

TEDAVİ VE İZLEM

Elif Babaoğlu, Deniz Köksal

Ülkemizde coronavirus disease 19 (COVID-19)'un tedavisi, Sağlık Bakanlığının Koronavirüs Bilim Kurulu önerileriyle hazırlanan ve gelişmeler doğrultusunda güncellenen "COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi" önerileri doğrultusunda yapılmaktadır (1). Rehberde kullanılması önerilen ilaçların tümü endikasyon dışı ilaç kullanımı çerçevesinde Sağlık Bakanlığı onayı ile kullanılmaktadır. Tüm dünyada da COVID-19'un tedavisi ve profilaksisi için önerilen kanıta dayalı bir tedavi rejimi henüz yoktur. Ancak çok sayıda randomize kontrollü çalışma yürütülmekte ve planlanmaktadır.

COVID-19, asemptomatik olabileceği gibi, ağır solunum yetmezliği tablosu ile seyredebilmektedir. Hastaların tedavisi klinik tabloya göre yapılmaktadır. National Institute of Health (NIH) Kılavuzu, hastalık şiddetine göre COVID-19'u 5 kategoride sınıflamaktadır (2):

- 1) Asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyon: SARS-CoV-2 için moleküler veya antijen testi pozitif olup semptomu olmayan hastalardır.
- 2) Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, iştahsızlık, baş ağrısı, kas ağrısı gibi COVID-19 semptomları olup, nefes darlığı veya anormal akciğer görüntülemesi olmayan hastalardır.
- 3) Orta hastalık: Klinik değerlendirme veya görüntüleme ile alt solunum yolu hastalığı bulgusu olan hastalardır. Oda havasında pulse oksijen saturasyonu (SpO_2) \geq %94'dür.
- 4) Ciddi hastalık: Akciğer infiltratları %50'nin üzerinde, solunum sayısı $> 30/dk.$, oda havasında $SpO_2 < %94$, parsiyel arteriyel oksijen basıncının inspire edilen havadaki oksijen fraksiyonuna oranı ($PaO_2\%FiO_2$) < 300 mmHg'dir.
- 5) Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olmasıdır.

Temel özellikleri benzer olmakla birlikte, Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde önerilen sınıflama biraz daha ayrıntılı olup, hastalık 4 kategoride sınıflandırılmıştır (1):

- 1) Asemptomatik hastalık: SARS-CoV-2 için moleküler veya antijen testi pozitif olup semptomu olmayan hastalardır.
- 2) Komplike olmamış hastalık:

- a. Hastaların ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve kas/eklem ağrıları gibi bulguları olup solunum sıkıntısı yoktur (solunum sayısı $< 24/\text{dk.}$, $\text{SpO}_2 > \% 93$ oda havasında) ve
 - b. Altta yatan ko-morbid (diabetes mellitus, hipertansiyon, kanser, kronik akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) hastalığı yoktur ve 50 yaş altındadır ve
 - c. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $< 800/\mu\text{l}$ veya veya C-reaktif protein (CRP) $> 10 \times$ normal değer in üst sınırı veya ferritin $> 500 \text{ ng/ml}$ veya D-Dimer $> 1000 \text{ ng/ml}$ vb.) yoktur ve
 - d. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normaldir.
- 3) Hafif-Orta Pnömoni
- a. Hastaların ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve kas/eklem ağrıları gibi bulguları mevcut olup solunum sayısı $< 30/\text{dk.}$, oda havasında SpO_2 düzeyi $> \%90$ ve
 - b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu görülür.
- 4) Ağır Pnömoni
- a. Hastaların ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kas/eklem ağrıları gibi bulguları ve takipnesi (solunum sayısı $\geq 30/\text{dk.}$) mevcuttur, oda havasında SpO_2 düzeyi $< \%90$ ve
 - b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu görülür.

Bu iki sınıflama karşılaştırıldığında, asemptomatik hastalık tablosu her iki sınıflamada da vardır. Komplike olmamış hastalık hafif hastalık tablosuna; hafif-orta pnömoni orta hastalık tablosuna; ağır pnömoni ise ciddi ve kritik hastalık tablolarına karşılık gelmektedir.

Kitabın bu bölümünde, asemptomatik enfeksiyon, hafif ve orta şiddetteki hastalık tedavisine yer verilecek ve genel olarak COVID-19'un tedavisinde kullanılan ilaçlardan ve tedavi sırasındaki ve sonrasındaki izlemden bahsedilecektir. Ciddi ve kritik hastalık tablolarına yaklaşım ise yoğun bakımda tedavi bölümünde anlatılacaktır.

COVID-19 Tedavisi

COVID-19 hastalarının hangi tedaviyi alacakları ve nerede takip edilecekleri hastalık tablosuna göre değişkenlik göstermektedir. Öncelikli olarak aşağıdaki özellikleri taşıyan, hastalığın ağır seyretme ve komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir (1):

- 50 yaşın üzerinde olanlar,
- Alta yatan hastalığı olanlar (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, immünsüpresif durumlar),
- Ağır pnömoni ölçütü bulunanlar (solunum sıkıntısı, solunum sayısı $\geq 30/\text{dk.}$), $\text{SpO}_2 < \%90$, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulumu olanlar),

- Hipotansiyon (< 90/60 mmHg, ortalama kan basıncı < 65 mmHg, kalp hızı > 100/dk.),
- Sepsis, septik şok,
- Myokardit, akut koroner sendrom, aritmi,
- Akut böbrek hasarı,
- Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı < 800/μl veya serum CRP > 10 x normal değerin üst sınırı veya ferritin > 500 ng/ml veya D-Dimer > 1000 ng/ml) saptananlar.

Hastanın klinik tablosuna göre önerilen tedavi yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir:

Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon:

Asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanımlanmıştır, ancak ne sıklıkta görüldüğü net olarak bilinmemektedir. Zamanla virolojik testlerin yaygın yapılmasıyla ve antikor testleriyle gerçek prevalansın saptanması mümkün hale gelebilecektir. Hastaların bir kısmında görüntüleme pnömonik infiltrasyonların varlığı da gösterilmiştir. Hastaların bir kısmı asemptomatik kalmaya devam ederken bir kısmı ilerleyip semptomatik hastalık haline de dönüşebilmektedir. Günümüzde asemptomatik olup, COVID-19 PCR testi pozitif saptanmış bireylere hidrosiklorokin başlanmasını güçlü bir şekilde destekleyen bilimsel veriler bulunmamaktadır. Ancak tedaviye erken başlamanın daha etkili olduğuna ilişkin genel bilgilere dayanarak, hastayı değerlendiren hekimin uygun bulması halinde ve yan etkiler konusunda dikkatli olunması kaydıyla bu hastalara hidrosiklorokin başlanabilir. T.C. Sağlık Bakanlığı Rehberi 5 gün süreyle hidrosiklorokin (2x200 mg) ve/veya 5 gün süreyle Favipiravir (ilk gün 2x1600 mg yükleme, sonraki 4 gün 2x600 mg idame) kullanılmasını önermektedir. Eğer tedavi başlanmayacaksa bu hasta grubu evde 2 hafta süreyle izole edilerek izlenebilir (1). NIH kılavuzu bu grup hastalarda tedavi önermemektedir (2).

