tablo 4. Orak hücre hastalığında komplikasyonlar

Akut	Kronik
Ağrılı kriz	Pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği
Akut göğüs sendromu	Renal yetmezlik
Splenik sekestrasyon krizi[a]	Karaciğer yetmezliği
Aplastik kriz[b]	Serebrovasküler hastalıklar
Akut serebrovasküler olay[c]	Avasküler nekroz, osteomiyelit
Priapizm	Retinopati
Daktilitis	Bacak ülserleri
Akut trombotik olay	Safra kesesi taşı

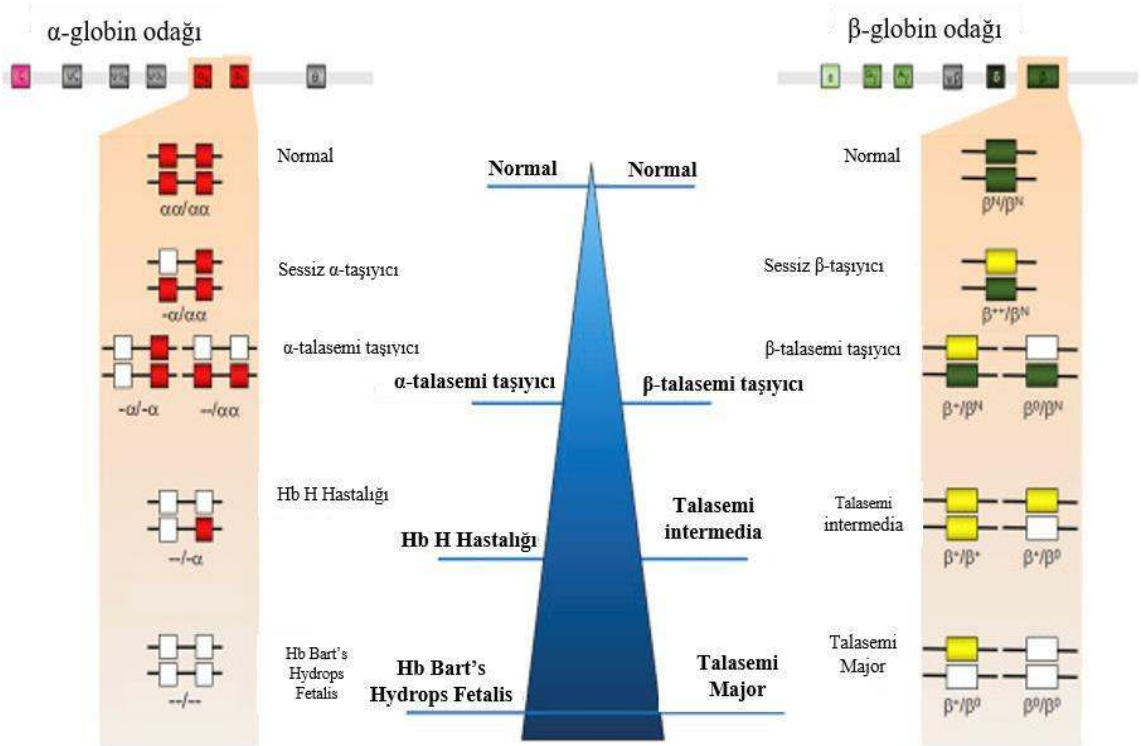
[a]Genel olarak 5 yaşın altındaki HBSS hastalarında görülür.
[b] Parvovirus B19 ile ilişkili;
[c] Hastalar hem iskemik hem de hemorajik inmeye yatkındır; Orak hücre hastalığı ile ilişkili iskemik inme, tipik inme yönetimi yerine kan değişimi ile tedavi edilir.

Genel tedavi hedefleri; enfeksiyonların tedavisi, gerekli durumlarda transfüzyon desteği, kriz ve komplikasyonların tedavisi, hemoglobin F yapımını artıran ajanlar (hidroksiüre), şelasyon tedavisi ve kök hücre transplantasyonudur.[67]

2.3.1.1.2. Talasemiler

Talasemiler, hemoglobin zincirlerinden birinin veya birkaçının yapılamaması ya da az miktarda yapılması ile karakterize otozomal resesif geçişli hipokrom mikrositer anemi ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur. Alfa zincir yapım azlığı veya yokluğu alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı veya yokluğu beta talasemiye neden olurken beta zincir yapımı hiç yoksa buna β^0, beta zincir yapımı az yapılıyorsa buna β^+, kısmen yapılıyorsa β^{++} talasemi adı verilmektedir.

Tutulan globin sentez azalması derecesine göre, diğer globin zincirlerinin değişmiş sentezi, diğer anormal globin alellerinin birlikte kalıtımına bağlı olarak klinik şiddet geniş değişkenlik gösterir (Şekil 4).[69]



Şekil 4. Talasemi klinik sınıflandırması ve genotip-fenotip korelasyonu.[69]

Akdeniz havzasında, Afrika'nın tropik ve subtropik bölgelerinde, Güneydoğu Asya'da, Asya kıtasının alt bölgelerinde ve Orta Doğu'da, özellikle yüksek oranda görülür. Türkiye'de β-talasemi taşıyıcı sıklığı % 2,1 olup bu oran Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgesinde % 10'a kadar çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcısı ve 4000 civarında beta talasemi hastası vardır.[70]

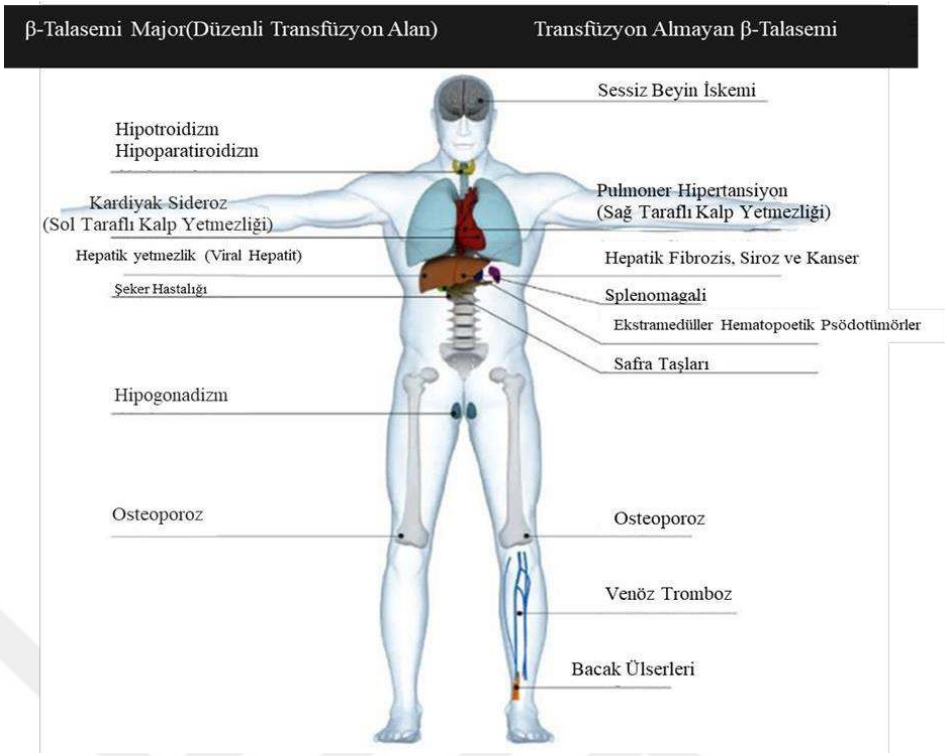
Laboratuvar bulguları arasında ciddi hipokrom mikrositer anemi, retikulositoz, periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, hedef hücreleri, belirgin bazofilik noktalanma, kemik iligi değerlendirmesinde eritroid hiperplazi, hemoglobin elektroforezinde HbF hakimiyeti vardır. Biyokimyasal parametrelerde indirekt hakimiyetinde bilirubinemi, transferrin saturasyonunda ve ferritin düzeylerinde artış, karaciğer ilişkili veya endokrinolojik komplikasyonlar gelişmişse ona bağlı bulgular saptanır.

Beta talaseminin patofizyolojisindeki başlıca belirleyici faktör, α/β-globin zincir sentezindeki dengesizliktir. Alfa-globinlerin eritroid öncüllerde birikimi sonucunda inefektif eritropoez ve kronik hemolitik anemi meydana gelir.

Beta talaseminin klinik belirtilerini ve şiddetini üçe ayırabiliriz. Bunlar; düzenli kan transfüzyonu gerektiren ağır aneminin eşlik ettiği ve majör klinik bulguları olan talasemi majör (TM) (Cooley Anemisi), klinik şiddeti daha hafif olup orta şiddette bir anemi ile seyreden talasemi intermedia ve en hafif form olan transfüzyon ihtiyacının olmadığı, hafif düzeyde bir anemi ile seyreden β talasemi trait veya sessiz β talasemi taşıyıcılığı şeklinde sınıflandırılırlar.[71]

Transfüzyon bağımlı olmayan hastalarda daha çok hastalığa özgü klinik komplikasyonlar görülürken, transfüzyon bağımlı hastalarda bunların yanında (tedavi uyumuna bağlı değişkenlik gösterir) transfüzyon ve şelasyona bağlı komplikasyonlar da görülmektedir.[71] (Şekil 5) Talasemide görülen komplikasyonlar, aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Kardiyak ve vasküler hastalıklar (kalp yetmezliği, aritmi, pulmoner hipertansiyon),
2. Tromboz,
3. Karaciğer hastalıkları (akut nekroz, kolestaz, sekestrasyon, siroz, kanser),
4. Enfeksiyonlar,
5. Ekstramedüller hematopoez,
6. Bacak ülserleri,
7. Renal komplikasyonlar (tübülopati, nefrolitiyazis, kronik böbrek yetmezliği, proteinüri),
8. Şelatör komplikasyonları,
9. Kemik hastalıkları (osteoporoz, avasküler nekroz, osteopeni),
10. Endokrin hastalıkları (büyüme geriliği, hipotiroidi, hipogonadizm, adrenal yetmezlik, diyabet).



Şekil 5. Transfüzyon bağımlı olan ve transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında görülen yaygın klinik komplikasyonlar arasındaki farklılıklar[72]

Tedavideki asıl amaç, semptomatik anemi ve organ disfonksiyonu ile ilişkili olan kronik hemolizi kontrol etmektir. Genel olarak tedavi basamakları; eritrosit transfüzyonu ile hemoglobin düzeyini artırıp doku oksijenizasyonunda düzelme sağlama, demir şelasyon tedavisi ile demir birikiminin önlenmesi, splenektomi, komplikasyonların izlem ve tedavisi, küratif tedavi olarak da kök hücre transplantasyonu içermektedir.

Uluslararası rehberlerde sonrasındaki hayatı tehdit eden enfeksiyonlar/sepsis, trombositoz ve tromboembolik komplikasyonlar ve pulmoner hipertansiyon gibi riskler nedeniyle splenektomi belirli endikasyonlar ile sınırlandırılmıştır (Tablo 5). Endikasyonu konulan hastalara mutlaka preoperatif ultrasonografi yapılmalı ve safra taşı varlığı, aksesuar dalak araştırılmalıdır. Beş yaş altındaki çocuklarda enfeksiyon, sepsis riski ve yüksek mortalitesi nedeniyle splenektomiden kaçınılmalıdır.[73]

Tablo 5. Talasemi hastalarında splenektomi endikasyonları

Endikasyon	Yorum
Demir şelasyon tedavisi ile yeterince kontrol edilemeyecek düzeyde artmış kan gereksinimi	Yıllık (%75 hematokritli) transfüzyon volümünde artış (200-220 ml/kg/yıl). Alloimmunizasyon, eşlik eden enfeksiyonlar ve yetersiz transfüzyon tedavisi dışlanmalıdır.
Hipersplenizm	Sitopeniler
Semptomatik splenomegali	Sol üst kadran ağrısı ya da erken doygunluk hissi gibi eşlik eden belirtiler Olası splenik rüptür riski için endişe uyandıracak düzeyde masif splenomegali

2.3.1.2. Herediter Sferositoz

Herediter sferositoz (HS), eritrosit membranını oluşturan proteinlerin kalıtsal hasarı nedeniyle, eritrositlerin sferosit şekline dönüşüp hemolize yatkınlığın artması sonucu anemi, sarılık ve dalak büyüklüğü gelişmesiyle seyreden non-immün hemolitik anemidir. Hastaların yaklaşık %75'inde otozomal dominant kalıtım formu, geriye kalanlarında ise resesif formlar ve de novo mutasyonlar söz konusudur.[74]

Hastalığın etiyopatolojisine, eritrosit zarındaki çift katlı lipit tabaka ile iskelet protein yapısı arasında dikey pozisyonda yerleşmiş olan protein bağlarındaki kalıtsal kusur neden olmaktadır. Hücre zarındaki proteinlerden spektrin, ankrin, band-3 ve protein 4.2'nin yapısal hasarı sonucunda eritrositlerde yüzey hacim ilişkisi bozularak, normal şartlarda esnek olan eritrosit zarı, hücrenin küre şeklini alması ile zarın kırılganlığı artarak ozmotik dirence dayanıksız hale gelir.[75]

Şekilleri sferosit haline gelen ve kırılgan olan eritrositler dalak sinüzoidlerinde tutularak yıkılmaları sonucu hemolitik anemi tablosu gelişir. Asemptomatik olgular olabileceği gibi kompanse kronik hemoliz ve transfüzyon gerektiren ağır hemolitik anemi de görülebilmektedir.

Tanısında klinik bulgular, periferik yaymada sferositoz varlığı, ailede hemolitik anemi öyküsünün bulunması ve anormal ozmotik frajilite testinin varlığı ile konur. Tedavide; eritrosit transfüzyonu, folik asit desteği ve gerekli durumlarda splenektomi yapılır. Herediter sferositoz da splenektomi endikasyonları; ağır HS, bacak ülserleri, büyüme gelişme geriliği, kemik değişikliği ve ekstramedüller hematopoez olan hastalarda önerilmektedir. Orta düzeydeki ya da dengeli HS'da tartışmalıdır.[75]

2.3.1.3. Otoimmün Hemolitik Anemi

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), periferik kanda eritrosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorların varlığı ile karakterize ekstravasküler veya intravasküler hemolize neden olan otoimmün bir hastalıktır. Altta yatan bir neden olmaksızın (idiopatik, primer) ortaya çıkabileceği gibi, viral veya bakteriyel enfeksiyonlar, immün yetmezlikler, diğer otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif bozukluklar, maligniteler, ilaçlara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Aynı zamanda fizyopatolojisi göz önüne alınarak ılık, soğuk veya karma tip OİHA şeklinde de sınıflandırılabilir. Bu ayrım eritrositlere karşı gelişen antikorların tespit edilebildiği en uygun sıcaklığa dayanır. En sık görülen sıcak tip OİHA'ların %50'si sekonder nedenlere bağlı gelişir.[76]

Klinik olarak anemiye ait semptom (halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı, çarpıntı) ve bulgular (solukluk, sarılık, takipne, taşikardi), splenomegali, soğukla karşılaşınca oluşan akrosiyanoz, kol ve bacaklarda livedo retikülaris görülür. Otoantikorlar vücut ısısında (ılık antikorlar) veya daha düşük ısılarda (soğuk antikorlar) aktif olabilirler.[74]

Laboratuvar özellikleri arasında yükselmiş LDH ve indirekt bilirubin seviyesi, düşük serum haptoglobin seviyeleri, normositik/makrositik anemi, retikülositoz, kompleman ve immünglobulinlere karşı geniş spektrumlu antikor pozitif direk antiglobulin testi (DAT) dir. Periferik kan yaymasının değerlendirmesinde, sıcak OİHA'de genellikle çok sayıda küçük sferosit, gözyaşı hücreleri, şistositler mevcut olabilir. Çok sayıda kümelenmiş veya aglütine edilmiş kırmızı hücrenin varlığı ise soğuk reaktif bir OİHA'yi göstermektedir.

