

PAPER DETAILS

TITLE: Covid 19 Enfeksiyon tedavisi

AUTHORS: Mustafa UGUZ,Burak ESKUT

PAGES: 17-31

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1224034>

REVIEW

Covid 19 Enfeksiyon Tedavisi

Mustafa UĞUZ¹  Burak EŞKUT² 

- 1 Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Mersin
- 2 İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Kliniği. Bozyaka/İzmir

ÖZET:

Korona virüs hastalığı 2019 (Covid 19) 2019 yılı aralık ayında Çin'in Wuhan bölgesinden başlayarak bugün tüm dünyayı etkisi altına alarak pandemi boyutuna ulaşmıştır. Asemptomatik hastalıktan, ağır pnömoni klinğine kadar ilerleyen geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Tedavi protokolleri halen rehber önerileri ve klinik çalışmalar ile sınırlıdır ve henüz kullanıma girmiş spesifik bir tedavi ve profilaksi yöntemi mevcut değildir. Uluslararası rehberlerde tedavi protokollerinde yer alan hidroksiklorokin ve favipiravir ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberine göre tedavide kullanılmakta ve hastaların tedavisinde fayda sağlamaktadır. Gebelerde ise favipiravir kullanılmadığından lopinavir ve ritonavir kullanılmaktadır. Remdesivir, son zamanlarda COVID-19 için etkili olduğu çalışmalar mevcuttur. COVID-19 tedavisinde immün plazmanın da etkili olduğuna dair görüşler bulunsa da etkinliğine dair net bilimsel çalışmalar halen yetersizdir. Özellikle ileri evre olgularda komplikasyon olarak karşımıza çıkan tromboz, antiagregan tedaviyi de gündeme getirmiştir. Spesifik tedavi arayışları devam etmekte ve daha iyi planlanmış geniş olgu sayılı bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, Hidroksiklorokin, SARS-Cov-2

ABSTRACT:

Corona virus disease 2019 (COVID-19) is a pandemic, arised from China at 2019 December and affecting wide world nowadays, is a wide clinical spectrum from asymptomatic to serious pneumonia. Currently, treatment protocols are based on suggestions from guidelines and clinical trials, but already there is no spesific treatment or prophylaxis method. Nevertheless hydroxychloroquine and favipiravir are in use in our country by the guidance of Republic of Turkey Ministry of Health COVID-19 Guidelines and found to be benefical. Among pregnant patients lopinavir and ritonavir are in use, instead of favipiravir. Recently published data showed benefical effect of remdesivir. In management of COVID-19 no twith standing there is convinction that immune plasma is affective, there is lack of data. Recently, thrombosis is seen among critical cases, revived antiaggregant treatment. Specific treatment searches are ongoing, and better planned scientific studies with larger number of cases are needed.

Keywords: COVID-19, Hydroxychloroquine, SARS-Cov-2

Cite this article as: Uğuz M, Eşkut B. Covid 19 Enfeksiyon Tedavisi. Medical Research Reports 2020; 3(Supp 1):17-31

COVID 19 TEDAVİ YAKLAŞIMI

2019 Aralık ayı içerisinde Çin halk cumhuriyetinin Wuhan bölgesinde yoğun bir şekilde izlenmeye başlayan pnömoni vakaları ile başlayan süreç günümüzde tüm dünyayı etkisi altına alan bir pandemi sürecine dönüştü. Korona virüs hastalığı 2019 (Covid 19) olarak tanımlanan hastalık; klinik olarak asemptomatik hastalıktan ağır viral pnömoniye kadar uzanan geniş bir yelpazede klinik oluşturmaktadır. Etken SARS-CoV-2, corona virüs ailesinden zarflı bir RNA virüsüdür. Genom dizisi yarası orijini koronavirüsle %96 ve 2003 yılında yine Çin’de ortaya çıkan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) etkeni SARS-CoV ile %79,5 oranında benzerlik göstermektedir (1, 2). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu virüsü SARS-CoV-2 ve bu virüse bağlı oluşan hastalığı da *coronavirus disease-2019* olarak tanımladı (3). Yüksek mortalite oranları nedeniyle medikal ve sosyoekonomik bir karmaşaya neden olan hastalığın geçen 7 aylık süreye ve yapılan yoğun klinik çalışmalara rağmen halen spesifik bir tedavisi ve aşısı mevcut değildir. Günümüzde tedavi rejimlerinde kullanılan birçok ilaç COVID 19 tedavisinde etkinliği tam olarak bilinmeyen, başka alanlardaki

tedavi edici etkileri veya in vitro çalışma sonuçları ile yarar sağlayacağı umut edilen ilaçlardır (4, 5).