Hafif Hastalık:

Hafif hastalık tablosuna sahip hastalarda tedavi gerekliliği tartışmalıdır. Ancak Sağlık Bakanlığı Rehberi 5 gün süreyle 2x200 mg hidrosiklorokin kullanılmasını önermektedir (1). Hastanın yaşı 50 yaş altında ve altta yatan hastalık yoksa yatış yapılmaksızın evde izole edilerek izlenebilir. Bu hasta grubunda klinikte bozulma olabileceği unutulmamalı ve hastalar uyarılmalıdır. Evde izolasyonu sağlayamayacak veya kendi klinik durumunu gözlemleyemeyip kötüleşme halinde hastaneye başvuramayacak hastalar yatırılarak izlenmelidir. Klinik bozulma sıklıkla hastalığın ikinci haftasında olmaktadır. Evde takibe alınan hastalar nefes darlığı gelişmesi, ateşin düşmemesi gibi durumlarda mutlaka hastaneye başvurmaları konusunda uyarılmalı ve tedaviye hastanede yatırılarak devam edilmelidir. NIH kılavuzunda bu grup hastalarda elde edilen veriler yeterli olmadığı için tedavi verilip verilmeyeceği konusu net değildir (2).

Orta Hastalık:

Bu hasta grubu solunum yetmezliği olmaksızın hafif-orta pnömonisi olan hasta grubudur. Elli yaş altında, altta yatan komorbid hastalığı olmayan, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı < 800/μl veya serum CRP >10

x normal değerin üst sınırı veya ferritin > 500ng/ml veya D-Dimer > 1000 ng/ml, vb.) bulunmayan ve SpO₂ > %93 olan hastalar, hastane dışında izolasyon önerisi ile tedavi edilebilirler.

Sağlık Bakanlığı Rehberi bu hastalara 5 gün süreyle hidrosiklorokin ve/veya favipiravir verilmesini önermektedir. Hidrosiklorokin günde 2x200 mg kullanılırken, favipiravir birinci gün 2x1600 mg yükleme dozu ardından 4 gün 2x600 mg idame dozunda önerilmektedir. Hidrosiklorokin tedavisi altında pnömoni bulguları ilerleyen ve kliniği ağırlaşan hastalarda favipiravir tedavisine geçilmesi önerilmektedir (1). Bakteriyel pnömoni düşündürülecek ek semptom ve bulgular varlığında ampirik antibiyotik tedavi kullanılması önerilmektedir. Kullanılacak antibiyotiğin seçimi pnömoni tedavi rehberlerine uygun şekilde olmalıdır. Hastanın klinik durumu, ko-morbiditeleri, son 3 ayda hastane başvurusu, önceden antibiyotik kullanımı göz önüne alınmalıdır. Antibiyotik tedavi verilecek ise atipik patojenleri de kapsayacak şekilde beta-laktam antibiyotik ile birlikte makrolidler veya tek başına solunum kinolonu kullanılabilir. COVID-19 tedavisinde oseltamivirin yeri yoktur. Eğer hastada influenza tanısı doğrulanırsa tedaviye oseltamivir eklenmelidir. Favipiravirin influenzaya karşı etkili olması nedeniyle favipiravir alan hastalarda oseltamivir eklenmesi gerekmez (1).

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Günümüzde COVID-19 tedavisi için FDA tarafından onaylanmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Kullanılan ilaçların çoğu başka hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar olup COVID-19 tedavisindeki etkinlikleri halen araştırma düzeyindedir.

I. Antiviral Tedaviler:

Hidrosiklorokin:

COVID-19 tedavisinde ilk kullanılmaya başlanan ilaçlardan biri olan hidrosiklorokin SARS-CoV-2 ile enfekte Vero hücrelerde 48 saat içinde uygulandığında viral replikasyonu baskılamış ve bu etkisinin klorokinden daha güçlü olduğu görülmüştür (3). İlacın viral replikasyonu baskılamasında şu mekanizmalar etkilidir (4):

- 1- Virüsün konak hücre içine girişinde aracı moleküllere (ACE-2 ve gangliosidler gibi) bağlanmasını inhibe eder.
- 2- Asidik pH gerektiren endozom ve lizozomlara bağlanıp bu organellerde pH'ı artırma, böylece virüsün hücrede replikasyon için gereksinim duyduğu organellerde disfonksiyona neden olur.
- 3- Konakçı hücrede otofajiyi, lizozomları ve endozom fonksiyonunu inhibe ederek ve sitokin üretimini azaltarak immunomodülatör etki yapar.

Hidrosiklorokin aç karnına ve 400 mg üstündeki dozlarda uygulandığında gastrointestinal rahatsızlık, bulantı-kusma gözlenir, ayrıca anoreksi, diyare ve baş ağrısı yapar. Özellikle diyabetiklerde ve glukoz toleransı bozuk kişilerde hipoglisemi yapabilir. Her iki durum için de ilacın tok karna alınması önerilir. İzlemde karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Tek başına hidrosiklorokin kullanımında QT uzaması sey-

rektir, tedaviye QT uzatan azitromisin, fluorokinolon gibi ilaçlar eklenirse QT uzaması riski artar. Kalpte ciddi elektriksel düzensizlikler, polimorfik ventriküler taşikardi, uzun QT sendromu, ani ölüm riski gözlemlenebilir. Bu nedenle kalp ritmi takibi ve EKG’de QT intervali monitorizasyonu önerilmektedir. Bazal QT uzaması olan ($QTc \geq 500$ msn) veya bilinen konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda hidroklorokin ile birlikte azitromisin verilmemelidir. Ayrıca varsa hipokalemi ve hipomagnezemi düzeltilmelidir (5).