Primer sıcak tip OİHA'larda kortikosteroidler ilk seçenektir. Birinci basamak tedaviye ritüksimab (RTX) eklenmesi iki prostektif randomize çalışmada incelenmiştir. Birgens ve ark.'nın[77] 2013 yılında yapmış oldukları bir çalışmada sıcak tip OİHA'da RTX ve prednizolonun birlikte kullanımının yanıt oranı ve yanıt süresini arttırdığı gözlemlenmiştir. Michel ve ark.'nın[78] 2017 yılında yapmış olduğu çalışmada prednizolon ile kombine RTX kullanımının sıcak tip OİHA'da etkili olabileceği gözlemlenmiştir.

İkinci basamak tedavide önerilen ilk ilaç primer tedaviye eklenmemişse RTX'dir. RTX'e cevabı olmayan ya da RTX sonrası relaps gelişen hastalarda günümüzde splenektomi önerilmektedir.

Üçüncü basamak ve sonraki tedavi seçenekleri ise siklofosfamid, azatiyoprin, siklosporin, mikofenalat mofetil (MMF), danazol, bortezomibdir. Primer soğuk tip OİHA steroidlere ve splenektomiye dirençli olduğundan tercih edilmemelidir. En fazla kullanılan birinci basamak tedavi RTX'dir.[79]

2.3.1.4. İmmün Trombositopenik Purpura

İmmün Trombositopenik Purpura (İTP), dolaşımdaki trombositlerin otoantikorlar aracılığıyla aşırı yıkımı ile ortaya çıkan, trombositopeni yapan diğer hastalıkların dışlanması ile tanı konulabilen edinsel bir hastalıktır.[80]

Hastalığın patofizyolojisinde esas olarak self tolerasyon kaybı sonucunda trombosit yüzey antijenlerine karşı otoantikor üretimi rol oynar. Trombosit glikoprotein komplekslerine (Gp IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa) karşı oluşmuş genellikle IgG tipinde antikorlarla kaplı trombositler, retiküloendotelyal sistemde ve esas olarak dalakta yıkıma uğrarlar.

Yeni sınıflandırmaya göre akut İTP tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsarken, persistan İTP tanıdan itibaren 3-12 aylar arasında olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar. Kronik İTP ise 12 aydan uzun süren İTP olarak tanımlanır.[81]

Erişkinlerde ITP tipik olarak viral veya başka bir hastalığa bağlı olmayan sinsi bir başlangıca sahiptir ve normalde kronik bir seyir izler. Çocuklarda ise İTP genellikle kısa ömürlüdür ve 6 ay içinde kendiliğinden iyileşir. Hastalığın semptomları değişken olup, asemptomatik olabileceği gibi peteşi, ekimoz, burun kanaması, diş eti kanaması gibi bulgular verebilir. İntrakraniyal kanama ise nadir görülmesine rağmen en ciddi komplikasyondur. Fizik muayene, kanama bulguları dışında normal olması ve lenfadenopati ve hepatosplenomegalinin olmaması önemlidir. Lenfadenopati ya da hepatosplenomegali varlığında sekonder nedenler mutlaka dışlanmalıdır.[82]

İTP tanısı için kesin bir laboratuvar bulgusu yoktur, ekartasyon tanısıdır. Psödotombositopeni ve diğer olası nedenler dışlanmalıdır. Tam kan sayımında izole trombositopeni mevcuttur ve trombosit sayısı 100.000/mm^3'ün altındadır. Periferik yaymada trombosit sayısı, morfolojisi, küme oluşumu ve bunun yanında eritrosit ve lökosit serileri de değerlendirilir.

Trombosit sayısı 30.000/ mm^3ün altında olan veya trombosit sayısı 50.000/ mm^3 ün altında olup anlamlı kanaması olan hastaların tedavi edilmesi gerekmektedir. Birinci basamak tedavi glukokortikoid ve intravenöz immunoglobulin (IVIG), ikinci basamak tedavi ise splenektomi, rituksimab ve trombopoetin (TPO) reseptör agonistlerinden (eltrombopag, romiplostim) oluşmaktadır.

Splenektomi, otoantikor üretiminden sorumlu lenfositleri ve antikor kaplı trombositlerin major fagositoz kısmını uzaklaştırdığından etkin bir tedavidir. Çoğu kılavuz, spontan remisyon ihtimalinden dolayı splenektomiyi tanıdan sonraki ilk 6 ayda önermemektedir. Ancak birden fazla ilaca yanıtsız ve ağır kanama bulguları olan yeni başlangıçlı veya persistan (ısrarcı) İTP'de daha erken gündeme gelebilir.[82]

2.3.1.5. Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar (KLPH), olgun lenfositlerin klonal ve neoplastik çoğalmaları ile karakterize heterojen maligniteler olup hücre tipine göre iki büyük sınıfta incelenirler: B ve T hücreli kronik lenfoproliferatif bozukluklar. Lenfoproliferatif hastalıklarda splenomegali hastalığın primer belirtisi olabileceği gibi bazı olgularda da hipersplenizme bağlı sitopeniler ve ileri derecede dalak büyüklüğüne bağlı şikayetler en önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kronik lenfositik lösemi (KLL) küçük ve morfolojik olarak olgun görünümlü lenfositlerin periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda birikimiyle karakterize, yavaş seyirli bir hastalıktır. Tanı için periferik kandaki monoklonal B-lenfosit sayısının mm^3'te 5000'in üzerinde olması ve bu lenfositlerin akım sitometrik olarak KLL için özgül immünofenotipik özellik taşıması gerekmektedir.[83] Bu hastalarda splenektominin yaşam süresi üzerine kesin etkisi gösterilmemişse de özellikle ileri evre semptomatik splenomegalisi olan, hipersplenizme bağlı pansitopenik olgular ve steroide dirençli immün sitopenisi olan KLL'li olgularda splenektomi hala bir tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır. Ayrıca düzelen hematolojik parametreler splenektomi sonrası kemoterapinin daha güvenle uygulanmasını sağlamaktadır.[84]

Saçlı hücreli lösemi (SHL), kemik iliği, periferik kan ve dalak kırmızı pulpası içerisinde bulunan, sitoplazmik saçsı çıkıntılara sahip tipik hücrelerin varlığı ile karakterize nadir görülen kronik B hücreli lenfoproliferatif hastalıktır. Tüm lösemilerin

%2 gibi bir kısmını oluşturan SHL olgularının %90'ında ilk tanı anında veya hastalığın seyrinde genellikle masif olan splenomegali görülür.[85]

Asemptomatik olgular tedavisiz takip edilirken, tedavi kararı gelişen sitopenilerin derecesine, semptomatik splenomegaliye ve konstitüsyonel semptomlara bağlı olarak verilir.

Yüksek tedavi başarısından dolayı kladribin (2-klorodeoksiadenozin) ve pentostatin SHL tedavisinin indüksiyonunda kullanılan pürin analoglarıdır.[86] Bazı özel durumu olan hastalarda splenektomi veya interferon-α tedavide tercih edilmektedir. Splenektomi patolojik remisyona neden olmamasına rağmen, hastaların yaklaşık %40-70'inde periferik kan sayımı normale döner.

Splenik Marjinal Zon Lenfoma (SMZL); sekonder lenfoid foliküllerin marjinal zonunda görülen B lenfositlerinden köken alan yavaş seyirli bir Non-Hodgkin lenfoma (NHL) alt tipidir. SMZL, NHL'nin %1'i, marjinal zon lenfomaların ise %20'sini oluşturmaktadır. Birçok hasta tanı anında asemptomatiktir. Bazı hastalar ise splenomegali nedeniyle sol hipokondriyumda rahatsızlık hissi, erken doyma, anemi, trombositopeni ve mutlak lenfositoz ilişkili non-spesifik semptomlarla başvurabilir. Ateş ve gece terlemeleri gibi B semptomları nadirdir.[87]

Hastalığın standart bir başlangıç tedavisi bulunmamaktadır. Semptomsuz hafif sitopenileri ve masif olmayan splenomegalisi olan hastalarda bekle-gör yaklaşımı tercih edilir. Ancak önemli semptom ve bulguların gelişimi durumunda; ciddi sitopeniler, semptomatik splenomegali, tekrarlayan infeksiyonlar ve sistemik semptomların varlığında tedavi endikasyonu vardır. Splenektomi, semptomatik splenomegalisi olan hastalarda seçilen bir yöntem olmakla birlikte tanının patolojik olarak kesinleştirilmesi açısından da avantaj sağlamaktadır. Kemoimmünoterapiyi de içeren sistemik tedavi, splenektominin alternatifleri arasındadır. Özellikle tekli rituksimab uygulaması hem düşük toksisite hem de iyi bir tedaviye yanıt oranına sahiptir.[87]

2.3.1.6. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH), kemik iliğinde bir veya birden fazla miyeloid hücre serisinin (granülositik, eritroid, megakaryositik) malign ve klonal şekilde kontrolsüz çoğalması ile karakterize hematopoetik kök hücre hastalıklarıdır. Klasik kronik myeloproliferatif hastalıklar; BCR- ABL1 füzyon geninin negatif olduğu

polisitemia vera, esansiyel trombositoz ve primer myelofibroz ile BCR-ABL1 füzyon geninin pozitif saptandığı kronik myeloid lösemiyi kapsamaktadır.[88] Hastalar en çok halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, karın şişliği, erken doygunluk hissi, çabuk kanama/morarma, kulakta çınlama gibi çeşitli yakınmalarla başvurur. Muayenede ise solukluk, polisitemiye sekonder pletore, peteşi ve/veya ekimoz, hepato/splenomegali, lenfadenomegali saptanabileceği gibi hastaların bir kısmında herhangi bir patolojik bulgu saptanmayabilir.

Bu hastalık grubunda en az görülen Primer Myelofibrozis (PMF) olup, ekstramedüller hematopoez, splenomegali, kemik iliği fibrozisi, pansitopeni ile diğer KMPH'lere nazaran daha fazla prezente olur. Hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkan lösemik transformasyon ölümün başlıca nedenidir. Hastalar risk sınıflandırmalarına göre yüksek riskli olarak değerlendirildiğinde, ilgili indekslere göre transplant için uygun oldukları değerlendirilirse, allojenik kök hücre nakline adaydırlar. Transplant için uygun olmayan yüksek riskli hastalar için palyatif ve semptoma yönelik tedavi verilebilir. Hidroksiüreye dirençli, günlük aktivitelerini etkileyen konstitüsyonel semptomları veya ciddi semptomatik splenomegalisi olan hastalara ruksolitinib verilebilir.

Kontrendikasyonu (eşlik eden ciddi kronik hastalıklar, dekompanse koagülopati gibi) olmayan hastalarda; hipersplenizm ile ilişkilendirilen ağır sitopenilerin varlığı, narkotik analjezik kullanımını gerektiren ağrılı splenomegali, allojenik kök hücre nakli öncesinde engraftmanı kolaylaştırmak amacıyla splenektomi yapılabilir.[88]

2.3.2. Splenektomi Komplikasyonları

Hematolojik hastalık nedeniyle splenektomi yapılan hastalarda komplikasyon oranı %8-52 arasındadır. Erken dönemde kanama, sol akciğer alt lob atelektazi, plevral efüzyon, subfrenik abse, pnömoni, venöz tromboemboli sık iken daha geç dönemde artmış enfeksiyon sıklığı, venöz tromboemboli, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner vaskülopati öne çıkmıştır.[89]

Splenektomi sonrası artmış lokalize veya sistemik enfeksiyon riski uzun zamandır bilinmesine rağmen tromboembolizm[90] miyokard infarktüsü ve SVO gibi kardiyovasküler olaylar[91] ve pulmoner hipertansiyonun[92] da olduğu vasküler komplikasyonlar son yıllarda dikkat çekici hale gelmiştir.

Splenektomi sonrası DVT, PE, splenik ve portal ven trombozu gibi lokal ve sistemik olmak üzere venöz trombotik olaylar görülebilir ve genel venöz tromboemboli insidansının %12 ile %29 arasında değiştiği bildirilmiştir.[90] Patogenezi tam olarak anlaşılamamakla beraber multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Hasarlı hücreler ve yabancı partiküller filtre edilemeyip endotel hasarı oluşturacağından hiperkoagülopatiye zemin hazırlanmış olur. Tromboz riskine katkıda bulunabilecek diğer nedenler arasında artmış trombosit ve lökosit sayısı, hemoglobin, kolesterol ve CRP düzeyleri sayılabilir.

Yapılan bir çalışmada talasemi intermedialı hastalarda; splenektomi yapılmış olan grupta, splenektomi uygulanmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek mikropartikül ve trombin-antitrombin komplekslerine sahip olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek mikropartikül seviyeleri, artmış venöz tromboembolizm insidansı ve pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir.[93]

Dalağın dolaşımdaki antijenlerin uzaklaştırılması, opsonize edici antikorların, tuftsin, properdin ve başlıca IgM yapısında immunoglobulinlerin sentezlenmesi gibi önemli savunma fonksiyonları vardır. Bu nedenle splenektomi yapılmış hastalarda postoperatif dönemde fırsatçı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar görülebilmektedir. Bunların arasında en progresif seyreden klinik tablo; septik şok, multiorgan yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilen post-splenektomik sepsis sendromudur. İlk iki yılda daha fazla görülmekle birlikte hayat boyu ortaya çıkabilmektedir. En sık görülen mikrobiyolojik ajanlar Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip b, Neisseria meningitidis olup Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella ve Klebsiella pneumonia diğer patojenlerdir. Bu patojenlere ek olarak fulminan seyreden babesiyoz ile Plasmodium vivax ve Plasmodium malaria'nın etken olduğu sıtma olguları da bildirilmiştir.[4]

Asplenik hasta grubuna özellikle üç temel kapsüllü etmenlere karşılık olan pnömokok, H. influenzae tip B ve meningokok aşıları operasyondan en az iki hafta önce ya da acil splenektomi tedavisinin uygulanacağı durumlarda cerrahi operasyondan en az iki hafta sonra yapılması gerekmektedir. Ayrıca bu hasta grubuna mevsimsel grip, tetanoz, suçiçeği ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılarını yaptırmaları tavsiye edilirken, risk durumuna göre hepatit B ve hepatit A aşıları da önerilmektedir.[94]

Tablo 6. Splenektomili hastalarda immün profilaksi

AŞI	TAKVİM	YORUM
Streptococcus Pneumoniae	Splenektomiden en az 2 hafta önce ve sonrasında 5 yılda bir	%70-85 koruma sağlar İki yaşından küçük çocuklarda immün yanıt zayıf
Haemophilus influenzae tip B	Splenektomiden en az 2 hafta önce ve sonrasında 3-5 yılda bir	
Neisseria meningitides	Splenektomiden en az 2 hafta önce ve sonrasında 3-5 yılda bir	
Influenza aşılaması	Her yıl	Splenektomili hastada her febril atağın detaylı değerlendirilmesi gerektiğinden, bu sık febril hastalığı önlemek önemlidir
•İki yaşından önce aşılanan çocuklar 2 yaşında yeniden aşılanmalıdır. •Pnömokok aşısı olmadan splenektomi yapılan hastalar da post-splenektomi aşılamadan yarar görebilir. •Bu aşılar eş zamanlı olarak, farklı enjektör kullanılarak farklı bölgelerden uygulanabilirler.		