Spesifik profilaksi yöntemi, aşısı ve tedavi yöntemi olmaması, klinik seyrin %5-10 olguda ağır seyretmesi nedeniyle tüm dünyada çok ciddi can kayıplarına neden oldu. Tüm çabalara rağmen hastalığın salgın boyutunda etkileri ve yayılım hızı kontrol altına alınamadı. Bu nedenle tedavi boyutunda kullanılacak spesifik ilaçların ve profilaksi rejimlerinin bulunması pandeminin kontrolü ve can kayıplarının önüne geçilebilmesi için hayati öneme sahiptir (6, 7).

Ülkemizde ve tüm dünyada rehberlerin önerileri doğrultusunda sık kullanılan tedavilerin 4 ana amacı vardır;

- 1) Virüsün hücre içine girişini engellemek
- 2) Replikasyonunu azaltmak veya inhibe etmek
- 3) Hastalığın neden olduğu artmış ve kontrol edilemeyen inflamasyon yanıtını baskılamak
- 4) Hastalığı atlatarak hayatta kalan hastalardan elde edilen virüse karşı antikor barındıran immün plazma tedavileri ile virüsün nötralizasyonunu sağlamaktır (8). Ayrıca hastalığa bağlı komplikasyonların önüne geçmek için kullanılan virüse

spesifik olmayan (düşük molekül ağırlıklı heparin gibi) tedavi rejimlerinde yer almaktadır (9).

Virüsün Hücre İçine Girişini Engelleyen İlaçlar

1-Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin 1930'ların sonunda antimalaryal tedavi seçeneği olarak üretilmesine karşın barındırdığı immünmodulator etkiler nedeni ile 50 yılı aşkın süredir sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (10-12). Her iki molekülde virüsün hem hücreye girişini hemde sonraki aşamaları inhibe ederek etki eder. Konak hücrede anjiyotensin konverting enzim 2 (ACE2)'nin glikosilasyonunu inhibe ederek virüsün hücreye girişini engeller. Ayrıca zayıf alkali özellikleri sayesinde endozom pH'sını arttırarak asidifikasyonu engelleyerekte inhibitör etki gösterir.13 Klorokin alındıktan sonra hızlı emilim göstererek yüksek bir doku konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğerde %50'si desetilklorokine metabolize olurken, yaklaşık %50'si ise değişikliğe uğramadan idrar ile atılır. Klorokinin uzun dönem kullanımı hayatı tehdit eden kardiyak yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir. Kardiyak patoloji olmayan hastalarda bile kardiyomyopati,

ölümcül aritmiler ve kardiyak tam bloklar ortaya çıkabilmektedir. Toksik retinopati uzun süreli kullanımda karşılaşılabilen diğer bir yan etkidir. Bu nedenle tespit edilen makulopati, retinopati, kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, 500 milisaniye'nin üzerinde QT aralıklarında ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği durumunda kullanımı kontrendikedir veya kar zarar değerlendirilmesi iyi yapılmalıdır (13). Hidroksiklorokin kullanımı ile mevcut yan etkilerin azaltılabileceği görüşü hakimdir (14). Özellikle uzun QT gelişimine sinerjistik etkilerinden dolayı makrolidler (özellikle azitromisin) ile kombinasyonunun önerilmediği bir çok bildiri ve görüş mevcuttur (15). Biz de klinik uygulamalarda klorokin kullanımında özellikle azitromisin kombinasyonundan kaçınılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Daha önce SARS-COV-1 ve MERS-CoV virüslerine karşı in vitro etkinliği gösterilmiş olan klorokin yine aynı aileye ait bir virüs olan SARS-CoV 2'yi Vero E6 hücrelerinde 48 saatte EC50; 1.13µM değeri ile güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmesi üzerine klinik kullanımı gündeme gelmiştir (16). Takip eden dönemden günümüze kadar ilk olarak Çin kaynaklı olmak üzere birçok klinik çalışma yapılmış olmasına rağmen halen net olarak

etkinliği ve gerekliliği üzerine uzlaşa sağlanamamıştır.