Hidroklorokin Türkiye’de Plaquenil® ticari adıyla ruhsatlı olan bir ilaçtır. Antiromatizmal ve antimalaryal özellikleri nedeniyle uzun süredir kullanımdadır. Sağlık Bakanlığı Rehberinde aşağıda tariflenen hastalık gruplarının tümünde herhangi bir yükleme dozu verilmeksizin 2x200 mg p.o. olarak verilmesi önerilmektedir (1).

- Ayaktan izlenecek asemptomatik kesin COVID-19 olguları
- Komplike olmayan veya hafif-orta pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olguları
- Yatış endikasyonu olan komplikasyonsuz olgular
- Yatarak tedavi gören hafif-orta ya da ağır seyirli pnömonisi olan olgular

Haziran 2020’de FDA, ağır COVID-19 hastalarındaki kullanımını iptal etmiştir. In vitro etkinliği gösterilse de hastanede yatan hastalarda yapılan geniş randomize kontrollü bir çalışmada faydası gösterilememiştir. Ne hastanede kalış süresine ne de 28 günlük mortaliteye katkı sağlamamıştır (6). Bu nedenlerle Dünya Sağlık Örgütü SOLIDARITY çalışmasının hidroklorokin kolunu, NIH ise yatan hastalarda hidroklorokin kullanımını, etkisi gösterilemediği için sonlandırmıştır (7-9).

Favipiravir:

Influenza virüsüne karşı Japonya’da keşfedilmiş bir ön ilaç olan Favipiravir geniş spektrumlu bir antiviraldir. İntraselüler fosforibozilasyon ile aktif formuna dönüşür. RNA virüslerinin RNA’ya bağlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek viral replikasyonu önler. Ebola salgınında viral yükü 100 kattan daha fazla azaltarak sağkalımı artırdığı görülmüştür. SARS-CoV-2’nin sekanslama çalışmalarında SARS-CoV-1 ve MERS-CoV ile benzerlik göstermesi nedeniyle henüz in-vitro ve in-vivo etkinliği gösterilemeden Çin’de ilk hastalar üzerinde denenmiştir. Yapılan çalışmalarda öksürük semptomunda düzelme, viral temizlenme zamanı ve akciğer grafilerinde düzelme açısından belirgin fayda sağlamıştır. Ancak oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından fark görülmemiştir (10,11).

Karaciğerde metabolize edilen ve böbrekten atılan bu ilaç sadece ağır karaciğer veya böbrek yetmezliğinde kontraendikedir. Diğer durumlarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ürik asit yüksekliği yapabilir. Gut hastaları bu açıdan uyarılmalıdır (10). Favipiravir ile birlikte alındığında penisilin, piperasilin, tazobaktam, pioglitazone, repaglinid, montelukast, asetaminofen, sefalekssin ve oral kontraseptiflerin kan düzeyi artar. Teofilin ve favipiravirin birlikte kullanımı ise favipiravir kan düzeyini artırıp toksik etkiler ortaya çıkarabilir (12).

Sağlık Bakanlığı Rehberinde asemptomatik COVID olguları, komplike olmamış olası/kesin COVID olguları, hafif-orta ve ağır pnömoni olguları ile hidroklorokin tedavisi alır-

ken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda kullanılması önerilmektedir. Kullanım şekli birinci gün 2x1600 mg yükleme dozu ardından 4 gün süreyle 2x600 mg idame dozun oral yolla alınmasıdır (1).

Favipiravir etken maddeli Favicovir® adlı ilaç Türkiye’de Haziran 2020 tarihi itibarıyla üretilmeye başlanmıştır. Favipiravir Amerika’da bulunmadığı için kullanılmamaktadır. Çin’de favipiravirle ilgili çok sayıda randomize kontrollü çalışma devam etmektedir.

Lopinavir/ Ritonavir:

Ritonavir FDA tarafından onaylı klinik çalışmaları tamamlanan ilk proteaz inhibitörü HIV ilacıdır. CYP3A4 enzimini inhibe eder. Lopinavir ise başka bir proteaz inhibitörüdür ancak en önemli dezavantajı CYP3A4 tarafından inhibe olur. Gastrointestinal sistemden atılan bu ilacın koronavirüs ile enfekte enterositlerde yüksek dozda etkinlik gösterebileceği düşünülmektedir. Abbott firması tarafından geliştirilmiş bu iki ilaç sabit bir kombinasyonda birleştirilerek ritonavirin CYP3A4 enzim inhibisyonu sayesinde lopinavirin yarılanma süresi ve plazma düzeyi artırılmış olur. Kaletra® adıyla piyasada olan bu HIV ilacının in-vitro çalışmalarda Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-1 üzerine antiviral etkinliği gösterilse de hayvan çalışmalarında etkinliği gösterilememiştir (13). Destek tedavisi ile Lopinavir/Ritonavir karşılaştırıldığında klinik düzelmeye, mortalite oranı ve yoğun bakımda kalma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (14). İn-vitro etkinliği olan bu ilacın in-vivo tolere edilebilen dozlardan çok daha fazla dozda ancak etkin olacağı düşünülmektedir. Bulantı, kusma, aritmi en önemli yan etkileri olup hiroksiklorokin ile birlikte kullanılması halinde QT uzamasına neden olabilir (12).

Gebe ve emziren annelerde kullanılabilen bir HIV ilacı olan Lopinavir/Ritonavir’in gebelikte COVID-19 tedavisinde etkinliğini gösteren randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Sağlık Bakanlığı Rehberinde kesin COVID-19 tanısı olan gebelerde öncelikle tedavisiz izlem seçeneği önerilmekte; risk faktörü veya ağır seyir söz konusu olduğunda Lopinavir 200 mg, Ritonavir 50 mg tablet tedavisinin 10-14 gün 2x2 p.o. kullanılabileceği belirtilmektedir (1).

NIH kılavuzu COVID-19 tedavisinde Lopinavir/Ritonavir tedavisini önermemektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü 4 Temmuz 2020’de SOLIDARITY çalışmasının Lopinavir/Ritonavir kolunu hiçbir COVID-19 hasta grubunda etkili olmadığı gerekçesi ile durdurmuştur.

Remdesivir:

RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. İntavenöz uygulanan bir ön ilaçtır. Adezin analogudur. İn-vitro ve hayvan çalışmalarında SARS-CoV-2’ye etkili olduğu, viral yük ve akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir (15).