Splenektomili bireylerde viral enfeksiyon riski net değildir. Özellikle de COVID-19 enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olup olmadıkları, morbidite ve mortalitenin artıp artmadığı bilinmemektedir. Eşlik eden komorbiditeler ile birlikte immun sistemde görülen değişiklikler, özellikle ileri yaş hastalar başta olmak üzere COVID-19'a karşı risk ve yatkınlık oluşturabileceği düşündürmektedir.

Uluslararası talasemi federasyonu özellikle erişkin yaş döneminde olan ve diabetes mellitus, pulmoner hipertansiyon, kalp hastalığı, karaciğer hastalığı ve aşırı demir yükü (ferritin>3000 mg/dl) gibi altta yatan komorbiditelere sahip talasemili hastaların COVID-19'a karşı savunmasız olabileceklerini belirtmektedir. Federasyon COVID-19 rehberinde; subklinik adrenal hipofonksiyonunun akılda tutulması gerektiğini ve ciddi COVID-19 vakalarında ve enfeksiyonun sınırlandırılmasında problem yaşananlarda düşük doz glukokortikoid kullanımı değerlendirilmesini de önermektedir.[95] Splenektominin bakteriyal enfeksiyonlar açısından risk oluşturduğu bilinmektedir ve COVID-19 saptanan splenektomili hastalarda ikincil bakteriyel enfeksiyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır.

Bianchi ve ark. yaptığı çalışmada 1219 splenektomize hastadan oluşan geniş bir kohortu genel popülasyonla karşılaştırıldığında benzer enfeksiyon oranları gözlemlenmesine rağmen, splenektomize hastalarda hastaneye yatışların ve ölüm oranlarının arttığını göstermektedir. Splenektomize hastalarda en uygun COVID-19 aşı stratejisi bilinmemektedir.[96]

Ghoti H. ve ark. 105 talasemi hastasında enfeksiyon ve iki doz aşıdan üç ay sonra antikor yanıtlarını kantitatif olarak ölçmüştür. Talasemi hastalarında splenektomili grup, splenektomi olmayanlara kıyasla enfeksiyon ve aşılamadan sonra daha yüksek anti-

SARS-CoV-2 IgG antikor titrelerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Aşı türü (BioNTech veya Moderna) arasında antikor yanıtı açısından kayda değer bir fark bulunmamıştır.[97] Splenektomi olmayan talasemi hastalarında etkilenen dalağın kandaki antikorları filtreleyerek splenektomili hastalara kıyasla dolaşımda daha düşük antikor konsantrasyonlarına yol açtığı düşünülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Genel Özellikleri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Erişkin Hematoloji kliniğine Haziran 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında kontrole gelen, çalışma şartlarına uyan 56 erkek, 74 kadın olmak üzere toplam 130 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya araştırmaya katılmayı kabul eden, 18 yaş üstü ve splenektomi yapılan ya da otosplenektomi olan hastalar dahil edildi. Hastaların 51'i otosplenektomi olan, 79'u çeşitli endikasyonlarla splenektomi yapılan kişilerdi.

Hastaların dosyaları ve elektronik ortamdaki klinik ve laboratuvar bilgileri retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, boy, kilo değerleri, mevcut kronik hastalıkları, COVİD-19 öyküsü kaydedildi. Hastaların COVİD-19 dönemindeki semptomları, laboratuvar değerleri, hastaneye yatış durumları, oksijen ihtiyaçları, komplikasyonları ve radyolojik bulguları hasta dosyalarından taranarak kaydedildi. COVID-19 kesin tanısı için klinik semptom ve bulguları, SARS-CoV-2 RT PCR sonuçları ve toraks görüntüleme bulguları değerlendirildi. Son olarak COVİD-19 aşı durumu, aşı türü, sayısı ve aşı sonrası tam kan sayım değerleri incelendi. COVİD-19 enfeksiyon ya da aşı sonrası antikor cevabını değerlendirmek için hastalardan kan örneği alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri 3000 g'de 15 dakika santrifüj edilerek serum kısmı ayrılıp; ayrılan serumlar çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı.

SARS- CoV- 2'ye karşı yüksek afiniteli antikorların kantitatif tayinini destekleyen Elecsys Anti- SARS- CoV- 2 S (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) testi, bir çift antijenli sandviç test formatında S antijeninin RBD'sini temsil eden bir rekombinant protein kullanır. Bu test, streptavidin kaplı mikropartiküller kullanan elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) testi olup, Cobas e8000 analizöründe gerçekleştirildi. Analizör tarafından her bir numunenin konsantrasyonunu U/mL cinsinden otomatik olarak hesaplandı. Elecsys-S testi DSÖ standardına göre standardize edilmiştir ve U/mL olarak alınan sonuçlar BAU/mL (Binding Antibody Unit/mL) olarak kullanılabilmektedir. Yapılan çalışmalar testin duyarlılığını %98,8, özgüllüğünü %99,98 olarak belirlemiştir.

Cut-Off Index (COI) değerine göre antikorlar ölçüldü. Kitin ölçüm aralığı 0.40-250 U/mL'dir ve COI ≥ 0,8 U/ml pozitif, COI < 0,8 U/ml negatif olarak kabul edildi.

Ölçüm sınırı altındaki değerler < 0.40 U/mL şeklinde, 250 U/ml'nin üzerinde ölçülen değerler >250 U/ml olarak kabul edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz Yöntemi

İstatistiksel analiz Windows için SPSS (22.0 sürüm) yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; yüzde, frekans, ortalama, standart sapma, ortanca, min-max. değerler olarak ifade edilmiştir.

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Aynı bireyler üzerinde farklı zamanlarda yapılan ve normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri karşılaştırmada Friedman testi kullanıldı.

Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda otosplenektomi olan/splenektomi yapılan 130 hastada COVİD-19'un klinik seyri incelendi. Bu hasta grubunda klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak aşılama durumu da incelenerek COVİD-19'a karşı antikor cevabı değerlendirildi.

Çalışma kapsamındaki 130 hastanın 56'sı erkek (%43,1), 74'ü kadın (%56,9) olup, yaş ortalamaları 40,5±13,2'dir. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması ise 23,9±2,9 idi. VKİ değeri 25 altı olan hasta sayısı 87, 25 ve üstü olan hasta sayısı 43 olarak saptandı (Tablo 7).

Hastaları primer hastalıklarına göre sınıflandırdığımızda 62'si orak hücre hastalığı (%47,7), 37'si talasemi (%28,5), 13'ü ITP (%10), 7'si OİHA (%5,4), 11'i ise diğer nedenlere (%8,5) bağlı olarak splenektomi yapılan kişilerdi. On bir hastanın beşi herediter sferositoz, ikisi KMPH geriye kalanlar ise konjenital diseritropoetik anemi, gastrointestinal stromal tümör nedeniyle takipli olup splenektomi yapılan hastalardı. Çalışmamızdaki 51 hasta (%39,2) orak hücre hastalığına bağlı otosplenektomi olan hasta grubu olup 79 hasta ise (%60,8) tedavi amaçlı splenektomi yapılan gruptadır. Splenektomi yapılan hastaların 56'sı hipersplenizm, 19'u medikal tedaviye yanıtsızlık, ikisi travma ve kalan iki hasta da semptomatik splenomegali endikasyonu ile opere olmuştur.

Asplenik hasta grubuna özellikle üç temel kapsüllü etmenlere karşılık olan pnömokok, H. influenzae tip B ve meningokok aşıları operasyondan en az iki hafta önce ya da acil splenektomi tedavisinin uygulanacağı durumlarda cerrahi operasyondan en az iki hafta sonra yapılması gerekmektedir. Sonrasında ise beş yılda bir rapel doz önerilir. Bizim çalışmamızda hastaların 20'si (%15,4) operasyon öncesinde veya sonrasında hiç aşı olmamış, 8'i (%6,2) operasyon öncesinde aşı olmuş ancak rapel dozlarını yaptırmamış, 102 hasta (78,4) ise kılavuzlarda önerilen şekilde tüm aşılarını yaptırmıştır (Tablo 7).

Tüm hastaların 81'inde (%62,3) en az bir ek komorbidite mevcuttu. En sık eşlik eden komorbiditeler olarak hastaların 25'inde kronik karaciğer hastalığı, 15'inde hipertansiyon, 15'inde aritmi mevcuttu.

Tablo 7. Çalışma grubumuzun demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	74	56,9
	Erkek	56	43,1
Yaş grupları	18-65	125	96,2
	≥65	5	3,8
VKİ	<25	87	66,9
	≥25	43	33,1
Primer hastalık	Orak hücre hastalığı	62	47,7
	Talasemi	37	28,5
	ITP	13	10
	OİHA	7	5,4
	Diğer	11	8,5
Ek komorbidite durumu	Evet	81	62,3
	Hayır	49	37,7
Komorbid durum	Kronik karaciğer hastalığı	25	19,2
	Hipertansiyon	15	11,5
	Aritmi	15	11,5
	Kronik böbrek hastalığı	12	9,2
	Venöz tromboemboli	12	9,2
	Hipotiroidi	11	8,5
	Diyabet	10	7,7
	Kardiyovasküler hastalık	10	7,7
	Malignite	4	3,1
Splenektomi endikasyonu	Otosplenektomi	51	39,2
	Hipersplenizm	56	43,1
	Medikal tedaviye yanıtsızlık	19	14,6
	Diğer	4	3,1
Aşı durumu	Aşısız	20	15,4
	Sadece öncesinde	8	6,2
	Tam aşılı	102	78,4
COVİD-19 öyküsü	Yok	81	62,3
	Var	49	37,7
COVİD-19 aşı durumu	Aşılı	99	76,2
	Aşısız	31	23,8
COVİD-19 aşı türü	SinoVac	28	21,5
	BioNTech	43	33,1
	SinoVac+BioNTech	24	18,5
	BioNTech+Turkovac	1	0,8
	SinoVac+BioNTech+Turkovac	3	2,3
COVİD-19 aşı dozu	1	12	9,2
	2	27	20,8
	3	34	26,2
	4	16	12,3
	5	6	4,6
	6	4	3,1

COVİD-19 öyküsü olan hastalar Tablo 8'de incelenmiş olup toplam 49 hasta (%37,7) en az bir kez hastalığı geçirmiştir. Bu gruptaki altı hastada ise iki defa hastalığı geçirme öyküsü mevcuttur. Enfeksiyon geçiren hastaların yaş ortalamaları 40,3±12'dir. Tanıda ilk başvurulan ve altın standart kabul edilen PCR testi 49 hastanın 40'ında

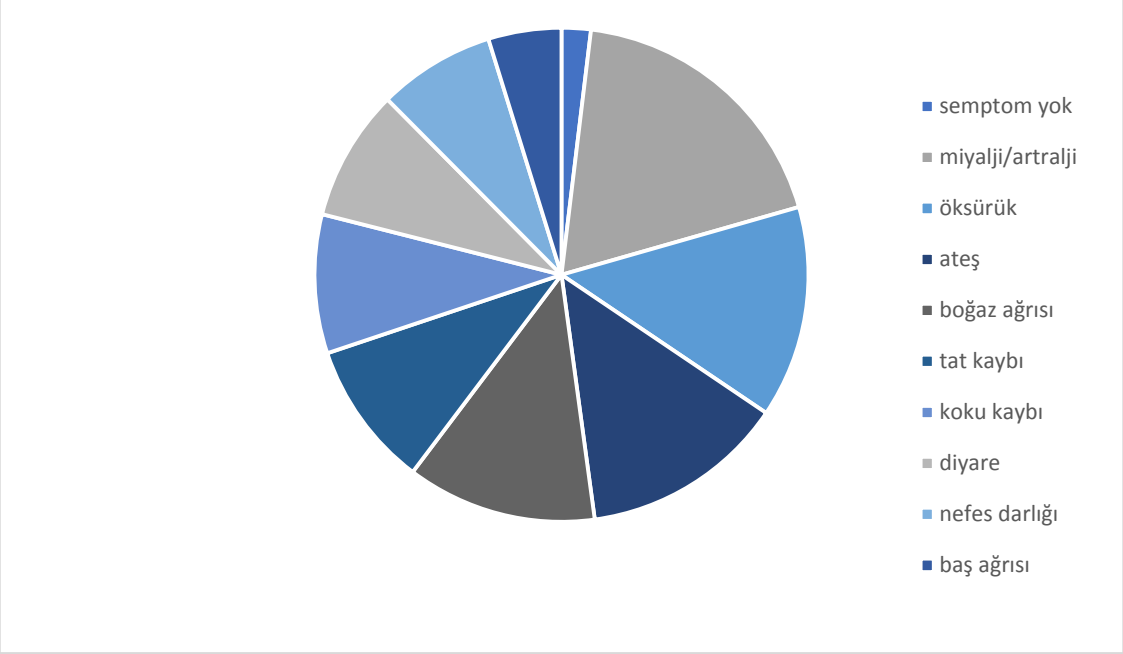
pozitif olarak saptanmış olup kalan dokuz hasta (%18,4) ise PCR negatif ancak klinik ve tomografi bulgularıyla COVİD-19 tanısı alıp takip edilmiştir.