Wang ve arkadaşlarının Çin’de yaptıkları çalışmada; Klorokin’in Vero E6 hücrelerinde virüsün hem hücre içerisine giriş noktasına hem de sonraki safhalarda etki ederek yeterli antiviral etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada romatoid artrit tedavisinde kullanılan 500 mg/gün dozunda dahi EC50 değerinin 6.90 μ M gibi SARS Cov-2 enfeksiyonunu engellemeye yetecek doza ulaştığını belirtmişlerdir. Bu neden çalışma sonucunda klorokin Covid-19 enfeksiyonuna karşı etkili, ucuz ve düşük yan etki profiline sahip bir molekül olarak kabul etmişlerdir (17).

Gao ve arkadaşlarının yine Çin’de organize ettikleri çok merkezli çalışmada (ChiCTR2000029939, ChiCTR2000029935, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029898, ChiCTR2000029868, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029803, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760, ChiCTR2000029740, ChiCTR2000029609, ChiCTR2000029559, and ChiCTR2000029542) ; klorokin in vitro olarak düşük konsantrasyonlarda dahi (EC50 1.13 μ M) virüs üzerine inhibe edici

etkiler gösterdiği ve sitotoksik konsantrasyon dozunun CC50 100 μ M gibi yüksek konsantrasyonlarda olduğu, düşük yan etki profilinin olduğu belirtilmiştir. Bu veriler ışığında Çin’de 10 farklı merkezde planlanan klinik çalışmalar sonucunda 100’den fazla hasta değerlendirilmiş; klorokin tedavisinin pnömoni gelişimi ve alevlenmelerini kontrol altına aldığı, radyolojik iyileşmeleri hızlandırdığı, viral yükte azalmalara neden olduğu ve düşük yan etki profiline sahip olduğu ortaya konulmuştur. Bu verilere dayanılarak 2020 Şubat ayından itibaren klorokin COVID 19 enfeksiyonuna bağlı pnömoni tedavisinde güvenli ve etkili ilaç olarak Çin rehberlerinde yer almaya başlamıştır (18, 19). Ancak bu değerlendirmenin nasıl yapıldığı, kontrol grubu ve tedavi protokolleri literatür ile paylaşılmadığı için güvenilirliği sorgulanmaktadır.

Pacheco ve arkadaşlarının tamamlanmış 1 randomize ve 1 randomize olmayan çalışma ile çalışma süreci devam eden 28 çalışma verilerini analiz ettikleri yayınlarda günümüzde de kabul edildiği gibi tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. 72 olgunun irdelendiği çalışmada klorokin kullanımı sonrası 7. günde yapılan nazofarengeal örneklemede viral yükte belgin düşme saptanan çalışmalar olmakla beraber istatistiksel olarak kontrol grubu ile fark tespit edilemeyen çalışmalar da

mevcuttur. Yazar mevcut çalışmalar ile klorokin kullanımının etkinliği konusunda net yorum yapılamayacağını randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmiştir (5, 20).

Mao ve arkadaşları toplam 18 çalışmayı (9 yayınlanmış makale, 3 klinik çalışma, 3 in vitro çalışma, 3 konsensus) irdelleyerek elde ettikleri metaanalizde; klorokin kullanımının COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde etkin ve etkili bir molekül olduğu, toleransının yüksek olduğu olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmada dikkat çekici olarak malarya enfeksiyonları açısından pandemik olan bölgelerde COVID 19 enfeksiyon oranlarının düşük olduğu sonucuna varılmıştır (21).

Bir diğer çalışmada ise; COVID 19 tanısı almış 39 olgu irdelenmiş olup 10 gün süre ile 2x300 mg hidroksiklorokin tedavisi alan grupta 6. günde alınan nazofarengeal örneklemede viral RNA kaybı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (%70 ve %12;p<0,001) (22).

Azitromisin kombinasyonu ile hidroksiklorokin kullanan 6 hastada viral klerens 6. günde %100 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmanın diğer kolunda hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyonu kullanan 80 COVID olgusunun 78'inde klinik regresyon sağlanmış ve tedavinin 7. Gününde

nazofarengeal sürüntüde PCR negatifliği %83 olarak saptanırken 8. Günde bu oran %93 e çıkmıştır. Aynı hastalarda 5. günde alınan solunum örneklerinin viral kültürleri negatif olarak sonuçlanmıştır (23).

Klorokin ve hidroksiklorokin'in virüsün hücre girişini engellemesinden yola çıkılarak antiviral profilaksi olarak kullanılması yönünde öneriler bulunmakta ise de bu öneriyi destekleyecek yeterli klinik çalışma ve istatistiksel veri mevcut değildir (24).