Ülkemizde olmadığı için kullanılmamaktadır. Amerika’da kullanılan bu ilaçla ilgili olarak NIH kılavuzunda, hastanede yatan ve oksijen ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında 5 gün kullanılabileceği ve klinik iyileşme süresini kısalttığı gösterilmiştir. Tedaviye yeterli yanıt alınamayan olgularda yeterli çalışma olmasa da tedavi süresinin 10 güne uzatılabileceği önerisi mevcuttur. Yüksek akımlı oksijen, noninvazif mekanik ventilasyon, mekanik ventilasyon veya ECMO ihtiyacı olan hastalarda plaseboya üstün olmadığı için

önerilmemektedir. Oksijen desteği altındayken remdesivir başlanmış hastalarda oksijen ihtiyacı giderek artıp yüksek akımlı oksijen, noninvazif mekanik ventilasyon, mekanik ventilasyon veya ECMO ihtiyacı ortaya çıkarsa planlanan tedavi süresinin tamamlanması önerilmektedir (2).

Bulantı, kusma, transaminaz ve INR düzeyinde artış en sık yan etkileridir. Karaciğerde metabolize olan remdesivir, CYP450'yi indükleyen rifampin gibi ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Deksametazon ile birlikte uygulanmasında sakınca yoktur. Ancak hidrok-siklorokin ile birlikte uygulanırsa antiviral etkinliği azalacağı için birlikte kullanımı önerilmemektedir (16). Gebe ve çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Klinik çalışmalar devam etmektedir. Gebelerde beklenen fayda zararından daha fazla olursa kullanılması tavsiye edilmektedir (2).

COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların etki mekanizmaları ve dozları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar (17).

İlaç adı	Etki mekanizması	Doz
Hidroksiklo-rokin	Endozomal pH'yı artırarak virüsün hücreye bağlanmasını ve hücre içine geçişini önler.	2x200 mg/gün p.o. (5 gün önerilir, 10 güne kadar uzatılabilir.)
Favipiravir	RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Viral RNA sentezini inhibe eder.	İlk gün: 2x1600 mg/gün 2-5. günler: 2x600 mg/gün p.o. (7-10 güne kadar kullanılabilir.)
Lopinavir/Ritona-vir	Proteaz inhibitörüdür. Viral protein sentezini inhibe eder.	2x400 mg/100 mg/gün p.o. (10 gün önerilir, 14 güne kadar uzatılabilir.)
Remdesivir	RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Viral RNA sentezini inhibe eder.	İlk gün: 200 mg/gün i.v. 2-5. günler: 100 mg/gün i.v.

II. Azitromisin ve Ampirik Antibiyotik Tedavi:

Azitromisin, geniş spektrumlu makrolid grubundan bir antibiyotiktir. İn-vitro olarak Ebola ve Zika virüslerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Viral solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda ciddi sekonder enfeksiyonları önlemektedir (18-20). Önerilen doz ilk gün 500 mg/gün, sonraki günler 250 mg/gün dozda olmak üzere toplam 5 gün kullanım şeklindedir. Hem azitromisin hem de hidrok-siklorokin QT aralığını uzatıp ventriküler taşikardiye eğilim yaratabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. Gebe ve emziren annelerde kullanılabilir. Bulantı, karın ağrısı, ishal en sık yan etkiler olup ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalı, böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır (21).

Fransa'da 36 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, COVID-19 tedavisinde hidrok-siklorokin ile birlikte kullanıldığında viral yükün azaltılmasında etkili olduğu gösterilince rehberlere eklenmiştir (22). İlk başta yayınlanan Sağlık Bakanlığı Rehberlerinde tedavi tablolarında hidrok-siklorokin+azitromisin kombinasyonu olarak yer almış olsa da güncel-

lenen rehberlerde tedavi tablolarından kaldırılmıştır. NIH kılavuzu da hidroklorokin ve azitromisin kombinasyonunu önermemektedir. Bunun iki temel nedeni, etkinliği kanıtlayan randomize kontrollü çalışma olmaması ve her iki ilacın yarı ömürlerinin çok uzun olması nedeniyle (azitromisin yarılanma ömrü 72 saat; hidroklorokin yarılanma ömrü 40 gün) uzamış QT sendromu riskinin yüksek olmasıdır (23).

COVID-19 hastalarında bakteriyel pnömoni düşündürülen ek semptom ve bulgular varlığında ampirik antibiyotik tedavilerin kullanılması önerilmektedir. Kullanılacak antibiyotik seçimi pnömoni tedavi rehberlerine uygun şekilde olmalıdır. Hastanın klinik durumu, ko-morbiditeleri, son 3 ayda hastane başvurusu, önceden antibiyotik kullanımı göz önüne alınmalıdır. Antibiyotik tedavi verilecek ise atipik patojenleri de kapsayacak şekilde beta-laktam antibiyotik ile birlikte makrolidler veya tek başına solunum kinolonu kullanılabilir (1).

III. İmmünomodülatuar Tedaviler:

Anti-sitokin tedaviler, ARDS veya sepsis tedavisinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak farklı enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerin seyrinde, immün yanıtta farklılıklar olabileceği ve bazı hastalarda hiperinflamatuvar yanıtla bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) ya da başka bir ifadeyle edinsel (sekonder) hemofagositik lenfositosis (sHLH) bulgularının gelişebileceği bilinmektedir. Sepsis hastalarında yapılan tedavi çalışmalarında, eşlik eden MAS bulguları olan hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlandığı görülmüştür. COVID-19 seyri sırasında, sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın MAS tablosunun gelişebileceği gözlenmiştir ve bu hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabileceği bildirilmiştir (24).

COVID-19 hastalarının %10'unun kritik tabloda olabileceği ve kritik sürecin gelişmesinde ve kötüleşmesinde MAS sonucu gelişen sitokin fırtınasının katkısının olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında görülen MAS bulgularının kalıtsal HLH ya da romatizmal hastalıklarda görülen MAS tablolarına genel olarak benzerlik gösterse de hastalığın seyrine bağlı olarak bütün MAS/HLH bulgularının gelişmeyebileceği ve diğer hastalıkların tanısında kullanılan skor ya da kriterlerin her zaman yardımcı olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle MAS tanısı koyarken, bir kez yapılan ölçüme dayanan kesitsel değerlendirmelerden kaçınılmalı, klinik ve laboratuvar bulgularındaki saatler ya da günler içerisinde gelişen değişimler değerlendirmede dikkate alınmalıdır. Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinopeni veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğine işaret eder. Bu laboratuvar bulguları için bir eşik değer belirlenmesinden ziyade, ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması, gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşır. Ayrıca, eşlik eden sekonder enfeksiyonunun olmadığına kültür ve normal prokalsitonin değerleri ile gösterilmiş olması da gereklidir. MAS yakın takip ve erken tedavi gerektiren bir komplikasyondur ve tanı konduğunda saatler içerisinde tedavi edilmediğinde gelişen sitokin fırtınasını baskılamak çok daha güç ya da imkansız hale

gelebilir. Sitokin fırtınası ile endotel hasarını önlemek için hiperpireksi hızla kontrol edilmelidir. MAS tanısının doğrulanması konusunda gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarından yardım alınmalı ve tanı konan hastalara en kısa zamanda tedavi başlanmalıdır. Anti-sitokin tedaviler standart tedaviye yanıt vermeyen COVID-19 pnömonili hastalarda alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca bu tedavileri alan hastalar, sekonder ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir (25).