Tablo 8. COVİD-19 öyküsü olan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	28	57,1
	Erkek	21	42,9
VKİ	<25	35	71,4
	≥25	14	28,6
Primer hastalık	Orak hücre hastalığı	24	49
	Talasemi	15	30,6
	ITP	5	10,2
	OİHA	2	4,1
	Diğer	3	6,1
Ek komorbidite durumu	Yok	16	32,7
	Var	33	67,3
Komorbid durum	Kronik karaciğer hastalığı	12	24,5
	Tromboemboli	8	16,3
	Aritmi	7	14,3
	Diyabet	5	10,2
	Kardiyovasküler hastalık	4	8,2
	Kronik böbrek hastalığı	4	8,2
	Hipotiroidi	4	8,2
	Hipertansiyon	3	6,1
	Malignite	3	6,1
Splenektomi endikasyonu	Otosplenektomi	19	38,8
	Hipersplenizm	23	46,9
	Medikal tedaviye yanıtsızlık	6	12,2
	Diğer	1	2
Aşı durumu (kapsüllü bakterilere karşı)	Aşısız	9	18,4
	Sadece öncesinde	4	8,2
	Tam aşılı	36	73,4
COVİD-19 aşı durumu	Aşılı	35	71,4
	Aşısız	14	28,6
COVİD-19 aşı türü	SinoVac	10	28,6
	BioNTech	13	37,1
	SinoVac+BioNTech	12	34,3
COVİD-19 aşı dozu	2	13	37,1
	3	14	40
	4	6	17,1
	5	2	5,7

Hastaları tanı anındaki semptomları açısından incelediğimizde dört kişi asemptomatik seyretti (Şekil 6). Semptomatik 45 olguda (%91,8) semptom sıklığı sırasına göre miyalji/artralji %86,7, öksürük %64,4, ateş %62,2, boğaz ağrısı %57,8, tat kaybı %44,4, koku kaybı %42,2, diyare %40, nefes darlığı %36,4, baş ağrısı ise %35,6 oranında saptandı. COVİD-19 geçiren olguların 20'si (%40,8) hastanede takip edilmiş

olup sadece bir hastada non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı nedeniyle yoğun bakım takibi gerekti.



Şekil 6. COVİD-19 tanı anında semptom sıklığı

COVİD-19 geçiren 49 hastanın evde ya da hastanede takipleri boyunca %77,6'sında solunum desteği ihtiyacı olmadı. Sekiz hastada (%16,3) nazal kanül, birer hastada ise rezervuarlı maske, yüksek akımlı oksijen tedavisi, non-invaziv mekanik ventilasyon ile destek tedavi uygulandı. Takipleri boyunca toplam 10 hastada komplikasyon gelişmiş olup en sık görülenler aritmi (n=3) ve tromboemboli (n=3)dir. Diğer görülen komplikasyonlar ise perikardit, perikardiyal effüzyon, ağrılı kriz olarak saptandı. Ağrılı kriz gelişen orak hücre hastamızda yatışı döneminde kan değişimi ihtiyacı oldu.

Bireyleri hastaneye yatıştan ve COVID-19 ilişkili ölüme karşı korumada oldukça etkili olduğu bilinen aşının oranı bizim çalışmamızda %76,2 olarak saptandı. Güncel verilere göre ülkemizde en az bir doz aşı yaptırma oranı %93,38 olup bu durum çalışma grubumuza göre daha yüksek seviyelerdedir. Aşı türü olarak da en çok tercih edilen BNT162b2 (BioNTech/Pfizer, Mainz, Almanya) olup hastaların %71,7'sine uygulandı. Sadece Coronovac (SinoVac Life Sciences, Pekin, Çin) uygulanan 28 hasta (%28,3), sadece BioNTech uygulanan 43 hasta, SinoVac+BioNTech uygulanan 24 hasta olup geri kalan hasta grubu BioNTech+Turkovac ya da her üç aşıyı da tercih eden gruptur.

Aşının yan etkilerini incelediğimizde ise bir orak hücre hastamızda SinoVac aşı sonrasında aşı ilişkili trombositopeni gelişti. Başka bir hastamız ise BioNTech aşı sonrası ağrılı kriz nedeniyle servis yatışı oldu. ITP ile takipli hastamızda hem COVİD-19 enfeksiyon hemde aşı sonrası trombositopeni gelişmiş olup takiplerinde tablo spontan düzelmiştir. Remisyonda takipli başka bir ITP hastamız COVİD-19 enfeksiyon öyküsü olmayıp BioNTech aşı sonrası trombositopeni gelişmiş olup medikal tedavi ile tablo düzelmiştir. COVİD-19 geçirme öyküsü olmayan orak hücre hastamızda ise SinoVac aşı sonrası lenfopeni gelişmiş olup o dönemde ağrılı kriz nedeniyle hastaneye yatış öyküsü mevcuttur.

COVİD-19 geçiren ve geçirmeyen hastalar Tablo 9'de incelendi. Bu gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ değeri arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Primer hastalıkları, ek komorbiditeye sahip olup olmama arasında da anlamlı fark saptanmamış olup; ek hastalığı olanlar tek tek incelendiğinde ise tromboemboli öyküsü olanlarda COVİD-19 riski anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,030). Splenektomi endikasyonu ile COVİD-19 enfeksiyon riski arasında istatiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,837). Splenektomili hastaların kapsüllü bakterilere karşı aşılanma durumu ile enfeksiyon riski açısından da anlamlı fark saptanmadı (p=0,524).

COVİD-19 aşı durumu açısından incelediğimizde ise her iki grupta aşılanan kişi sayısı daha fazla olup enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,441). Bunun sebebi olarak da COVİD-19 hastalığı 2020'nin başlarında görülmesine rağmen ilk aşılamaya Nisan 2021 başlanması olarak düşünüldü. Her iki grupta da en çok tercih edilen aşı türü BioNTech olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,294). Ortalama aşı sayısı ile bu gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı, ancak aşı sayısı arttıkça enfeksiyon riski azalmaktadır (p=0,047).

Çalışmamızda SARS-CoV-2'ye karşı yüksek afiniteli antikorların kantitatif tayini için Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S testi kullanıldı. COVİD-19 geçirenlerde, geçirmeyenlere göre antikor yanıtı oluşanların sayısı daha fazla olup, bu durum istatiksel olarak daha anlamlı bulundu (p=0,018). Enfeksiyon geçirenlerde ortalama antikor düzeyi 209±84,3'dir. Sadece bir hastada enfeksiyon geçirmesine rağmen antikor yanıtı gözlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların COVİD-19 tanı durumuna göre klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		COVİD-19 tanı durumu				
		Evet		Hayır		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	**Kadın**	28	57,1	46	56,8	>0,999
	Erkek	21	42,9	35	43,2	
VKİ	**<25**	35	71,4	52	64,2	0,511
	≥25	14	28,6	29	35,8	
Primer hastalık	**Orak hücre hastalığı**	24	49	38	46,9	0,922
	Talasemi	15	30,6	22	27,2	
	ITP	5	10,2	8	9,9	
	OİHA	2	4,1	5	6,2	
	Diğer	3	6,1	8	9,9	
Ek komorbidite durumu	**Yok**	16	32,7	33	40,7	0,462
	Var	33	67,3	48	59,3	
Komorbid durum	**Kronik karaciğer hastalığı**	12	24,5	13	16	0,340
	Tromboemboli	8	16,3	4	4,9	**0,030**
	Aritmi	7	14,3	8	9,9	0,632
	Diyabet	5	10,2	5	6,2	0,501
	Kardiyovasküler hastalık	4	8,2	6	7,4	>0,999
	Kronik böbrek hastalığı	4	8,2	8	9,9	>0,999
	Hipotiroidi	4	8,2	7	8,6	>0,999
	Hipertansiyon	3	6,1	12	14,8	0,222
	Malignite	3	6,1	1	1,2	0,298
Splenektomi endikasyonu	**Otosplenektomi**	19	38,8	32	39,5	0,837
	Hipersplenizm	23	46,9	33	40,7	
	Medikal tedaviye yanıtsızlık	6	12,22	13	16	
	Diğer	1		3	3,7	
Aşı durumu	**Aşısız**	9	18,4	11	13,6	0,524
	Sadece öncesinde	4	8,2	4	4,9	
	Tam aşılı	36	73,4	66	81,5	
COVİD-19 aşı durumu	**Aşılı**	35	71,4	64	79	0,441
	Aşısız	14	28,6	17	21	
COVİD-19 aşı türü	**SinoVac**	10	28,6	18	28,1	0,294
	BioNTech	13	37,1	30	46,9	
	SinoVac+BioNTech	12	34,3	12	18,8	
	BioNTech+Turkovac	0	0	1	1,6	
	Sinovac+BioNTech+Turkovac	0	0	3	4,7	
COVİD-19 aşı dozu	**1**	0	0	12	18,8	**0,047**
	2	13	37,1	14	21,9	
	3	14	40	20	31,3	
	4	6	17,1	10	15,6	
	5	2	5,7	4	6,3	
	6	0	0	4	6,3	
COVİD-19 antikor yanıtı	**Yok**	1	2,3	14	16,3	**0,018**
	Var	43	97,7	72	83,7	

İmmunglobulin değerleri incelendiğinde IgG düzeyi normal popülasyona göre daha yüksek değerlerde olup enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen grupta anlamlı fark saptanmadı (p=0,405). IgA ortalama değeri 3,5±1,74 olup normal popülasyona göre üst sınırlardadır ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,468). IgM ortalama değeri 0,95±0,85 olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,922) (Tablo 10).

Tablo 10. COVİD-19 tanı durumuna göre yaş, aşı dozu ve Ig ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	COVİD-19(+)	COVİD-19(-)	p değeri
Yaş	40,3±12	40,7±13,9	0,861
Aşı dozu	2,9±0,88	2,88±1,39	0,688
IgG (g/L)	16±12,5	15±5,06	0,405
IgA (g/L)	3,3±1,75	3,6±1,74	0,468
IgM (g/L)	0,91±0,55	0,97±0,9	0,922

COVİD-19 geçiren hastaların tanı döneminde bakılan laboratuvar bulguları ile enfeksiyon öncesi ve son takipte bakılan değerleri karşılaştırıldı. Elde edilen veriler Tablo 11'de gösterildi. Hastaların her üç dönemde bakılan lökosit değerleri birbirine yakın değerlerde olup istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,952). Nötrofil değeri enfeksiyon döneminde genel olarak diğer dönemlerden daha yüksek olsa da istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,952). COVİD-19 tanı döneminde bakılan lenfosit değeri, enfeksiyon öncesi değerlere göre daha düşük ve istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). Aynı zamanda son takipteki değerlere göre de anlamlı olarak daha düşüktür (p=0,004). COVİD-19 dönemindeki trombosit değeri enfeksiyon öncesi bakılan değerlere göre anlamlı olarak daha düşüktür (p=0,025). Trombosit sayısının düşük seviyelerde seyretmesinin kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[98] D-dimer düzeyi enfeksiyon döneminde; enfeksiyon öncesi (p<0,001) ve son takipteki (p=0,012) değerlere göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Akut faz reaktanlarından olan CRP düzeyi enfeksiyon döneminde; öncesi (p<0,001) ve son takipteki değerlere (p<0,001) göre daha yüksek olup istatiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Ferritin düzeyi enfeksiyon döneminde, öncesi (p<0,001) ve son takipteki değerlere (p<0,001) göre anlamlı olarak daha yüksekti. Total ve indirekt bilirubin düzeyleri arasında dönemler arasında anlamlı fark olmayıp, LDH düzeyi COVİD-19 döneminde öncesinde bakılan değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,017). Koagülasyon parametrelerinden fibrinojen enfeksiyon döneminde; diğer dönemlere göre daha yüksek olup istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,022). Bu durumun enfeksiyon döneminde artmış trombotik komplikasyonlara yol açtığı düşünülmektedir.

Tablo 11. COVİD-19 geçiren hastaların enfeksiyon öncesinde, enfeksiyon sırasında ve son takipte bakılan laboratuvar bulguları*

Parametre	COVİD-19 öncesi	COVİD-19 döneminde	Son takipte	p
Lökosit (10^3/µl)	12,2±5,6	12,03±7,59	12,1±6,27	0,952
Nötrofil (10^3/µl)	6,5±3,56	7,2±4,68	6,5±4,32	0,952
Lenfosit (10^3/µl)	4,04±2,03	2,59±2,97	3,88±2,63	**<0,001**
Hemoglobin (g/dl)	9,3±2,10	8,5±1,96	9,36±2,01	0,086
Trombosit (10^3/µl)	496±193	438±240	493±174	**0,025**
ESR	17±16,9	33,3±28,3	15,4±13,7	0,099
CRP (mg/l)	7,4±6,3	59,2±70,5	6,7±5,2	**<0,001**
Ferritin (ng/ml)	672±674	1371±1281	662±648	**<0,001**
LDH (U/l)	326±153	461±299	344±175	**0,017**
T. bilirubin (mg/dl)	2,1±1,3	2,5±1,59	2,6±1,7	0,074
İ. bilirubin (mg/dl)	1,8±1,18	2,08±1,3	2,1±1,47	0,229
APTT (sn)	26,6±4,54	26,9±4	25,8±4,27	0,459
INR	1,1±0,15	1,16±0,24	1,18±0,31	0,059
Fibrinojen (mg/dl)	304±110	414±179	338±112	**0,022**
D-dimer (mg/l)	1,03±1,1	6,11±11,3	1,49±1,85	**<0,001**

Ort±SS

Sistemik inflamatuarı yansıtan bir indeks olan NLR'nin (nötrofil lenfosit oranı) çalışmamızdaki ortalama değeri enfeksiyon sırasında 5,5±4,79 olup normalden yüksek saptandı. NLR'den farklı olarak yüksek d-NLR(mutlak nötrofil sayısı/(beyaz küre sayısı- mutlak nötrofil sayısı)) seviyelerinin de COVID-19 prognozunu öngörmede anlamlı prediktif değere sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.[33] Enfeksiyon sırasında bakılan düzeltilmiş NLR 2,16±1,71 olarak saptandı. PLR (trombosit lenfosit oranı) ortalamaları ise 366,7±389,36 idi.