Sonuç olarak SARS-CoV-2'ye karşı Klorokin/Hidroksiklorokin'in in vitro aktivitesini gösteren kanıtlar sınırlıdır. Mevcut in vivo çalışmalar; çok küçük vaka sayıları, metodolojik kusurlar ve çelişkili sonuçlar içeren verilerle sınırlıdır. Tedaviler ve etkinlik üzerindeki literatür çalışmalarına rağmen dünya genelinde yayınlanan bir çok rehber de olduğu gibi ülkemizde de sağlık bakanlığının güncellenen rehberlerinde hem tedavi protokolleri hem de riskli temas sonrası profilaksi rehberlerinde klorokin /hidroksiklorokin kullanımı yer almaktadır. Rehberde hospitalize edilmiş vakalarda tedavi algoritmasında yer alırken evde tedavi seçeneğinde de yan etki takibi yapılmaksızın klorokin/hidroksiklorokin kullanımı önerilmektedir. Ayaktan izlenecek asemptomatik kesin COVID-19 tanısı almış olgularda Hidroksiklorokin

2x200 mg dozunda 5 gün süre ile tedavi önerilmekte iken hafif/ağır pnömoni kliniğine sahip Covid 19 tanısı almış olgularda ilk gün 2x400 mg yükleme dozunu takiben 2x200 mg şeklinde 5 günlük hidroksiklorokin tedavi protokolü önerilmektedir. Yine aynı rehberde özellikle yüksek riskli teması olan sağlık çalışanlarına hidroksiklorokin kullanımı önerilmektedir (24).

Literatürde yer alan farklı çalışma ve deneyimler de halen net bir uzlaşma oluşmamakla birlikte kliniğimizde takip ettiğimiz Covid 19 kesin tanısı almış bütün olgularda ilk gün 2x400 mg yükleme dozunu takiben 2x200 mg idame dozu ile en az 5 günlük tedavi rejimleri uyguladık. Hospitalize ederek takip ettiğimiz 423 olgudan sadece 2 tanesinde QT uzaması gelişmesi nedeni ile tedavi sonlandırıldı, diğer olgularda tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki saptanmadı. Azitromisin ile kombinasyon tedavisini tercih etmedik. Kliniğimizde klorokin/hidroksiklorokin profilaktik olarak kullanılmamış ve kullanılması önerilmemiştir.

Covid 19 tedavisinde Klorokin/Hidroksiklorokin kullanımının etkinliği ile ilgili daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle asemptomatik veya ılımlı kliniği olan olgularda elde edilmiş sonuçların tedavi etkinliği ile mi

yoksa hastalığın doğal seyri ile mi ilişkili olduğu sorusu düzenlenecek bilimsel alt yapısı yüksek çalışmalar ile kanıtlanmalıdır.

2- Oseltamivir

Oseltamivir influenza tedavisinde kullanılan ve viral partiküllerin hücreden salınımını bloklayarak yayılımını engelleyen bir nörominidaz inhibitörüdür (25). MERS salgını esnasında %30'lara varan eşlik eden influenza enfeksiyonları nedeniyle tedavide oseltamivir kullanılmıştır. Ancak COVID-19 hastalarının yaklaşık %4.3'ünde eş zamanlı influenza enfeksiyonu saptanmıştır (26). Bu nedenle oseltamivirin COVID-19 tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Literatürde lopinavir, oseltamivir ve ritonavir kombine tedavisinin COVID-19 hastalarında 48 saat içinde virülansı kontrol altına aldığını gösteren çalışma dışında, oseltamivirin COVID-19 hastalarında etkinliğini gösteren bir çalışma yoktur (27). Dünya sağlık örgütü (DSÖ) ve ülke kılavuzlarında oseltamivirin influenza şüphesi olmadan rutin kullanımı önerilmemektedir. Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu sadece hastanede yatan, dispne ve hipoksisi olan pnömonili orta seviyeli hastalarda, influenzaya bağlı progresyonu önlemek amacıyla 5 gün 150 mg/gün verilmesini önermektedir (28).

Sağlık Bakanlığı COVID-19 ilk rehberlerde semptomatik tüm hastalara 5 gün süre ile 2x75 mg kullanımı önerilmekteyken son rehberde ise sadece influenza şüphesi olan hastalarda oseltamivir kullanımı önerilmekte, favipiravir ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (29).