Tosilizumab:

İnterlökin-6 (IL-6) reseptör antagonistir. IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunda inflamatuvar hücrelerden ve bronşiyal epitel hücrelerinden salgınır. IL-6 düzeyinin yüksekliği sistemik inflamasyon ve hipoksik solunum yetmezliği ile ilişkilidir (2). Türkiye’de Actemra® ticari adıyla pazarlanmaktadır. İntravenöz ve subkutan formları mevcuttur. Romatoid artrit, dev hücreli arterit, poliartiküler ve sistemik juvenil idiyopatik artrit ve sitokin salınım sendromu tedavilerinde endikedir. Erişkinde ve 2 yaş ve üstü çocuklarda etkili ve güvenlidir. Gebelikte kullanımı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinde erişkin MAS olgularında kullanılması önerilmektedir (25). Kritik COVID-19 hastalarında hiperinflamasyon safhasında ortaya çıkan MAS’da olumlu etkisinin olduğu az sayıda çalışmada bildirilmiştir. Tosilizumab (8 mg/kg) kullanılan 63 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, klinik iyileşme gözlenirken ciddi advers olay veya ölüm bildirilmemiştir (26). Özellikle IL-6, ferritin düzeyleri, trombosit sayısı, CRP vb. inflamatuvar belirteçler ile hemofagositozis skoru (H skoru) gibi hiperinflamasyonun göstergeleri izlenerek tek doz bile olsa tosilizumab tedavisi önerilmektedir (27). NIH kılavuzu, konu ile ilgili yeterli çalışma olmadığı için tosilizumab kullanımını ne önermekte ne de karşı olduğunu belirtmektedir (2).

Tosilizumab, 8 mg/kg dozunda (maksimum 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg i.v. olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgulardaki değişimler göz önüne alınarak 12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir. Tosilizumab gebelik, nötropeni ($< 500 \text{ mm}^3$), aktif tüberküloz, aktif hepatit B/C, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir. Tosilizumab CRP sentezini engellediği için tedavi sonrası akut faz yanıtının değerlendirilmesinde CRP yanıtına güvenilmemelidir (25).

Anakinra:

İnterlökin-1 (IL-1) inhibitörüdür. MAS gelişen olgularda anakinra tedavisi de uygulanabilir. NIH rehberi yeterli çalışma olmadığı için bu ilacın kullanımını ne önermekte ne de karşı olduğunu belirtmektedir (2). Sağlık Bakanlığı Rehberinde erişkin MAS olgularında kullanılması önerilmektedir. Ülkemizde Kineret® ticari adıyla bulunmaktadır. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre uygulama yapılır. Hafif olgularda günde bir-iki kez 100 mg subkutan uygulanabilirken, şiddetli veya çok şiddetli MAS bulguları varlığında günde 3 kez 200 mg i.v. uygulamaya kadar doz artırılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir (25).

H skoru pozitif olup pansitopeni, hiperkoagülopati, akut böbrek hasarı ve hepatobilyer disfonksiyonla karakterize sHLH sendromu olan 7 erkek hastada anakinra kullanılmış ve tedavi ile H skorunun düştüğü ve mortalitenin azaldığı bildirilmiştir (28).

Anakinra yaygın olarak enjeksiyon yerinde reaksiyon, enfeksiyon riskinde artış, baş ağrısı, kolesterol yüksekliği, daha az yaygın olarak nötropeni ve trombositopeni gibi yan etkilere neden olur. Anakinra gebelikte kullanım açısından “Sınırlı insan verisi-Hayvan verisi risk göstermiyor” kategorisinde değerlendirilmektedir. Hayvan çalışmaları yapısal defekt tanımlamamaktadır, ancak embriyonun implantasyonunu engelleyebilir (29).

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler aşırı inflamasyonu baskılar ve akciğerde konakçının inflamatuvar yanıtını azaltarak akut akciğer hasarı ve ARDS gelişimini önler. Ancak virüslere karşı konakçının savunmasında kilit rolü olan immun yanıtı inhibe ettiği için viral klirensi azaltma ve sekonder enfeksiyon riskini artırması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 hastalığında rutin olarak önerilmemektedir. Avrupa Yoğun Bakım Derneği Sepsis Kılavuzunda ise sadece mekanik ventilasyondaki ARDS olgularında 0.5-1 mg/kg/gün metilprednizolon 5-7 gün süreyle zayıf kanıt düzeyi ile önerilmekte, ARDS olmayan pnömonide önerilmemektedir (30). Ancak RECOVERY çalışmasında deksametazon alan grupta destek tedavisine göre mortalite daha düşük bulundu. Bu çalışmada 6 mg/gün deksametazon kullanan 2104 hasta ile destek tedavisi alan 4321 hasta 28 günlük mortalite açısından karşılaştırıldı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda deksametazon grubunda mortalite %29, destek tedavisi grubunda %40 ($p<0,001$) ; oksijen ihtiyacı olan hastalarda deksametazon grubunda mortalite %21, destek tedavi grubunda ise %25 ($p=0,002$) olarak bulundu. Oksijen veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda bu çalışmadan sonra 10 güne kadar 6 mg/gün deksametazonun kullanımı kılavuzlarda önerilmeye başladı. Oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda ise faydası gösterilemedi (31). Kortikosteroidlerin gebelikte kullanımı önerilmekte ancak çocuklarda kullanımı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır (2).

Konvalesan (immün) plazma:

Konvalesan “iyileşmiş kişi” anlamına gelmektedir. SARS-CoV-2 geçiren ve iyileşen hastalardan alınan plazmada bu virüsü bağlayan ve nötralize eden antikorlar sayesinde alıcıda iyileşme sağlanmaktadır. Vericinin plazmasında bulunan antikor düzeyi tedavi etkinliği ile ilişkilidir. Tedavi etkinliği konusunda yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur. Tedavinin güvenilirliği konusunda yapılan çalışmalarda ise %1’den az ancak ciddi risk oluşturabilecek transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, transfüzyona bağlı aşırı volüm yüklenmesi, alerjik reaksiyonlar veya ölüm gibi sonuçlar bildirilmiştir (2).