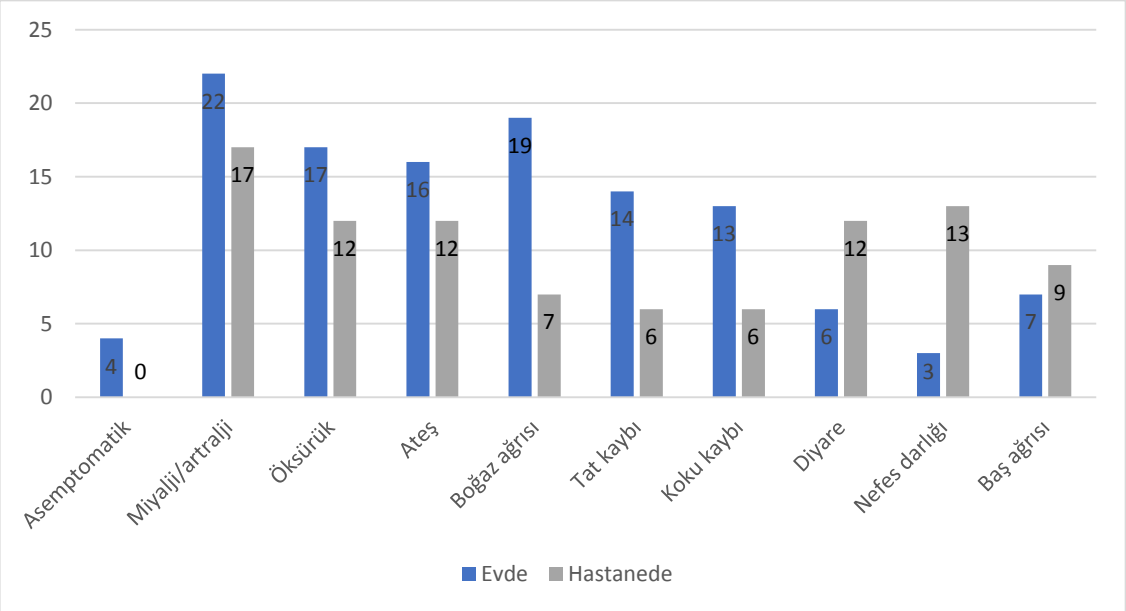
Tablo 12. Hastaların COVİD-19 döneminde izlem durumuna göre karşılaştırılması

		COVİD-19 (+) hasta grubu				
		Evde takipli		Hastanede takipli		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	**Kadın**	16	55,2	12	60	0,967
	Erkek	13	44,8	8	40	
VKİ	**<25**	22	75,9	13	65	0,613
	≥25	7	24,1	7	35	
Primer hastalık	**Orak hücre hastalığı**	10	34,5	14	70	0,102
	Talasemi	10	34,5	5	25	
	ITP	4	13,8	1	5	
	OİHA	2	6,9	0	0	
	Diğer	3	19,3	0	0	
Ek komorbidite durumu	**Yok**	10	34,5	6	30	0,985
	Var	19	65,5	14	70	
Semptom durumu	**Yok**	4	13,8	0	0	0,135
	Var	25	86,2	20	100	

Tablo 12'nin devamı

Semptom sıklığı	**Ateş**	16	64	12	60	>0,999
	Boğaz ağrısı	19	76	7	35	**0,014**
	Miyalji/artralji	22	88	17	85	>0,999
	Öksürük	17	68	12	60	0,807
	Nefes darlığı	3	12,5	13	65	**0,001**
	Baş ağrısı	7	28	9	45	0,384
	Diyare	6	24	12	60	**0,032**
	Tat kaybı	14	56	6	30	0,149
	Koku kaybı	13	52	6	30	0,238

COVİD-19 enfeksiyonu geçiren hastaları, o dönemdeki takiplerine göre evde veya hastanede izlem olarak grupladığımızda elde ettiğimiz veriler Tablo 12'de gösterilmiştir. İzlem grupları ile yaş, cinsiyet ve VKİ değeri arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Gruplar arasında ek komorbiditesi olanlardan evde takip edilenler sayıca fazla olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,985). Hastaneye yatan tüm hastalarda semptom gelişmiş olup evde takipli dört hasta asemptomatik seyretti (Şekil 7). Her iki grupta en sık görülen semptom olan miyalji/artralji, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0,999). Boğaz ağrısı olanların evde izlem oranı hastanede izlem oranından daha yüksektir (p=0,014). Nefes darlığı olanların hastanede izlem oranı evde izlem oranından daha yüksek olup istatiksel olarak da anlamlıdır (p=0,001). Diyaresi olanların hastanede izlem oranı evde izlem oranından daha yüksektir ve bu durum istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,032).



Şekil 7. İzlem durumuna göre semptom sıklığı

Laboratuvar değerlerinin izlem durumuna göre karşılaştırılması ile elde edilen veriler Tablo 13'de gösterildi. COVİD-19 döneminde evde takip edilen hastaların hemoglobin seviyeleri hastanede takip edilenlere göre daha yüksek olup istatiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,002). Her iki grupta da altta yatan hastalıklarından dolayı belirgin anemi mevcuttu. LDH düzeyi arasında da istatiksel olarak fark saptanmış olup hastanede takip edilenlerde değerler daha yüksektir (p=0,003). Beklenildiği gibi NLR, dNLR değeri hastanede takip edilen hastalarda evde takip edilenlere göre daha yüksek saptandı ancak istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. PLR ortalama değeri ise evde izlenen hastalarda hastanede izlenenlere göre daha yüksek saptandı ancak istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,765).

Tablo 13. İzlem durumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Evde izlem	Hastanede izlem	p
Lökosit ($10^{3/}$µl)	11,9±9,3	12,1±6,09	0,459
Nötrofil ($10^{3/}$µl)	6,75±5,6	7,6±3,9	0,168
Lenfosit ($10^{3/}$µl)	3,13±3,53	2,15±2,44	0,539
Hemoglobin (g/dl)	9,4±2,33	7,7±1,17	**0,002**
Trombosit ($10^{3/}$µl)	485±258	400±224	0,386
NLR	5,43±5,87	5,69±3,87	0,290
Düzeltilmiş NLR	1,81±1,52	2,44±1,83	0,124
PLR	452±519,1	298±235,3	0,765
CRP (mg/l)	30±33,1	81,2±83,1	0,131
Ferritin (ng/ml)	1536±1555	1239±1035	0,741
LDH (U/l)	315±141	577±342	**0,003**
T. bilirubin (mg/dl)	2,47±1,75	2,63±1,49	0,519
İ. bilirubin (mg/dl)	2,09±1,54	2,07±1,12	0,912
APTT (sn)	25,7±4,47	27,5±3,82	0,131
INR	1,17±0,35	1,15±0,16	0,207
Fibrinojen (mg/dl)	452±171,3	418±161,8	0,588
D-dimer (mg/l)	3,6±1,6	7,34±13,8	0,781

Antikor düzeyi için kullanılan kitin ölçüm aralığı 0.40-250 U/mL'dir. Değeri ≥ 0,8 U/ml olup pozitif olarak sonuçlananlar antikor yanıtı var olarak kabul edilmektedir. COVİD-19 öykü ve aşılanma durumuna göre tüm hastalar dört gruba ayrılıp antikor düzeylerinin ortalama, standart sapma, ortanca, min-max. değerleri Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. Enfeksiyon ve aşı durumuna göre hastaların antikor düzeyi

	Sayı		Antikor düzeyi
Enfeksiyon (+) Aşı (+)	32	Mean	247,475
		Median	250,000
		S.S.	14,2836
		Minimum	169,2
		Maximum	250,0
Enfeksiyon (-) Aşı (+)	67	Mean	200,866
		Median	250,000
		S.S.	92,0258
		Minimum	0,4
		Maximum	250,0
Enfeksiyon (+) Aşı (-)	12	Mean	158,942
		Median	249,200
		S.S.	114,4033
		Minimum	0,6
		Maximum	250,0
Enfeksiyon (-) Aşı (-)	19	Mean	98,868
		Median	37,900
		S.S.	119,4960
		Minimum	0,4
		Maximum	250,0

Anti-SARS-Cov-2 Spike antikor düzeyi ile dört grup arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0,001). Bu anlamlı ilişkinin hangi parametreler arasında olduğunun tespiti için yapılan Dunn testine göre; enfeksiyon geçirmeyen ancak aşı olanların antikor düzeyi, enfeksiyon geçirmeyen ve aşı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,001). Hem enfeksiyon geçiren hem de aşı olanların antikor düzeyi, enfeksiyon geçirmeyen ve aşı olmayanlara göre daha yüksekti (p<0,001). Hem enfeksiyon geçiren hem de aşı olanların antikor düzeyi, enfeksiyon geçiren ancak aşı olmayanlara göre daha yüksek olup istatiksel olarak da anlamlıdır (p=0,030).

On hastamızda ise aşı veya COVİD-19 öyküsü olmamasına rağmen antikor pozitifliği mevcuttu. Bu grubun hastalığı asemptomatik geçirdiği düşünülmektedir.

Enfeksiyon geçirme durumu göz ardı edilerek antikor düzeyi ile aşı türü, aşı sayısı, son yapılan aşı türü ve son yapılan aşıyla numune alma arasındaki geçen süre incelenerek elde edilen sonuçlar Tablo 15'de verilmiştir. Sinovac ve BioNTech aşısının her ikisini de yaptıran grubun antikor düzeyi bu aşıları tek tek yaptıran gruplara göre daha yüksektir ancak istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Diğer aşı türleri ve antikor düzeyi arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,298). Antikor düzeyi ile aşı sayısı arasında anlamlı, pozitif yönde, düşük düzeyde korelasyon vardır (p<001). İki veya daha fazla aşı yaptıran tüm hastaların antikor yanıtı gelişmiştir. COVİD-19 öyküsü

olmayıp antikor yanıtı oluşmayan beş hasta bir doz aşılanmış olup hastaların üçünde SinoVac, ikisinde BioNTech yapıldığı saptandı.

Son yapılan aşı türü ile antikor düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,215). Ancak son aşı olarak BioNTech yapılan hasta grubu diğer gruplara göre antikor düzeyi daha yüksek saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Aşı ile ortalama antikor düzeyinin karşılaştırılması

		Sayı	Antikor Düzeyi
Aşı Türü	**SinoVac**	28	190,3±99,8
	BioNTech	43	218,6±77,9
	SinoVac+BioNTech	24	244,1±24,63
	BioNTech+Turkovac	1	250
	SinoVac+BioNTech+Turkovac	3	178,2±124,3
Son Yapılan Aşı Türü	**SinoVac**	29	192,4±98,6
	BioNTech	66	227,4±65,4
	Turkovac	4	196,1±107,7
Son Aşı İle Numune Alma Arasındaki Süre	**0-6 ay**	29	169,6±112,9
	6-12 ay	42	225,1±61,8
	>12 ay	28	250

Son aşıdan numune almaya kadar geçen süre altı aylık gruplara ayrıldığında gruplar arasında, antikor düzeyine göre istatiksel olarak anlamlı ilişki vardır. Bu anlamlı ilişkinin hangi parametreler arasında olduğunun tespiti için yapılan Dunn Testine göre; son aşı üzerinden geçen sürenin 6-12 ay olanların antikor düzeyi, 0-6 ay olanlara göre daha yüksek bulundu ve istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,033). Son aşı üzerinden geçen süre 12 ay üzerinde olanların antikor düzeyi, 0-6 ay olanlara göre daha yüksektir ve istatiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,001).

Aynı zamanda antikor düzeyi ile IgG, IgA, IgM arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,419, p=0,065, p=0,841).

Hastaları Hematoloji kliniğinde takipli olduğu primer hastalıklarına göre sınıflandırıp grupların COVİD-19 izlem, solunum desteği, komplikasyon gelişme durumu açısından etkilerini incelediğimizde elde ettiğimiz veriler Tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16. Primer hastalıklara göre COVİD-19 seyrinin karşılaştırılması

		Primer hastalık					p
		Talasemi	OHH	ITP	OİHA	Diğer	
İzlem	**Evde**	10	10	4	2	3	0,112
	Hastanede	5	14	1	0	0	
Solunum desteği	**Yok**	13	15	5	2	3	0,604
	Nazal kanül	1	7	0	0	0	
	Rezervuarlı maske	0	1	0	0	0	
	HFNO	1	0	0	0	0	
	CPAB	0	1	0	0	0	
Komplikasyon	**Evet**	2	6	1	0	0	0,882
	Hayır	13	18	4	2	3	

OHH grubunun diğer tüm gruplara göre hastanede izlem oranı daha yüksek bulunmuş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Primer Hastalık ile evde veya hastanede izlem arasında anlamlı ilişki yoktur (p=0,112). ITP, OİHA ve diğer gruptaki hastaların solunum desteği ihtiyacı olmamış olup en çok OHH grubunda solunum desteği yapıldı. Primer hastalık ve solunum desteği arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,604). Enfeksiyon sonrası komplikasyon en fazla OHH grubunda (n=6) komplikasyon gelişmiş olup diğer gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,882).

Tablo 17. COVİD-19 öyküsü olan hastaların primer hastalığı ile antikor düzeyi arasındaki ilişki

Primer Hastalık	Sayı		Antikor düzeyi
Talasemi	15	Mean	230,327
		Median	250,000
		S. S.	57,7232
		Minimum	35,7
		Maximum	250,0
OHH	21	Mean	208,171
		Median	250,000
		S. S.	89,6666
		Minimum	0,6
		Maximum	250,0
ITP	3	Mean	250,000
		Median	250,000
		S. S.	
		Minimum	250,0
		Maximum	250,0
OİHA	2	Mean	250,000
		Median	250,000
		S. S.	
		Minimum	250,0
		Maximum	250,0
Diğer	3	Mean	250,000
		Median	250,000
		S. S.	
		Minimum	250,0
		Maximum	250,0

COVİD-19 öyküsü olan hastaların antikor düzeyi ile primer hastalığı arasındaki ilişki Tablo 17'de gösterildi. Primer hastalıklara göre antikor düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p=0,622). Talasemi, ITP, OİHA ve diğer gruptaki hastaların hepsinde enfeksiyon sonrası yüksek antikor düzeyi saptandı. Sadece bir OHH da enfeksiyon sonra yeterli antikor düzeyi gelişmedi.

5. TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren, hangi koşulların COVID-19 enfeksiyon sıklığını ve enfeksiyonu daha şiddetli geçirme riskini arttırdığı merak edilmektedir. Splenektomili bireylerde eşlik eden komorbiditeler ile dalağın fonksiyon yeteneğini kaybetmesi, enfeksiyonlara karşı IgG ve IgM cevabının bozulması, alternatif kompleman yolundaki defektler ve makrofajların opsonizasyon, fagositoz yeteneklerindeki bozukluklar COVID-19'a karşı risk ve yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olduklarında, bu hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve bazı komplikasyonlar da gelişebilir.

Splenektomi, başta travma ve hematolojik hastalıklar olmak üzere birçok farklı endikasyonda tercih edilen cerrahi tedavidir. Travma nedeniyle meydana gelen dalak yaralanmalarında konservatif yaklaşımların artmasından dolayı diğer nedenler ön plana çıkmaktadır. Girgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematolojik nedenle splenektomi yapılan 115 hastanın %56'sında nedenin ITP olduğu saptanmıştır.[99] Çalışmamızdaki 79 hasta (%60,8) tedavi amaçlı splenektomi yapılan gruptadır. Splenektomi yapılan hastaların büyük çoğunluğu talasemi (n:37) grubu olup bunu ITP (n:13) ve OHH (n:11) takip etmektedir. Bu farklılığın sebebi olarak hemoglobinopatilerin bölgemizde sıklığının artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Asplenik hasta grubuna üç temel aşı olan pnömokok, H. influenzae tip B ve meningokok aşıları mutlaka yapılması gerekmektedir.[4] Uluğ ve ark. yaptığı bir çalışma kapsamında değerlendirilen olguların %62,7'sine operasyon öncesi, %23,5'ine operasyon sonrası aşı uygulanmışken, %13,7'sine hiç aşı uygulanmadığı saptanmıştır.[100] Bizim çalışmamızda ise benzer oranlarda hastaların %15,4'ü operasyon öncesinde veya sonrasında hiç aşı olmamış, %6,2'si operasyon öncesinde aşı olmuş ancak rapel dozlarını yaptırmamış, %78,4'ü ise kılavuzlarda önerilen şekilde tüm aşılarını yaptırmıştır.