Virüsün replikasyonunu inhibe eden veya azaltan tedaviler

1-Favipiravir

Favipiravir Japonya’da influenzaya karşı kullanılan Ebola, Nörovirüs, Enterovirüs gibi birçok RNA virüsüne de etkili olduğu gösterilen, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olan bir pürin analogudur (30, 31). Birçok RNA virüsüne de etkili olduğu gösterilen favipiravir SARSCoV-2 virüsünde de etkin olabileceği düşünülerek tedavide kullanılmaya başlanmıştır (31). İn vivo çalışmalarda Favipiravirin influenza için Vero E6 hücrelerinde EC50 değeri daha düşükken, Ebola (EC50 67 µM) ve SARS-CoV-2 (EC50 61.88 µM) için daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonunda favipiravirin yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir (32). Favipiravir düşük yan etki potansiyeline sahip güvenli bir ilaç olarak kabul edilmekte olup yarılanma ömrü 5 saattir (33).

80 COVID-19 hastasının tedavisinde; favipiravir (birinci gün 2x1600 mg/gün sonra 2x600 mg/gün, 14 gün) + INF inhalasyon (2x 500 milÜ) ile lopinavir/ritonavir (2 x 400mg/100mg, 14gün) + INF inhalasyon (2x 500 milÜ)’un karşılaştırıldığı çalışmada; hastalar, hastalığın başlangıcından itibaren 7 gün içinde çalışmaya dahil edilmiş, ağır vakalar hariç bırakılmış. Viral klirens süresinin favipiravir grubunda, diğer gruba göre daha kısa olduğu (4 güne, 11 gün) ve yine favipiravir grubunda radyolojik iyileşme hızının (%91.4) diğer gruptan (%62.2) daha iyi olduğu belirtilmiştir. Favipiravir kolunda yan etki sıklığının da daha az olduğu saptanmıştır.³⁴

Güncel veriler ışığında favipiravir tedavisi COVID-19 enfeksiyonunda kendine yer etmiş gözükmektedir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı’nın COVID-19 tedavi rehberinde; ağır pnömoni olası/kesin olgularda, tek başına veya hidroksiklorekin ile birlikte önerilmektedir. Ayrıca hidroksiklorekin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda birinci gün 2x1600 mg/gün, sonraki 4 gün 2x600 mg/gün olmak üzere 5 günlük tedavi şeklinde önerilmiştir. (35)

Bizim de kliniğimizde yaptığımız gözlemlerde özellikle favipravir alan grupta nazofarengeal örneklerden PCR negatifliğinin daha erken dönem de saptandığı dikkat çekmektedir. Ancak konu ile ilgili daha geniş boyutlu ve daha geniş olgu sayılı iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

2- Remdesivir

Ebola ve Marburg virüs enfeksiyonlarının tedavisi amacı ile geliştirilen ve in vitro çalışmalarda SARS-Cov2 virüsüne karşı etkinliği gösterilen nükleotid analogu yeni bir moleküldür. Hüce içerisinde adenozin trifosfat analoguna metabolize olarak viral RNA polimerazı inhibe eder.²⁴ İlacın, virusun RNA polimerazına yüksek düzeyde selektif olması nedeniyle, insanlarda toksik yan etkilerinin düşük olacağı beklentisi vardır. Yarılanma ömrünün uzun olması sayesinde günde tek doz kullanım kolaylığı sağlar. COVID-19 için kullanılan tedavi dozu; intravenöz yolla birinci gün 200 mg/gün, sonraki günler 100 mg/gün olmak üzere 10 günlük tedavi uygulanması şeklindedir (36).

FDA Amerika birleşik devletlerinde; oda havasında oksijen saturasyonu <94, oksijen destek tedavisi ihtiyacı olan, mekanik ventilasyon veya ekstra korporeal membranöz oksijenasyon (ECMO)'da takip edilen çocuk ve erişkin hastalarda

remdesivir kullanımını önermektedir. ECMO'da takip edilen veya mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda ilk gün 200 mg/gün ve takip eden günlerde 100 mg/gün olacak şekilde 10 günlük tedavi protokolü diğer grupta ise 5 günlük tedavi protokolü önermektedir (37). Alanin aminotransferaz normal değerinin 5 katı yüksekse veya glomerüler filtrasyon hızının 30 ml/dk'nın altında olduğu durumlarda remdesivir kullanımı önerilmemektedir (38).