İnfluenza, MERS ve Ebola enfeksiyonlarının tedavisinde daha önce kullanılmış olan konvalesan plazma tedavisi ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda kritik COVID-19 hastalarında kullanımında hastanede yatış süresi ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (32). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 5 hastalık bir seride konvalesan plazma tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada plazma tedavisi sonrası 3. günde hastaların ateşi düş-

müş, SOFA skoru gerilemiş, PaO₂/FiO₂ oranı ise tedavinin 12. gününde artmış ve hastalar ARDS'den çıkmıştır. Yine 12. günde hastalarda SARS-CoV-2 antikor düzeyi artmıştır (33).

Ülkemizde Kızılay tarafından COVID-19 geçirip iyileşmiş, üzerinden 14 gün geçmiş ve son 72 saatte alınan PCR testi negatif olan hastalardan kan alınarak aferez yöntemi ile konvelasan plazma elde edilmektedir. 18-60 yaş arası, erkek veya gebe kalmamış kadınlar bağışçı olabilmektedir. Vericiler haftada 1 defa toplamda ise 3 defa bu amaçla kan verebilmektedir. Alınan kandan en fazla 600 ml plazma elde edilmektedir. Özellikle yoğun bakımdaki hastalarda yüklenme olmasın diye verilmesi önerilen plazma miktarı 200 ml'dir (34). Gebe ve çocuklarda kullanımı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

İmmunglobulin:

Patojen spesifik immunglobulinler CMV, Varisella tedavilerinde daha önce kullanılmıştır. SARS-CoV-2 spesifik immunglobulin kullanımı konusunda yeterli çalışma olmadığı için kullanımı konusundaki öneriler belirsizdir (2). Patojen spesifik olmayan immunglobulinlerin (İVİG) COVID-19 tedavisinde kullanımı ise önerilmemektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada İVİG alan 174 COVID-19 tanılı hasta, İVİG almayan 154 hasta ile karşılaştırılmış; 28 ve 60 günlük mortalite açısından fark görülmemiştir (35).

IV. Antikoagulan Tedavi:

COVID-19 hastalarında tromboembolik olayların gelişebildiği ve buna bağlı olarak ölüm sıklığının arttığı bilinmektedir (36,37). Tromboembolik olayların gelişme mekanizmaları, virüsün ACE-2 reseptörüne bağlanması ile ve/veya doğrudan endotel hasarına yol açması, sepsiste gözlendiği gibi kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı sonucu inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu ve hastane yatışı ve hareketsizliğe bağlı stazdır (25). COVID-19'un şiddeti ve tromboembolik olaylar arasında kesin ilişkiyi gösteren bir çalışma olmasa da özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (38,39). COVID-19 ile birlikte ARDS olan hastalar ile sadece ARDS olan hastalar karşılaştırıldığında, pulmoner emboli riskinin COVID-19 pozitif grupta daha yüksek olduğu görülmüştür (39).

Hastaneye yatırılmayan hastalarda koagulopati belirteçlerinin rutin ölçümü veya rutin tromboz profilaksisi önerilmemektedir (2). Destekleyen yeterli çalışma olmamasına karşın, yatan hastalarda aktif kanama veya trombositopeni olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanması önerilmektedir (25,40). Yatıştan sonra en geç 2 günde bir koagulopati belirteçlerinin takip edilmesi ve trombosit < 100.000/μl, PTZ'de 3 sn uzama, aPTT'de 5 sn uzama, fibrinojen düzeyinin < 150 mg/dl veya D-Dimer düzeyinde 4-6 kat artış olması halinde profilaksiye başlanması ise diğer bir öneridir (25). Asemptomatik derin ven trombozunu tespit etmek için rutin günlük ultrason yapılması önerilmemektedir (40).

Tromboz profilaksisinde önerilen antikoagulan ilaçlar, kısa yarı ömürleri nedeniyle enoksaparin, fondaparinux veya standart heparindir (40). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda genelde enoksaparin önerilmektedir. D-dimer < 1000 ng/ml olan hastalarda profilaksi dozunda enoksaparin (40 mg/gün); D-dimer > 1000 ng/ml olan hasta-

larda ise 0,5 mg/kg 2x1 enoksaparin önerilmektedir. Kreatinin klirensi < 30 ml/dk. olan hastalarda D-Dimer düzeyinden bağımsız olarak ise standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3x1 başlanır.

COVID-19 tanısı konduğu sırada hastalar başka hastalıkları nedeniyle antikoagulan veya antiplatelet tedavi alıyorsa bu tedavilere devam edilmelidir. Atriyal fibrilasyon, inme veya venöz tromboembolizm (VTE) öyküsü nedeni ile oral antikoagulan veya K vitamini antagonisti kullanılan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparine geçiş düşünülmelidir. Eğer hastanın VTE öyküsü son 90 gün içinde ise heparin veya enoksaparin tedavi dozunda verilmelidir; 90 günden daha uzun bir süre önce olan bir VTE tablosu varsa antikoagulan tedavi profilaksi dozunda verilir.

Eğer hastada daha önce heparin ilişkili trombositopeni (HIT) gelişme öyküsü varsa fondaparinux tercih edilmelidir. Doz kreatinin klirensine göre ayarlanır. Kreatinin klirensi >50 ml/dk. ise fondaparinux 2.5 mg sc 1x1; kreatinin klirensi 50-30 ml/dk. arasında ise 1,25 mg sc 1x1 yapılır. Eğer kreatinin klirensi < 30 ml/dk. ise fondaparinux önerilmez (25).

Antikoagulan verilemeyen veya aktif kanaması olan veya trombositopenik hastalarda pnömotik basınç uygulaması önerilir.

Oral antikoagulanlar COVID-19 hastalarında ilaç etkileşimi çok fazla olduğu için genelde önerilmez. Özellikle Lopinavir/Ritonavir kombinasyonunda rivaroksaban ve apiksaban dozu azaltılmalıdır. Genel olarak tromboz profilaksisinde apiksaban 2,5 mg 2x1; rivaroksaban 10 mg 1x1 ve dabigatran 110 mg 2x1 olarak kullanılabilir. Tromboz geliştirse verilecek tedaviler enoksaparin (1 mg/kg sc 2x1) veya standart heparin (80 mg/kg bolus + 18 U/kg/saat idame) veya fondaparinux (< 50 kg: 5 mg sc; 50-100 kg: 7,5 mg) şeklindedir.