Çalışma kapsamındaki 130 hastanın %37,7'si (n=49) COVİD-19 geçirmiştir. Danimarka'da Bojensen AB. ve ark.'nın COVID-19 testi pozitif olan 165.623 kişi ile 493.300 kontrol grubunu eşleştirdiği bir çalışmada pozitif grupta 130 splenektomi,

kontrol grubunda 422 splenektomi hastası incelenmiş olup splenektominin artmış COVID-19 enfeksiyon riski ile ilişkili olmadığı görülmüştür.[101]

Talasemili hastalarda, sık hastane ziyaretleri ve yatışlar dahil olmak üzere çeşitli faktörler COVID-19 riskinin artmasına ve bunun sonucunda ortaya çıkan komplikasyonlara zemin hazırlayabilir. Ancak İtalya'daki ilk pandemi dalgasından elde edilen veriler, talasemilerde enfekte hasta sayısının beklenenden daha düşük olduğu görülmüştür ve bunun genel popülasyona kıyasla izolasyon prosedürlerine daha güçlü uyulmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür.[102] Bunun aksine Ghoti ve ark.[97] yaptığı çalışmada β-talasemi hastalarında SARS-CoV-2 enfeksiyonu görülme sıklığı genel popülasyona göre daha yüksekti (61.9% vs. 7.1%, $p < 0.001$) Yapılan bazı sistematik çalışmalarda erkeklerde COVID- 19'un daha sık olduğuna dair veriler mevcuttur.[103] Bizim çalışmamızda ise kadınlarda daha fazla görülmesine rağmen istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda eşlik eden hastalıklara göre COVID-19 sıklığı incelendiğinde; kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ile COVID-19 sıklığı arasında ilişki olmadığı, venöz tromboemboli öyküsü ile COVID-19 sıklığı arasında ilişki olduğu saptandı ($p=0,030$). Bu konuyla ilgili literatürde genel popülasyonda yapılmış çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur. Diyabetin COVID-19 sıklığı ile ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar mevcut olmakla[103] birlikte, bizim çalışmaya benzer şekilde COVID-19 geçirenlerde diyabet prevalansının genel popülasyondaki ile neredeyse benzer olduğunu bildiren çalışmalar çoğunluktadır.[104] Yine bizim çalışmamızla benzer şekilde; kardiyovasküler hastalık, kronik karaciğer hastalığı ile COVID-19 sıklığı arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[103] Hipertansiyon ve COVID-19 sıklığı arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar mevcut olduğu gibi,[103] COVID-19 geçiren hastalarda hipertansiyon prevalansının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.[105] Çalışmamızın aksine KBH varlığının COVID-19 sıklığı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[103] Tüm yayınlardan farklı olarak tromboemboli öyküsünün çalışmamızda sık görülmesinin sebebi splenektomi komplikasyonu olarak tromboza yatkınlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Birçok yayında gösterildiği gibi Petrilli ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre de COVID-19 vakalarında vücut kitle indeksi arttıkça hastalığa yakalanma oranlarının ve

hastalığın şiddetinin arttığı, daha fazla yoğun bakım tedavisine ve mekanik ventilasyona bağlanma ihtiyacının olduğu belirtilmektedir.[106] Çalışmamızda COVİD-19 riski açısından VKİ açısından fark bulunmadı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların genel popülasyona göre düşük VKI dikkat çekmekteydi. Obezite ve COVID-19 tanısı alarak hastaneye yatış durumunun değerlendirildiği araştırmada, morbid obezlerde COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış riskinin 6.2 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir.[106] Obezitede interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ve CRP düzeyinin artması obezitenin düşük düzeyli kronik inflamatuar bir durum olduğunu göstermektedir. Oluşan düşük düzeydeki kronik inflamasyon lökositlerin ve makrofajların işlevini olumsuz etkileyerek immun yanıtı değiştirmekte ve vücudun enfeksiyonlara karşı direncini azaltmaktadır. Çalışmamızda evde ya da hastanede takip edilenler arasında VKİ açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Yaptığımız çalışmada COVİD-19 geçiren tüm olguların 20'si (%40,8) hastanede takip edilmiş olup sadece bir hastada non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı nedeniyle yoğun bakım takibi gerekmiştir. Pandemi boyunca hastaneye yatış oranları sürekli değişkenlik göstermiştir. Bu oranlar arasındaki farklılıklar hastaların demografik özelliklerindeki çeşitlilikten, hastalığa sebep olan varyant suşlardan ve aşılamadan dolayı olması muhtemeldir. Ghoti ve ark. yaptığı bir çalışmada, 105 talasemi hastasının çoğunluğunun (%61,9) SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır. Splenektomize (%69,4 asemptomatik, %27,8 hafif ve %2,8 orta hastalık) ve splenektomi uygulanmamış talasemili hastalar (%72,4 asemptomatik, %24,1 hafif ve %3,4 orta hastalık) arasında COVID-19 hastalık şiddeti açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Asplenik bireylerde kapsüllü bakterilerle sepsis riski daha yüksek olsa da, çalışmalar splenektominin COVID-19 şiddetini artırdığına dair kanıt göstermemiştir.[97] Yine aynı çalışmada asemptomatik COVID-19 kategorisinde erkek cinsiyet ağırlıklı yer alırken, kadın hastalar ağırlıklı olarak hafif COVID-19 kategorisinde bulunmaktaydı. Bizim çalışmamızda da hastanede takip edilenlerde kadın cinsiyet sayı olarak daha fazla olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,967).

Güney İtalya'da Bianchi ve ark. 1219 splenektomize hastadan oluşan geniş bir kohortta genel popülasyonla karşılaştırıldığında benzer enfeksiyon oranları gözlemlenmesine rağmen, COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışlarda (%2,9 vs. %0,5)

ve ölümlerde (%2,6 vs. %0,4) genel popülasyona kıyasla önemli bir artış saptanmıştır. Splenektominin nedeni dikkate alındığında bu sonuçlarda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.[96] Benzer şekilde Bojesen AB. ve ark. yaptığı çalışmada splenektomi yapılan hastalarda hastaneye yatış ve ölüm riski, dalak işlevi korunmuş hastalara göre %40 daha yüksek saptanmıştır.[101] Splenektomize hastaların, splenektomi uygulanmayan hastalara kıyasla daha yüksek komorbidite seviyelerine bağlı olabilecek daha şiddetli bir COVID-19 enfeksiyonu seyrine sahip olabileceğini gösterdiği için çalışmanın önemli klinik çıkarımları vardır. Bu nedenle, normal dalak fonksiyonu olmayan hastaların COVID-19 aşılarına muhtemelen öncelik verilmesi gerektiği belirtilmektedir.[101]

Wu Z. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Çin'de enfekte kişilerin %14'ünün hastanede takip edilmeyi ve oksijen desteği almayı gerektiren ciddi bir hastalığa sahip olduğu ve %5'inin ise solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği ile kritik bir şekilde takip edildiği gösterilmiştir. COVID-19 vaka ölüm oranlarına ilişkin son tahminler yaklaşık %2'dir ve 80 yaş ve üstü hastalarda oran %15'e yükselmektedir.[2] Bizim çalışmamızda sadece bir hastada non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı nedeniyle yoğun bakım takibi gerekmiştir. Hastalarımızın sadece ikisinde takip verilerine göre COVİD-19 dışı nedeniyle exitus gelişti.

Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC), COVID-19 teşhisi konulan kişilerde görülen en sık semptomun hastaların %50'sinde görülen öksürük olduğunu bildirmiştir.[18] Çin'de yapılan 43 çalışma, 3600 hastayı içeren başka bir sistemik derleme ve meta-analiz çalışmasında COVID-19'da en çok karşılaşılan 16 semptomun prevalansı değerlendirilmiştir. Ateş ortalama %83,3 (%78,4-%87,7) ile en sık görülen semptom olarak öne çıkmıştır. Eşlik eden semptomlar; öksürük (%60,3 [%54,2-%66,3]) ve yorgunluk (%38,0 [%29,8-%46,5]) idi. Bunları dispne, balgam artışı ve miyalji takip etmiştir ve her birinin tahmini prevalansı sırasıyla %30'un altındaydı.[107] Bizim çalışmamızda ise semptomatik 45 olguda(%91,8) semptom sıklığı sırasına göre miyalji/artralji %86,7, öksürük %64,4, ateş %62,2, boğaz ağrısı %57,8, tat kaybı %44,4, koku kaybı %42,2, diyare %40, nefes darlığı %36,4, baş ağrısı ise %35,6 oranında saptandı. Benzer semptomlar görülmesine rağmen görülme sıklığının farklı olması sürveyans stratejilerinden, hastaların demografik özelliklerindeki çeşitlilikten, hastalığa sebep olan varyant suşlardan ve aşılamadan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ülkemizde Göçmen H. ve ark. yaptıkları bir çalışmada ateş, öksürük ve halsizlik şikâyeti ile başvuranlarda mortalitenin anlamlı derecede düşük olduğu (p<0,001), nefes darlığı ile başvuranlarda ise mortalitenin anlamlı derecede (p<0,001) yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise boğaz ağrısı olanların evde izlem oranı hastanede izlem oranından daha yüksektir (p=0,014). Nefes darlığı ve diyaresi olanların hastanede izlem oranı evde izlem oranından daha yüksek bulunmuştur.

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde, uygun tedavinin seçilmesinde laboratuvar testleri önemlidir. Yapılan çalışmalarda en yaygın laboratuvar bulguları; lenfopeni, yüksek LDH ve aminotransaminaz seviyeleri, ferritin, C-reaktif protein gibi akut faz reaktan düzeylerinde artış ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yer alır.[30] Çalışmamızda ise COVİD-19 enfeksiyonu geçiren hastaların enfeksiyon öncesinde, enfeksiyon sırasında ve son takipte bakılan laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Enfeksiyon döneminde CRP, ferritin, LDH, d-dimer, fibrinojen yüksekliği, lenfosit ve trombosit düşüklüğü istatiksel olarak anlamlı bulundu ve yapılan çalışmaları destekler nitelikteydi.

Bir meta-analizde, yüksek lökosit ve nötrofil değeri ile düşük lenfosit değerlerinin COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[108] Bizim çalışmamızda hastanede izlenen hastalarda evde takip edilenlere göre lökosit, nötrofil değerleri daha yüksek, lenfosit, hemoglobin, trombosit değerleri ise daha düşük bulunmuştur. Hastanede takip edilenlerde hemoglobin düşüklüğü istatiksel olarak anlamlı bulundu(p=0,002) ancak diğer parametreler istatiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0,05). Aynı zamanda çalışmamızda hemoliz göstergelerinden olan LDH düzeyi hastanede takip edilenlerde anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Citu C. ve ark. yaptığı çalışmada NLR düzeyinin COVID-19 hastalarının ilk başvuru anında ve hastaneye yatışta yüksek saptanması kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiş, hastalık ciddiyeti öngörmede standart kan parametrelerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir.[33] Çalışmamızda NLR düzeyi hastanede takip edilen COVID-19 hastalarında evde takip edilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek saptandı. Çalışmamızla uyumlu olarak hastaneye başvurudaki yüksek d-NLR'nin, ciddi COVID-19 hastalarının erken teşhisi için önemli bir belirteç olarak kabul edilebileceğini gösteren literatür verileri de mevcuttur.[34] d-NLR hesaplaması tüm farklı lökosit türlerini hesaba kattığından, bu oran hem konağın bağışıklık durumunu hem de

konak içindeki sistemik inflamasyonun derecesini yansıtabilir ve bu da muhtemelen COVID-19 hastalarında olumsuz hastalık sonuçlarıyla güçlü ilişkisini açıklar. Yakın zamanda yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarında kötü prognozu tahmin etmede PLR'nin diğer incelenen biyobelirteçlerden daha düşük performansa sahip olduğu ve klinik ortamda kullanımının sınırlı olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda PLR değerleri hastanede izlenen COVID-19 hastalarında evde izlenenlere göre daha düşük olsada, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.[34]

Wu ve ark, yüksek ferritin düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.[109] Bizim çalışmamızda evde izlenen hastalarda ferritin düzeyi hastanede takipli olanlara göre daha yüksek saptandı ancak istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızdaki hastaların büyük grubunu hemoglobinopatiler oluşturmakta ve düzenli eritrosit transfüzyonu nedeniyle ferritin değerleri yüksek seyretmektedir.

Tovo ve ark. 187 homozigot beta-talasemi hastasında IgG, IgA ve IgM düzeylerini incelemiş ve bunları aynı yaştaki sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmıştır.[110] Çoklu transfüzyon uygulanan splenektomi yapılan hastalarda IgG ve IgA'da anlamlı bir artış görüldü. Splenektomi yapılan hastalar, splenektomi yapılmayanlarla karşılaştırıldığında ise IgG ve IgA'da önemli bir artış ve IgM'de önemli bir azalma gösterdi. Talasemi hastalarında tekrarlanan kan transfüzyonunun çeşitli antijenlere sürekli maruz kalma ile sonuçlanacağını ve serum immünoglobülin düzeylerinde artışa yol açacağını öne sürdüler. Çetiner S. ve ark. ise serum immunglobulin düzeylerini OHH grubunda normal veya artmış olarak bulmuştur.[111] Bizim çalışmamızda IgG düzeyi normal popülasyona göre daha yüksek değerlerde olup enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen grupta anlamlı fark saptanmadı. IgA düzeyi normalin üst sınırında, IgM ise çalışma grubumuzda normal sınırlarda seyretti.

COVID-19 olgularında hipoksi ve aşırı inflamasyon nedeniyle koagülopatiye bağlı trombotik olaylar gelişir. Malas MB. ve ark.'nın 8.271 COVID-19 olgusunu içeren bir sistematik derleme ve meta-analizinde, genel venöz tromboemboli insidansı %21, YBÜ olguları arasında %31 olarak belirtilmiştir.[50] İtalya Milan'da doğrulanmış COVID-19 tanısı ile yatan 388 hastada tromboembolik olaylar incelenmiştir. Tüm hastaların %7,7'sinde, yoğun bakım ünitesi hastalarının %27,6'sında ve yoğun bakım dışında yatmakta olan hastalarının da %6,4'ünde tromboembolik bir olay gelişmiştir.[112] Bu oranlar COVID-19'un akut dönemindeki trombotik yükün ciddiyetini

göstermektedir. Bizim çalışmamızda toplamda 10 hastada (%20,4) komplikasyon gelişmiş olup en sık görülenler tromboemboli ve disritmidir. Tromboemboli tüm hastaların %6,1'inde saptanmış olup sonuçlar literatür ile benzerdir.