1059 COVID-19 kesin tanısı almış olgunun değerlendirildiği randomize plasebo kontrollü çalışmada; olguların %89'unda şiddetli akciğer parankim tutulumu ve %26 sında invaziv mekanik ventilatör veya ECMO desteği ihtiyacı olan hasta grubunda, Remdesivir tedavisi uygulanan grupta plasebo grubuna göre erken iyileşme veya oksijen desteği ihtiyacının ortadan kalkması yanında sağ kalımda da artış sağladığı ortaya konulmuştur (39).

İtalya ve Fransa rehberlerinde orta ve ağır vakalarda, Hollanda rehberinde ise sadece kritik vakalarda 200 mg/gün başlangıç dozu sonrası, 100 mg/gün toplam 10 günlük tedavi şeklinde remdesivir kullanımı önerilmektedir. Remdesivir tedavisinin COVID-19 enfeksiyonlarında kullanımı ile ilişkili Amerika Birleşik

Devletlerin’de 4 ve Çin’de 2 klinik çalışma yürütülmektedir; yakın zamanda remdesivir’in COVID-19 tedavisinde faz III çalışması sonuçlarının, kılavuzlar için bir öneride bulunmak açısından kaynak oluşturması beklenmektedir (49, 24).

3- Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir (Lop/r) HIV-1 tedavisi için kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Lopinavir sabit dozda farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavirle kombine edilmiştir. Lopinavir, SARSCoV-2’nin ana proteazını inhibe ederek viral replikasyonu engellemek yoluyla etkili olmaktadır. Önceki deneyimlerde Lop/r’in SARS-CoV-1’i in vitro inhibe ettiği ve iki ilacın birbiri ile sinerjistik çalıştığı saptanmıştır (41).

IDSA kılavuzu; lop/r’in sadece klinik çalışma amaçlı kullanılmasını, COVID-19’lu hastaların tedavisinde lop/r ve diğer HIV-1 proteaz inhibitörlerinin tedavideki yerini belirlemek için klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmiştir. Sağlık bakanlığını COVID-19 tedavi rehberinde; lop/r (2 x 400/100, 10-14 gün) COVID- 19 kesin tanıli gebelerde hidroksiklorekin’e alternatif ajan olarak yer almaktadır (35).

SARS hastalarında başlangıç tedavisi olarak LPV/r kullanımının pozitif yönde etkisi COVID-19 hastalarında henüz

gösterilememiştir. Ancak bu durum COVID-19 hastalarında LPV/r ile ilgili yapılmış yeterli sayıda yayın olmaması ile ilgili olabilir. Buna rağmen Çin rehberinde arbidol ile birlikte 10 güne kadar günde iki kez her seferinde 2 kapsül olacak şekilde (200 mg/50 mg/kapsül) LPV/r kullanımı önerilmektedir. Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu sadece hastanede orta seviyeli hastalarda progresyon bulgusu olması durumunda LPV/r kullanımını önerirken, Avrupa rehberleri ise orta ve ağır vakalarda kullanımını önermektedir (42).

Artmış inflamasyon yanıtını baskılamaya yönelik uygulanan tedaviler

1- Tocilizumab

COVID-19 hastalarında ARDS’ye gidiş ve ölümden aşırı proinflamatuvar sitokinlerin tetiklediği hemofagositik lenfositosis, bir başka ifade ile sitokin fırtınası sorumlu tutulmaktadır. Sitokin fırtınası için sürekli ateş, sitopeni, ferritin yüksekliği ve akciğer tutulumu temel özelliklerdir (43). Sendromun kesin bir tanısı olmamakla birlikte bazı skorlamalar tanımlanmıştır ve IL-6’nın COVID-19 ile indüklenen sitokin fırtınalarında yer alan en önemli sitokinlerden biri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle IL-6 reseptör antagonisti olan tocilizumab’ın COVID 19

enfeksiyonlarında kullanımı gündeme gelmiştir.

SARS-CoV-2'ye bağlı sitokin fırtınası tedavisinde tocilizumab'ın akut faz reaktanlarını düşürerek hastaları stabil hale getirdiği ve COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Çin rehberi yaygın akciğer lezyonları olan, IL-6 seviyeleri artmış ağır vakalara tocilizumab tedavisini önermektedir. Çin rehberine göre başlangıç dozu olarak önerilen doz 400 mg'dır (4-8mg/kg). Bu dozun 100 ml SF içinde sulandırılarak 1 saatten uzun sürede verilmesi, ilk dozdan sonra yanıt alınamaması durumunda 12 saat sonra aynı dozun tekrarlanması önerilmektedir. Çin rehberine göre ikiden ve toplamda 800 mg dan fazla ilaç uygulanmamalıdır. Özellikle aktif hepatit ve tüberküloz gibi aktif enfeksiyon varlığında tocilizumab uygulamasından kaçınılmalıdır. Ülkemiz de de sağlık bakanlığı rehberinde sitokin fırtınası tespit edilen olgularda tocilizumab'ın kullanımı önerilmekte ve maksimum doz 800 mg olarak belirtilmektedir (24).