COVID-19 hastalarında yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) bağlı kanama nadirdir. Majör kanama gelişen hastalarda trombosit transfüzyonu, taze donmuş plazma veya kriyopresipitat verilebilir.

Taburculuk sonrası COVID-19 hastalarında tromboz profilaksisi konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. İtalyan Tromboz ve Hemostaz Derneği taburculuk sonrası 7-10 gün daha profilaksinin uzatılmasını önermektedir (41). Amerikan Hematoloji Derneği ise taburculuk sonrasında profilaksiyi kanama riskini artırdığı için önermemektedir (42,43). Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde taburculuk sonrası tromboz profilaksisine hastanın D-Dimer ve inflamasyon belirteçlerine göre karar verilmesi önerilmektedir (25):

- Taburculuk sırasında D-Dimer halen yüksek ise 3 ay daha tromboz profilaksisi yapılmalıdır.
- Taburculuk öncesinde D-Dimer yüksek ancak taburculukta normale döndüyse 1 ay daha tromboz profilaksisi yapılmalıdır.
- Taburculuk öncesi D-Dimer normal, ancak inflamasyon belirteçleri yüksek olup taburculukta normale dönmediyse 1 ay daha tromboz profilaksisi yapılmalıdır.

- Taburculuk öncesi D-Dimer ve inflamasyon belirteçleri normal ise profilaksi taburculukta kesilebilir.

V. Adjuvan Tedaviler:

Vitamin C:

Vitamin C (askorbik asit), suda çözünen bir vitamin olup serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında rol oynar. Endojen katekolamin sentezinde kofaktör olarak görev alır. Hüresel immünite ve vasküler bütünlüğün sağlanmasında etkilidir. Oksidatif stress sırasında daha fazla vitamin C ihtiyacı olabileceği düşüncesiyle COVID-19'a bağlı sepsis ve ARDS olgularında yüksek doz vitamin C'nin inflamasyon ve vasküler hasar üzerine etkisi araştırılmaktadır. COVID-19 dışı sepsis olgularında yüksek doz vitamin C kullanımının faydası net olarak gösterilememiştir (44-46). ARDS veya sepsis görülmeyen COVID-19 hastalarında oksidatif stress olmayacağı için yüksek doz vitamin C kullanımı önerilmemektedir (2). Ayrıca yüksek doz vitamin C verilen hastalarda, kan şekeri ölçümlerinin yanlışlıkla yüksek saptanabileceği akılda tutulmalıdır (47).

Vitamin D:

Kemik ve mineral metabolizmasında önemli yeri olan vitamin D'nin B hüresi, T hüresi ve antijen sunucu hücrelerde de reseptörü olup immün yanıtta etkisi olduğu düşünülmektedir. Vitamin D seviyesi düşük olan yaşlılarda toplum kökenli pnömoni riskinin arttığı gösterilmiştir (48). ABD'de siyah ırk ve İspanyol etnik kökene sahip kişilerde vitamin D seviyesi genel olarak daha düşük olup, bu kişilerde COVID-19 sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (49). Vitamin D verilen sağlıklı veya otoimmün hastalığı olan bireylerde, T regülatör hücre sayısının ve aktivitesinin arttığı görülmüştür (50). Akut üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığı da vitamin D desteği alanlarda daha az saptanmıştır (51). Ancak kritik hastalarda vitamin D desteğinin hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (52,53). COVID-19 tedavisi ve korunma konusunda vitamin D'nin etkinliği açısından yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle kullanımı konusunda öneriler net değildir (2).

Çinko:

Çinko, hücre içerisinde bazı RNA virüslerinin replikasyonunu bozmakta, sitotoksik ve apoptozu indükleyici etki göstermektedir. Çinkonun COVID-19 tedavisindeki rolü araştırılmaktadır. Uzun süreli kullanımda anemi, lökopeni, irrevesibl myelopati, parestezi, ataksi ve spastisiteye neden olabildiği için COVID-19'a karşı koruma tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (2).

İzlem

Hastanede İzlem:

Yatan hastalar için yatış anında kan tetkikleri (tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, total bilirubin, LDH, CPK, D-dimer, ferritin, troponin, CRP) ve akciğer grafisi incelemesi yapılmalıdır. Yatış sürecinde hastaların günlük klinik durumları değerlendirilir. Klinik durumundaki değişikliklere göre gereken tetkikler tekrarlanır. Ak-

ciğer grafisi normal olan, ancak hastada ağır hastalığı gösteren aşağıdaki 4 kriterden biri varsa tomografi çekilmelidir:

1. Solunum sıkıntısı
2. Oksijen saturasyonunun düşük olması ($SpO_2 < \% 93$)
3. Solunum dakika sayısının ≥ 24 olması
4. Solunum sistemi muayenesinde diğer patolojik bulguların varlığı.

Hastanın klinik durumuna göre akciğer grafisi tekrarlanabilir. Klinik durumda belirgin bozulma olmadıkça tomografinin tekrar edilmesi önerilmez (1).

Evde Hasta İzlemi:

Hastaneye yatışın gerekli olmadığı düşünülen hasta grubunda, hastalar semptomlar düzeline kadar uygun tedavi başlanarak evde takip edilebilir. Ancak hastanın sosyal koşulları uygun değilse (evde oda sayının az olduğu ve kişi sayısının çok olduğu uygunsuz ev koşulları, hastanın izolasyon kurallarına uyum sorununun düşünülmesi, evde yaşayan > 65 yaş ve/veya COVID-19'un ağır seyretmesine neden olabilecek risk faktörü olan birey varlığı, vb.) var ise hekim kararı ile hastanede takip edilebilir. Hastalar klinik durumlarında bozulma olması halinde hastaneye başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

Hastaneye yatırılan ve taburculuk kriterlerini taşıyan hastalar da iyileşme sürelerini evde tamamlayabilirler. Hasta evine gönderilirken ilgili hastane tarafından, COVID-19 için kullanacağı ilaçları ve yeterli sayıda maske verilir. Taburculuk sırasında HSYs (Halk Sağlığı Yönetim Sistemi) kullanıcısı tarafından hastanın HSYs'deki Vaka Durumu "Taburcu, Evde İzlem" olarak güncellenir. Hastaların semptomsuz geçirilen 3 günü takiben en az 14 gün evde izole olmaları sağlanmalıdır. Bu sürenin sonunda test yaptırmadan işe başlayabilir, işe başlayan kişinin maske ile dışarı çıkması ve çalışması sağlanmalıdır (54).