Hipoksi, elektrolit bozuklukları ve pandemide kullanılan bazı ilaçların akut aritmilere neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Wang D. ve ark. yaptığı çalışmada Wuhan şehrinde hastaneye yatırılan COVID-19 tanılı 138 hastanın %17'sinde aritmi bildirilirken yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların ise %44'ünde aritmi saptanmıştır.[113] Kunutsor SK. ve ark. yaptığı 5.815 COVID-19 hastasını içeren 17 retrospektif kohort çalışmasının meta-analizinde, kardiyak aritmi için insidansın %9,3 olduğunu gösterilmiştir.[114] Bizim çalışmamızda ise 49 hastanın %6,1'inde aritmi bildirilmiş olup yapılan çalışmaları destekler nitelikteydi.

Alkindi S. ve ark yaptıkları çalışmada 50 aktif COVİD-19 geçiren ve 50 COVİD-19 testi negatif olan 100 vazo-okluziv krizle başvuran OHH incelemiş. COVİD-19'un vazo-okluziv krizle başvuran orak hücre hastalarında morbidite veya mortaliteyi önemli ölçüde etkilemediği görülmüştür. Literatürdeki diğer çalışmalarla tutarlı olarak, COVID-19 hastalarında ciddi hastalık seyri veya daha yüksek ölüm oranı açısından artmış bir risk bulunmamıştır.[115] Bizim çalışmamızda ise 49 COVİD-19 geçiren hastanın 24'ü OHH olup bunların altısında yatışı sırasında komplikasyon gelişmiştir. Diğer hasta gruplarına göre komplikasyon gelişme riski yüksektir.

Bireyleri hastaneye yatıştan ve COVID-19 ilişkili ölüme karşı korumada oldukça etkili olduğu bilinen aşının en az bir doz yaptırma oranı güncel verilere göre ülkemizde %93,38'dir. Bizim çalışmamızda bu oran %76,2 olarak saptandı ve genel popülasyona göre düşük seviyelerde bulunmuştur. Literatürde cinsiyet ile aşı yaptırma arasında çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup Gagneux-Brunon ve ark. yaptığı çalışmada erkek katılımcılar %86,1 oranında aşı olmayı kabul ederken, kadın katılımcılarda %73,7 oranında aşı kabulü görülmüştür.[116] Bianchi ve ark. yaptıkları çalışmada splenektomize bireylerde aşı olmanın ana belirleyicilerini araştırdı ve yaşlıların, kadınların, splenektomiden bu yana daha uzun süre geçmesinin ve önceden COVID-19 geçirmenin daha yüksek bir aşı yaptırma oranıyla ilişkili olduğunu gösterdi.[96] Bizim çalışmamızda kadınların %25'i (n=19), erkeklerin %21'i (n=12) hiç aşı yaptırmamıştır.

Al-Ali D. ve ark 98 çalışmayı derlediği raporda, COVID-19 aşılamasından sonra aşı ilişkili 287 trombositopeni vakası bildirmişlerdir.[117] Bizim çalışmamızda ise aşının

yan etkilerini incelediğimizde trombositopeni üç hastada gelişmiştir. Bir OHH hastamızda SinoVac aşı sonrasında aşı ilişkili trombositopeni gelişti. ITP ile takipli hastamızda hem COVİD-19 enfeksiyon hemde aşı sonrası trombositopeni gelişmiş olup takiplerinde tablo spontan düzelmiştir. Remisyonda takipli başka bir ITP hastamız COVİD-19 öyküsü olmayıp BioNTech aşı sonrası trombositopeni gelişmiş olup medikal tedavi ile tablo düzelmiştir.

Amerika'da 14-23 Aralık 2020 tarihleri arasında, 1.893.360 kişide ilk doz BioNTech COVID-19 aşısının uygulanmasından sonra 83 non-anafilaktik alerjik reaksiyon ve 21 anafilaksi vakası (1 milyon doz başına 11,1 vaka) bildirilmiş; bunların %71'i aşılamadan sonraki 15 dakika içinde meydana gelmiştir. Çalışmamızda aşı sonrası ciddi alerji veya anafilaksi gelişen hastamız yoktu.[118]

Anastasi E. ve ark. yaptıkları bir çalışmada talasemi hastalarında BioNTech aşısına verilen hümoral yanıtı değerlendirmiştir. COVİD-19 geçirmeyen 57 talasemi hastasına ve 58 sağlıklı bireye 21 gün arayla iki doz aşı uygulanmış. İkinci dozu aldıktan bir ay sonra bakılan antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İlginç bir şekilde, asplenik hastaların %73,3'ünde antikor titrelerinin 800 BAU/mL'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Oysa splenektomi yapılmamış hastaların yalnızca %26'sında antikor titresi 800 BAU/mL'nin üzerinde saptandı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,039$).[119] Splenektomi sonrası immün yanıttaki değişikliklerden biri de hafıza B hücrelerinin azalmasıdır. Asplenik talasemi hastalarında artan antikor üretiminin, bağışıklık sisteminin bilinmeyen biyolojik yolları tarafından desteklendiği düşünülmektedir. Asplenik bireylerde periferik lenfatik doku ve kemik iliği, dalağın eksik immünolojik fonksiyonlarını telafi edebilir. Bu çalışmanın sınırlılığı uzun süreli immün yanıtın araştırılmamasıdır. Bizim çalışmamızda ise 130 splenektomili hastanın 99'u aşı yaptırmış olup sadece 5 hastada antikor yanıtı gelişmedi. Beş hastanın hiçbiri COVİD-19 enfeksiyonu geçirmemiştir ve üç hasta tek doz SinoVac, iki hasta ise tek doz BioNTech aşısı yaptırmıştır. İki ve daha fazla aşı yaptıran hastaların hepsinde antikor yanıtı gelişti.

Benzer şekilde Carsetti R. ve ark yaptığı prospektif çok merkezli çalışmada, COVİD-19 öyküsü olmayan 154 transfüzyon bağımlı talasemi hastasında BioNTech aşısının immünojenisitesini değerlendirmiştir. Çalışmada 2. ve 3. doz aşı öncesi ve sonrası serum örneklerinden antikor yanıtlarına bakılmış ve sağlıklı gruplarla

karşılaştırılmıştır. Talasemi hastalarında SARS-CoV-2 aşılamasına karşı bağışıklık yanıtı, sağlıklı gruptakilerle benzer saptanmıştır. Üçüncü doz aşı uygulaması hastaların antikor yanıtında artış sağlamış($p<0,001$) ve her iki grupta da %100 seropozitiflik oranına ulaşmıştır. En önemlisi, üçüncü dozdan 12 hafta sonra bakılan antikor titreleri hem talasemi hem de sağlıklı grupta ikinci dozdan 12 hafta sonra bakılan değerlere göre yüksekti, bu da üçüncü doz aşının daha uzun süreli bir antikor yanıtı oluşturabileceğini düşündürmüştür. Splenektomili bireyler (%53,9) ve splenektomi olmayan bireyler arasında tüm bakılan zamanlarda antikor yanıtı arasında anlamlı fark saptanmamıştır.[120] Aynı çalışmada daha önce enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen talasemi hastaları kıyaslanmış ve ikinci dozdan iki hafta sonra ve ikinci dozdan 12 hafta sonra bakılan yanıtlar enfeksiyon geçiren grupta önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır. Üçüncü dozdan sonra sırasıyla 4 ve 12. haftalara karşılık gelen antikor yanıtlarında fark bulunmamıştır.[120]

Ghoti H. ve ark. yaptıkları çalışmada 105 talasemi hastasında enfeksiyon ve iki doz aşıdan üç ay sonra antikor yanıtlarını kantitatif olarak değerlendirmiştir. Splenektomili grubun (n=59), splenektomi olmayanlara (n=46) kıyasla enfeksiyon ve aşılamadan sonra daha yüksek anti-SARS-CoV-2 IgG antikor düzeyine ulaştığı saptanmıştır. Aşı türü (BioNTech veya Moderna) arasında antikor yanıtı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,358$).[97] Splenektomi olmayan talasemi hastalarında etkilenen dalağın kandaki antikorları filtreleyerek splenektomili hastalara kıyasla dolaşımda daha düşük antikor konsantrasyonlarına yol açtığı düşünülmektedir. Diğer bir potansiyel neden, talasemili asplenik hastalarda bağışıklık sistemini güçlendirebilecek ve muhtemelen dolaylı olarak SARS-CoV-2'ye hümoral bağışıklık tepkisini artırabilecek splenektomi sonrası sepsisi önlemek için diğer patojenlere yönelik aşıların uygulanmasıdır.

Hastalarda splenektomi yapılmasına neden olan primer hastalık ile antikor yanıtı arasındaki farkın değerlendirildiği bir çalışma literatürde bulunamadı. Bizim yaptığımız çalışmada antikor düzeyi ile primer hastalık arasında fark saptanmadı. Yapılan çalışmalarda genellikle aşı sonrası üçüncü ayda antikor düzeyi bakılmış olup bizim çalışmamızda bir yıldan uzun süre geçenlerde de antikor yanıtının hala devam ettiği gösterildi.

Literatürde splenektomili hastalarda COVİD-19 klinik seyrinin değerlendirilmesi açısından yapılan az sayıda çalışma olmakla birlikte çalışmamızda bu hasta grubunda enfeksiyon riski, şiddeti, komplikasyon durumu, aşı oranı ve yanıtı açısından önemli veriler vurgulanmış oldu. Hasta grubumuz daha yüksek komorbidite seviyelerine bağlı olabilecek daha şiddetli bir COVID-19 enfeksiyon seyrine sahip olabileceğini gösterdiği için çalışmanın önemli klinik çıkarımları vardır. Özellikle COVİD-19 nedeniyle hastanede takipli splenektomili hastalar artmış risk nedeniyle tromboz proflaksi açısından değerlendirilmelidir. Aynı zamanda hasta grubumuzda COVİD-19 aşı oranı ülkemizdeki verilere göre daha düşük seviyede bulunmuştur. Bu nedenle aşı konusunda hasta grubumuz daha fazla bilgilendirilmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dâhil edilen 130 olguda COVID-19 tanı sıklığı %37,7 (n=49) olup enfeksiyon geçirenlerin 28'i kadın cinsiyet 21'i erkek cinsiyet idi.
2. COVID-19 teşhisi konulan kişilerde görülen semptomlar non-spesifik olup çalışmamızda en sık görülen myalji/artraljidir.
3. Hastaların COVİD-19 tanı döneminde hastaneye yatış sıklığı %40,8 (n=20) olarak tespit edildi. Nefes darlığı ve diyare semptomu olanların hastanede izlem oranı evde izlem oranından daha yüksek olup istatiksel olarak da anlamlıdır.
4. Tüm hastaların 81'inde (%62,3) en az bir ek komorbidite mevcut olup en sık eşlik eden kronik karaciğer hastalığı idi. Bu durum kronik transfüzyona bağlı demir birikimi ve hepatit enfeksiyon riski ile ilişkili olarak düşünüldü.
5. Splenektomili hastalarda COVİD-19 ilişkili komplikasyon gelişme riski artmış olup çalışmamızda enfeksiyon geçirenlerin %20,4'ünde saptanmıştır. Hasta popülasyonumuzda en sık görülen komplikasyonlar tromboemboli ve aritmidir.
6. COVİD-19 enfeksiyon döneminde bakılan lenfosit ve trombosit değeri, enfeksiyon öncesi değerlere göre daha düşük ve istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,050$). Akut faz reaktanlarından olan CRP ve ferritin ile koagülasyon parametrelerinden d-dimer ve fibrinojen düzeyi enfeksiyon döneminde, öncesi döneme göre anlamlı yüksek saptanmıştır.
7. Bireyleri hastaneye yatıştan ve COVID-19 ilişkili ölüme karşı korumada oldukça etkili olduğu bilinen aşının oranı bizim çalışmamızda %76,2 olarak saptandı.
8. Aşı türü olarak da en çok tercih edilen BioNTech olup hastaların %71,7'sine uygulanmıştır. Son aşı olarak BioNTech tercih eden hasta grubu diğer gruplara göre antikor düzeyi daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.
9. Enfeksiyon geçiren ve aşı olanların antikor düzeyi, enfeksiyon geçiren ancak aşı olmayanlara göre daha yüksek olup istatiksel olarak da anlamlıdır.

10. Antikor düzeyi ile aşı dozu arasında anlamlı, pozitif yönde, düşük düzeyde korelasyon vardır (p<001). 2 veya daha fazla aşı yaptıran tüm hastalarda antikor yanıtı gelişmiştir.
11. On hastamızda ise aşı veya COVİD-19 öyküsü olmamasına rağmen antikor pozitifliği mevcuttu. Bu grubun hastalığı asemptomatik geçirdiği düşünülmektedir.
12. Aşı ile antikor düzeyinin bakılması arasında 12 aydan fazla süre geçmiş olanların antikor düzeyi, 0-6 ay geçmiş olanlara göre daha yüksek olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. (p<0,001). Yapılan çalışmalarda genellikle aşı sonrası üçüncü ayda antikor düzeyi bakılmış olup bizim çalışmamızda bir yıldan uzun süre geçenlerde de antikor yanıtının hala devam ettiği gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. **World Health Organization.** WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard[EB/ OL]. (2022-01-14)[2021-02-16]. https://covid19.who.int/.‖ .

2. **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;** 323(13):1239-1242.

3. **Jafary F, Jafari S, Ganjalikhany MR.** In silico investigation of critical binding pattern in SARS-CoV-2 spike protein with angiotensin-converting enzyme 2, *Sci. Reports* **2020;** 11:6927.

4. **Lutwick LI.** Infections in asplenic patients. In: Mandell GL, Bennett JE Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchil Livingstone Elsevier, **2010:**3865-73.

5. Covid 19 Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı: Turkish Ministry of Health, 2020 [Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html.

6. **Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG.** COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* **2021;** 172:112752.

7. **Krammer F.** SARS-CoV-2 vaccines in development,‖ *Nature,* **2020;** 586.

8. **Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al.** A structural analysisof M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol.* **2011;** 174:11-22.

9. **Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T.** Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic, *Asian Pac. J. AllergyImmunol.* **2020;** 38(1):1-9.

10. **Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al.** Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol,* **2020;** 92(4):424- 32.

11. **Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al.** Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* **2020;** 8:681-686.

12. **Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP.** The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* **2020;** 20(6):363-74.

13. **Henry BM, Santos de Oliviera MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G.** Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* **2020;** 58(7):1021-8.

14. **Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwa- ter JJ, van der Meulen J, Koerten HK, et al.** Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication comp- lex. *J Virol,* **2006;** 80(12):5927-40.

15. Uptodate. Coronovirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virolog, clinical features, diagnosis, and prevention. Available from: https://www.uptodate.com/con- tents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology- virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention Accesse: 6 May 2020.

16. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Ankara;14.04.2020 Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/reh- berler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file Accessed 6 May 2020.

17. **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.** Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. **2020;** 382:1708-1720.

18. **Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al.** Coronavirus disease 2019 case surveillance United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* **2020;** 69(24):759.