Konvelesan Plasma

Konvelesan Plasma (CP) tedavisi daha önce enfekte olup iyileşen hastaların antikorlarını bulunduran plazmasının yeni

enfekte hastalara uygulanmasını içeren, uzun yıllardır enfeksiyon hastalıkları tedavisinde kullanılan klasik bir immünoterapi yöntemidir. Ayrıca kızamık, su çiçeği, viral kanamalı ateşler, MERS-CoV, SARS-CoV gibi pek çok viral enfeksiyon hastalığı için de kullanılmış bir tedavi yöntemidir (41, 43). İmmun plazma tedavisinin etkinliği için olası bir açıklama, immün plazmadan alınan antikorların viremiyi baskılamasıdır. Viremi çoğu viral hastalıkta enfeksiyonun ilk haftasında zirve yapar. Hasta genellikle 10-14. günlerde birincil bağışıklık yanıtı geliştirir ve bunu virüs klirensi izler. Bu nedenle konvelesan plazmanın hastalığın erken evresinde uygulanmasını daha uygundur. . İmmun plazma uygulamasında amaç enfekte olan hastalardaki virüsün hızlı nötralizasyonunu sağlamak ve enfekte hücrelerde toksisite sonrası fagositozu sağlamaktır. Bu nedenle nakledilen plazmada yeterli miktarda nötralizan antikorun olması önemlidir (41, 44).

Plazma bağışı alınacak bireylerde; hastalığı geçirdiğine dair PCR veya serolojik kanıtın olması, semptomlarının düzelmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş olması, PCR negatif olduğunun gösterilmesi, erkek donör veya gebelik öyküsü olmayan kadın donör olması, eğer ölçülebiliyorsa nötralizan antikor titresinin en az 1/160 olması gibi kriterler aranmaktadır (43-45).

Çin’de yapılan 103 ağır COVID-19 enfeksiyonu kliniğine sahip olguyu içeren klinik çalışmada; standart tedavi alan grup ile standart tedavi+plazma desteği alan grup karşılaştırıldığında klinik iyileşme ve 28 günlük sağ kalımda her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken konvelasan plazma uygulanan grupta nazofaenjal sürüntü örneklerinde erken viral yük kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. On ağır COVID-19 hastasının irdelendiği bir diğer çalışmada ise nötralizan antikor titresi 1/640 olan konvelasan plazma, antiviral ajan ve destek tedavilere ilave olarak hastalara uygulanmış ve hastalık başlangıcından plazma verilmesine kadar geçen süre ortalama 16,5 gün olarak belirtilmiştir. Üç gün içerisinde klinik semptomlarda belirgin düzelme, laboratuvar parametrelerde iyiye gidiş saptanmıştır. Yedi gün içinde akciğerdeki radyolojik bulgulara değişen derecelerde toparlanma olmuştur. Yedi hastada viral klirens sağlanmıştır. Ciddi bir yan etki görülmediği belirtilmiştir (44).

COVID-19 hastalarında CP tedavisinin hangi aşamada verileceği ile ilgili bilgiler net değildir. Genel kural olarak CP tedavisinin semptomların başlamasından sonraki erken dönemde verilmesi önerilmektedir. Temas sonrası profilaksi amaçlı, hafif, orta ve ağır olgularda

kullanımı ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Sağlık Bakanlığı’nın COVID-19 rehberi bilgisayarlı tomografide bilateral yaygın tutulumlu, solunum sayısı $>30/\text{dk}$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$, 5 lt/dk üzeri oksijen desteğine rağmen $\text{PO}_2 < 70$ mmHg veya $\text{SpO}_2 < 90$ olan, mekanik ventilatör ve vazopressör destek ihtiyacı olan, SOFA skoru ve laboratuvar bulguları progrese olan hastalarda CP tedavisini önermektedir (44, 45).