İzolasyon Sonrası İzlem:

Tedavi süreci tamamlandıktan sonra evde izole edilen hastaların birçoğunda depresyon, anksiyete veya korku sıkça gelişebilmektedir. Bu hastalar halen bulaştırıcı olmaları nedeniyle psikolojik destek almakta da zorluk çekmektedir. İzolasyon bitiminden sonraki dönemde ise etiketlenme korkusu önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu hastalara izolasyon süresince yoga veya nefes egzersizleri önerilmeli, izolasyon sonrasındaki süreçte ise maske takarak işlerine dönmeleri sağlanmalıdır. İzolasyon sonrasındaki süreçte özgüven sorunu yaşayan hastalara mutlaka psikolojik danışmanlık önerilmelidir (55).

Akciğer enfeksiyonu geçiren hastaların ilk tanı konduktan 60 gün sonraki değerlendirmelerinde %87,4'ünün en az bir semptomunun olduğu ve bunun daha çok halsizlik ve nefes darlığı olduğu görülmüştür (56). Bu hastaların bir kısmı oksijen kullanmak zorunda kalabilmektedir. Rutin izlem genel olarak gerekli değildir. İyileşmiş hastaların klinik durumlarına göre izleme devam edilebilir. Pandemi sürecinde tanımaya başladığımız COVID-19'un etkilerini, bu hastalığı geçiren hastaların orta-uzun dönem izlem sonuçlarının yayınlanması ile daha net değerlendirebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Bilimsel Danışma Kurulu, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2 Ağustos 2020. (<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>).
2. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (Erişim: 24 Temmuz 2020).
3. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; 71:732-9.
4. Pastick KA, Okafor EC, Wang F, Lofgren SM, Skipper CP, Nicol MR, et al. Review: Hydroxychloroquine and Chloroquine for Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). Version 2. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7:ofaa130.
5. PLAQUENIL® (hydroxychloroquine) FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/009768Orig1s051lbl.pdf
6. RECOVERY trial investigators. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>. (Erişim: 08 Haziran 2020).
7. NIH halts clinical trial of hydroxychloroquine <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>. (Erişim: 08 Temmuz 2020).
8. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19 <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. (Erişim: 08 Temmuz 2020).
9. WHO "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments: Update on hydroxychloroquine. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. (Erişim: 18 Haziran 2020).
10. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* 2020; 10.1016/j.eng.2020.03.007.
11. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *bioRxiv preprint*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
12. University of Liverpool, COVID-19 Drug Interactions. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
13. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11:222.
14. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-99.
15. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 10.1038/s41586-020-2423-5.
16. Food and Drug Administration. Remdesivir by Gilead Sciences: FDA warns of newly discovered potential drug interaction that may reduce effectiveness of treatment. 2020. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/remdesivir-gilead-sciences-fda-warns-newly-discovered-potential-druginteractionmay-reduce>. (Erişim: 02 Temmuz 2020).

17. Hoffmann C. Treatment. In: Kamps BS, Hoffmann C, eds. Covid Reference, Edition 2020-2. SteinHauser Verlag; Amedeo, Germany; 2020. Website www.covidreference.com (Erişim: 12 Nisan 2020).
18. Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. Azithromycin inhibitsthe replication of Zika virüs. *J Antivirals Antiretrovirals* 2018;10:6-11.
19. Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis* 2015; 1:317-26.
20. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:2034-44.
21. ZITROMAX®(azithromycin)-FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050710s039,050711s036,050784s023lbl.pdf.
22. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949.
23. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15:327-47.
24. Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38:529-32.
25. Bilimsel Danışma Kurulu. COVID-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 31 Temmuz 2020. <https://Covid19.Saglik.Gov.Tr/>
26. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:10970-5.
27. Bergin N, Browne P, Murray P, Conlon CN, Choitir CN, Adams R, et al. Interim recommendations for the use of tocilizumab in the management of patients have severe COVID-19 with suspected hyperinflammation. 2020. <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/interim-recommendations-for-the-use-of-tocilizumab-in-the-management-of-patients-with-severe-covid-19.pdf>
28. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M, et al. Favorable anakinra responses in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe* 2020; 28:117-23.e1.
29. EMC, Kineret 100 mg solution for injection in a pre-filled syringe. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/559/smpc>
30. ESICM, Surviving Sepsis Campaign Rapid Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. <https://www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/>
31. Horby P, Shen Lim W, Emberson J. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. medRxiv. 2020; Preprint. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>
32. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:583-91.
33. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020; 323:1582-9.
34. <https://kanver.org/plazma/>

35. Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. medRxiv. 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061739>.
36. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20.
37. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-9.
38. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1743-6.
39. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089-98.
40. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients with Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; S0012-3692(20)31625-1
41. Marietta M, Ageno W, Artoni A, Candia ED, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISSET). *Blood Transfus* 2020; 18:167-9.
42. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019; 54:1901647. :1901647.
43. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 *J Thromb Haemost* 2020; 18:1023-6.
44. Wei XB, Wang ZH, Liao XL, Guo WX, Wen JY, Qin TH, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *Eur J Pharmacol* 2020; 868:172889.
45. Fowler AA III, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322:1261-70.
46. Kim WY, Jo EJ, Eom JS, Mok J, Kim MH, Kim KU, et al. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J Crit Care* 2018; 47:211-8.
47. Hager DN, Martin GS, Sevransky JE, Hooper MH. Glucometry when using vitamin C in sepsis: a note of caution. *Chest* 2018; 154:228-9.
48. Lu D, Zhang J, Ma C, Yue Y, Zou Z, Yu C, et al. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr* 2018; 51:435-9.
49. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31:48-54.
50. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, Gratton B, Doree C, Kimber CE, et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: a systematic review. *PLoS One* 2019; 14:e0222313.

51. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356:i6583.
52. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Reidl R, Christopher KB, Pachler C, Purkart TU, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:1520-30.
53. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, Banner-Goodspeed VM, et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med* 2019; 381:2529-40.
54. Bilimsel Danışma Kurulu, COVID-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu), Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi Ve Filyasyon Rehberi, 1 Haziran 2020.
55. Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, Kaavya J, Kumar NS, Laldinmawii G, et al. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients - is it mandatory? *Sci Total Environ* 2020; 729:139021.
56. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324:603-5.