19. **Sümer Ş, Ural O, Aktuğ-Demir N, Çifci Ş, Türkseven B, Kılınçer A, et al.** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İzlenen COVID-19 Olgularının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Klimik Journal/Klimik Dergisi.* **2020;** 33(2).

20. **Rodolico C.** Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis,‖ *Front. Neurol.* **2020;** 1:687.

21. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* **2020;** 69(13):382-386.

22. **Huang R, Zhu L, Xue L, et al.** Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. *PLoS Negl Trop Dis.* **2020;** 14(5):8280.

23. **Cai G.** Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. MedRxiv, (ön baskı) **2020**.

24. **Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al.** Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama.* **2020;** 323(18):1843-4.

25. **Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al.** Evaluations of the serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS- CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis,* **2020;** 17:1-7.

26. **WHO.** Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Available at: https://www.who.int/news-room/ commentaries/detail/ advice-on-the-use-of-point-of-care-immuno-diagnostic -tests-for- covid-19 Accessed Apr 8, 2020.

27. **Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J.** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis, *J. Am. Coll. Radiol.,* **2020;** 17(6):701-709.

28. **Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L.** Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology,* **2020;** 296(2):32-40.

29. **Bohn MK, Lippi G.** Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,* **2020;** 58(7):1037-1052.

30. **Hu Y, Liang W, Liu L, Li L.** Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*, An engl j med,* **2020;** 18:1708-1728.

31. **Lippi G, Plebani M.** The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,* **2020;** 58(7):1063-1069.

32. **Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA.** Neutrophil-to-lympho- cyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* **2021;** 42:60-9.

33. **Citu C, Gorun F, Motoc A, et al.** The predictive role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 mortality. *Diagnostics (Basel).* **2022;** 12(1):122.

34. **Prasetya IB, Cucunawangsih, Lorens JO, Sungono V, El-Khobar KE, Wijaya RS.** Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia. *Clin Epidemiol Glob Health.* **2021;** 11:100803.

35. **Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Fang C, Huang D, Huang LQ, Huang Q.** A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research,* **2020;** 7(1):1-23.

36. Covid-19 Rehberi Erişkin Hasta Tedavisi Erişim:https://covid19.saglik.gov.tr/TR- 66926/eriskin-hasta-tedavisi.html Erişim tarihi: 15 Mayıs 2022

37. WHO Covid 19 Guideline. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019- nCoV-therapeutics-2022.4.

38. **Fier PS, Xu Y, Poirier M, Brito G, Zheng M, Bade R, Morris WJ.** Development of a Robust Manufacturing Route for Molnupiravir, an Antiviral for the Treatment of COVID-19. *Organic process research & development*, **2021;** 25(12):2806-2815.

39. **Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al.** RECOVERY Collaborative Group, Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* **2021;** 384(8):693-704.

40. Centers for Disease Control and Prevention. When You've Been Fully Vaccinated. Erişim: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated.html

41. https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2022/03/KLİMİK.Derneğinden.COVID19a.Karşi. Güncel.Bağişiklama.Önerileri_31. art_.2022-1536x814.png

42. **Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al.** Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet,* **2021;** 398(10296):213-222.

43. **Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al.** Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *New England Journal of Medicine,* **2021;** 385(19):1761-1773.

44. **Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, et al.** Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA,* **2022;** 327(4):331-340.

45. **Ozdarendeli A, Sezer Z.** Safety and Immunogenicity of an Inactivated Whole Virion SARS-CoV-2 Vaccine, TURKOVAC, in Healthy Adults: Interim Results from Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 and 2 Trials. *Vaccine.* **2023;** 41(2):380-390.

46. **Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O.** Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol,* **2020;** 10.1001-1286.

47. **Kunutsor SK, Laukkanen JA.** Cardiovascular complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect,* **2020;** 81:139-41.

48. **Walid H.** Pathophysiology and pharmacological management of pulmonary and cardiovascular features of COVID-19. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2021;** 153:72-85.

49. **Fabbri L, Moss S, Khan F, Chi W, Xia J, Robinson K, et al.** Post-viral parenchymal lung disease of COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*, **2021**. 10.1101/2021.03.15.21253593.

50. **Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B.** Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine,* **2020;** 29:100639.

51. **Chaudhry SR, Bhimji SS.** Anatomy, Abdomen, Spleen. **2018**.

52. **Ergun KM, Hayran M, Demiryürek D, Bayramoğlu A.** Anatomi. Ankara: MN & Nobel Tıp Kitabevi, **2014:**443-445.

53. **Nieuwenhuis P, Opstelten D.** Functional anatomy of germinal centers. *American journal of anatomy,* **1984;** 170(3):421-435.

54. **Spleen [editorial].** Susan Standring, Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice (41th ed) Elsevier, **2016:**1118-93.

55. **Charles Brunicardi F, Timothy DKA, Biliar R, Dunn DL, Hunter JG, Jeffrey B.** Mathews, Raphael E. Pollock, S. I. Schwartz et al., Schwartz's principles of surgery. **2015**.

56. **Jones JF.** Development of the spleen. *Lymphology.* **1983;** 16:83-89.

57. **Varga I.** Congenital anomalies of the spleen from an embryological point of view, *Med. Sci. Monit.,* **2009;** 15(12):269-76.

58. **Weiss L.** The structure of the spleen, in Williams WJ, Buetler E, Lichtman MA, et al (eds): Hematology (ed 5). New York, NY, McGraw-Hill, **1995:**38-43.

59. **Cesta MF.** Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicol Pathol.* **2006;** 34(5):455-65.

60. https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-splenomegaly-and-other-splenic- disorders-in adults?search=dalak%20fonksiyonu&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

61. **Chapman WC, Newman M.** Disorders of the spleen, in Wintrobe's Clinical Hematology (ed 10). Phila-delphia, PA, Lea & Febiger, **1999:**1969-1989.

62. **Mebius RE, Kraal G.** Structure and functıon of the sple en, **2005;** 5:606-616.

63. **Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, Moestrup SK.** Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature* **2001;** 409:198-201.

64. Hiatt JR, Phillips EH, Morgenstern L. Surgical diseases of the spleen: Springer Science &Business Media; 2012

65. **Söylemez-Gökyer D. KZ.** Türkiye'de Orak Hücreli Anemi Dağılımı, Patofizyolojisi ve Demir Toksisitesi. *Marmara Pharmaceutical Journal,* **2016;** 20:92-9.

66. **Karacaoğlu P.** Orak hücre hastalığı epidemiyolojik özellikler ve mortalite çalışmaları. Türkiye Klinikleri. 1. Baskı, Ankara, **2019:**1-5.

67. Orak Hücre Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (Türk Hematoloji Derneği) **2019:**52-64.

68. **Vichinsky E.** New therapies in sickle cell disease. *The Lancet,* **2002;** 360(9333):629-631.

69. **Shang X, Xu X.** Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* **2017;** 39:3-15.

70. **Canatan D.** Türkiye'de Hemoglobinopatilerin Epidemiyolojisi, Hematolog, Türk Hematoloji Derneği, **2014:**4-1.

71. **Borgna-Pignatti C, Gamberini MR.** Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Review of Hematology.* **2011;** 4(3):353-66.

72. **Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA.** Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica.* **2013;** 98(6):833-44.

73. **Cappelline MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V.** Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TOT) 3rd Edition. **2014**.

74. Türk Hematoloji Derneği, "Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, **2011**.

75. **Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N.** Hereditary spherocytosis, *Lancet,* **2008;** 372(9647):1411-1426.

76. **Jaime-Perez JC.** Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz),* **2013;** 61(5):385-95.

77. **Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al.** A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* **2013;** 163(3):393-9.

78. **Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al.** A randomized and double- blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol.* **2017;** 92(1):23-7.

79. **Murakhovskaya I.** Rituximab Use in Warm and Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med.* **2020;** 9(12).

80. **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold D, et al.** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood,* **2009;** 113:2386-2393.

81. **Kistangari G, McCrae KR.** Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin,* **2013;** 27:495-520.

82. Immun Trombositopeni Tanı ve Tedavi Klavuzu **2011:**27-59.

83. Türk Hematoloji Derneği, "Kronik Lenfositik Lösemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, **2012.**

84. **Ravandi F, Keating MJ, O'brien SM.** Supportive care in chronic lymphocytic leukemia. In: Chronic Lymphoid Leukemias. Cheson B.D(ed) 2 th.ed. New York, Marcel Dekker, Inc, **2001:**485-504.

85. **Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, Else M, Catovsky D.** British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol,* **2012;** 156:186-195.

86. **Hacioglu S, Bilen Y, Eser A, Sivgin S, Gurkan E, Yildirim R, Aydogdu I, et al.** Multicenter retrospective analysis regarding the clinical manifestations and treatment results in patients with hairy cell leukemia: twenty-four year Turkish experience in cladribine therapy. *Hematol Oncol.* **2015;** 33(4):192-8.

87. **Zinzani PL.** The many faces of marginal zone lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program,* **2012;** 2012:426-432.

88. **Mesa R.** Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology., *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **2016;** 14(12):1572-1611.

89. **Palkar AV, Agrawal A, Verma S, Iftikhar A, Miller EJ, Talwar A.** Post splenectomy related pulmonary hypertension. *World J Respirol.* **2015;** 5(2):69-77.

90. **Mohren M, Markmann I, Dworschak U, Franke A, Maas C, Mewes S, et al.** Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol.* **2004;** 76(2):143-7.

91. **Schilling RF.** Spherocytosis, splenectomy, strokes, and heat attacks. *Lancet.* **1997;** 350(9092):1677-8.

92. **Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H.** Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med.* **1999;** 130(6):506-9.

93. **Westerman M, Pizzey A, Hirschman J, Cerino M, Weil- Weiner Y, Ramotar P, et al.** Microvesicles in haemoglobinopathies offer insights into mechanisms of hypercoagulability, haemolysis and the effects of therapy. *British journal of haematology.* **2008;** 142(1):126-35.

94. **Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, et al.** Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Prepared on behalf of the British Committee for standards in Haematology by a Working Party of the Haematology-Oncology Task force. *Br J Haematol,* **2011;** 155:308-17.

95. **Thalassaemia International Federation.** The COVID-19 Pandemic and Haemoglobin Disorders. Website: https://thalassaemia.org.cy/wp-content/ uploads/2020/03/COVID-19-pandemic-and-haemoglobin-disorders_V3.pdf. (Accessed: 23.04.2020)

96. **Bianchi FP, Stefanizzi P, Rizzi D, Signorile N, Cuscianna E, Daleno A, Migliore G, Tafuri S.** Burden of COVID-19 disease and vaccine coverages in Apulian splenectomized patients: A retrospective observational study. *Br J Haematol.* **2023;** 201(6):1072-1080.

97. **Ghoti H, Zreid H, Ghoti I, Bourgonje AR, Diepstra A, van Goor H, et al.** Clinical outcome and humoral immune responses of β-thalassemia major patients with severe iron overload to SARS-CoV-2 infection and vaccination: a prospective cohort study. EClinicalMedicine. 2023 Jul 26;62:102096. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102096. PMID: 37560260; PMCID: PMC10406963

98. **Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T.** Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. Taylor and Francis Ltd.; **2020:**389-99.

99. **Girgin S, Gedik E, Baç B, Taçyıldız H.** Benign hematolojik hastalıklarda splenektomi sonuçlarımız. *Akademik Acil Tıp Dergisi,* **2008;** 4(7): 42-45.

100. **Uluğ M, Aslan V, Yılmaz N, Dolu İ.** Splenektomi yapılan hastaların aşılanmalarının ve bu konudaki bilgilerinin değerlendirilmesi. *Marmara Medical Journal,* **2014;** 27:195-8.

101. **Bojensen AB, Lund A, Mortensen FV, Kirkegård J.** Splenectomy and risk of COVID-19 infection, hospitalisation, and death. *Infect Dis (Lond).* **2021;** 53(9):678-683.

102. **Motta I, Pinto VM, Longo F, et al.** COVID 19 and hemoglobinopathies: update of the Italian experience. *Blood.* **2020;** 136:17-18.

103. **Rozenfeld Y, Beam J, Maier H, Haggerson W, Boudreau K, Carlson J, et al.** A model of disparities: risk factors associated with COVID-19 infection. *Int J Equity Health.* **2020;** 19(1):126.

104. **Gupta R, Hussain A, Misra A.** Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *Eur J Clin Nutr.* **2020;** 74(6):864-870.

105. **Gaetano R, Mauro F, Alberto P.** Hypertension prevalence in human coronavirus disease: the role of ACE system in infection spread and severity. *Int J Infect Dis.* **2020;** 95:373-375.

106. **Petrilli CM, Jones SA, Yang J, O'Donnell LF, Chernyak Y, Tobin K, et al.** Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *British Medical Journal*, **2020;** 369-1966.

107. **Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, Li P, Zhou Y, Lin YF, Duan Q.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection,* **2020;** 80(6):656-665.

108. **Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al.** Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* **2020;** 9:1107.

109. **Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al.** Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine.* **2020;** 180.7:934-943.

110. **Tovo PA, Miniero R, Bardera C, Sacchehi L, Saita M.** Serum immunoglobulins in homozygous a1-thalassemia. *Acta Haematologica Basel,* **1981;** 65:21-25.

111. **Cetiner S, Akoğlu TF, Kilinç Y, Akoğlu E, Kümi M.** Immunological studies in sickle cell disease: comparison of homozygote mild and severe variants. *Clin Immunol Immunopathol,* **1990;** 55(3):492.

112. **Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al.** Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res,* **2020;** 191:9-14.

113. **Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al.** Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA,* **2020;** 323:1061-9.

114. **Kunutsor SK, Laukkanen JA.** Cardiovascular complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect,* **2020;** 81:139-41.

115. **Alkindi S, Elsadek RA, Al-Madhani A, Al-Musalhi M, AlKindi SY, Al-Khadouri G, et al.** Impact of COVID-19 on vasooclusive crisis in patients with sickle cell anaemia. *Int J Infect Dis.* **2021;** 106:128-133.

116. **Gagneux-Brunon A, Detoc M, Bruel S, Tardy B, Rozaire O, Frappe P, et al.** Intention to get vaccinations against COVID-19 in French healthcare workers during the first pandemic wave: a cross-sectional survey. *Journal of Hospital Infection.* **2021;** 108:168-73.

117. **Al-Ali D, Elshafeey A, Mushannen M, Kawas H, Shafiq A, Mhaimeed N, et al.** Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cell Mol Med.* **2022;** 26(3):636-653.

118. **COVID C, Team R.** Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine-United States, December 14-23, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report,* **2021;** 70(2):46.

119. **Anastasi E, Marziali M, Preziosi A, Berardelli E, Losardo AA, Ribersani M, et al.** Humoral immune response to Comirnaty (BNT162b2) SARS-Cov2 mRNA vaccine in Thalassemia Major patients. *Microbes Infect.* **2022;** 24(6-7):104976.

120. **Carsetti R, Agrati C, Pinto VM, Gianesin B, Gamberini R, Fortini M, Barella S, et al.** Premature aging of the immune system affects the response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in β-thalassemia: role of an additional dose. *Blood.* **2022;** 140(15):1735-1738.