Pilot çalışma sonuçları, immun plazmanın SARSCoV-2 ile enfekte olan kritik hastalar için potansiyel bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda iyileşmiş plazma transfüzyonunun güvenliği ve etkinliği iyi tasarlanmış, kontrollü ve geniş vaka sayısı içeren klinik çalışmalar ile incelenmelidir.

Antikoagulan tedavi

Klinik olarak ağır COVID-19 enfeksiyonu ile seyreden olgularda tromboz sık görülen bir komplikasyondur. Bu hastalarda artmış tromboz riskinin; enfeksiyon, kritik hastalık, komorbiditeler ve ileri yaşla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Patogeneizde enfeksiyon nedeniyle endotel hücrelerde gelişen işlev bozukluğu, aşırı trombin üretimi ve fibrinolizin blokajının yanı sıra hipoksiye bağlı transkripsiyon

faktörlerinde ve viskozitede artış COVID-19 hastalarında gözlenen hiperkoagulabilitede rol oynamaktadır (47). Postmortem akciğer diseksiyon materyallerinde yapılan çalışmada COVID-19 hastalarında saptanan vaskülit ve küçük pulmoner damar oklüzyonu bulgularının yüksek olduğu saptanmıştır (47, 48). Yapılan bir otopsi çalışmasında ölüme neden olan ek patoloji olarak akciğere sınırlı trombotik mikroanjiopati ve akciğerin periferinde çoğunluğu alveolar hemoraji odakları ile ilişkili küçük damar trombus oluşumları gösterilmiştir. Bu çalışmada büyük damar tromboembolisinin izlenmemiş olmasına karşı kapiller alanda mikro embolilerin varlığı tespit edilmiş, COVID-19 tedavisinde sadece viral patojeni hedef alan tedaviler yanında virüsün trombotik ve mikroanjiopatik etkilerinin de tedavide yer alması gerektiği vurgulanmıştır (49).

Çin rehberinde ağır COVID-19 tanısı ile yatan erişkin hastalar için tedavi protokolünde kontrendikasyon olmadığı sürece D-dimer $<10\text{mg/l}$ olan her hastaya standard profilaktik dozda enoxaparin, D-dimer $\geq 10\text{mg/L}$ olan her hastaya kilo bazında ayarlanarak enoxaparin önerilmekte, eğer venöz tromboemboli verifiye edilirse bu hastalara kontrendikasyon yoksa tedavi dozunda antikoagulasyon önerilmektedir (47).

Sağlık Bakanlığı rehberinde ise tüm hastalara profilaksi önerilmektedir. Profilakside GFR dikkate alınarak D-dimer $<1000\text{ng/ml}$ olan hastalarda 40mg/gün enoksiparin, D-dimer $>1000\text{ ng/ml}$ olan hastalarda ise 12 saatte bir 0.5mg/kg enoksiparin kullanımı önerilmektedir (24, 29).

Özetlenecek olur ise ülkemizde ve dünya genelinde güncellenen covid 19 tedavi rehberlerinde asemptomatik COVID 19 olgularda klorokin etkinliği her ne kadar güçlü veriler ile kanıtlanmasa da ilk tercih olarak kabul görmüş tedavi şeklidir. Yan etki profiline dikkat edilerek hastalara başlanması önerilmektedir. Ateş yüksekliği olmayan oda havasında oksijen saturasyon değeri >93 , solunum sayısı $<24/\text{dk}$ şeklinde seyreden asemptomatik hastalarda kabul gören tedavi dozu $2\times 200\text{ mg}$ oral tablet 5 gün şeklindedir. Hafif seyirli COVID 19 pnömoni kliniğine sahip olgularda; başlangıç tedavisi hidrosiklorokin $2\times 200\text{ mg}$ oral tablet 5 gün boyunca veya favipravir $2\times 1600\text{ mg}$ başlangıç dozunu takiben $2\times 600\text{ mg}$ idame tedavi 5 gün şeklindedir. Ağır pnömoni kliniğine sahip COVID 19 olgularında ise başlangıç tedavisi hidrosiklorokin $2\times 200\text{ mg}$ 5 gün ve/veya favipravir $2\times 1600\text{ mg}$ başlangıç dozunu takiben $2\times 600\text{ mg}$ idame tedavi 5 gün şeklindedir.

Hastanın klinik durumuna göre antikoagulan tedavi rehberler ışığında eklenmeli ve sitokin fırtınası ile ilaç yan etkileri açısından uyanık olunmalıdır.

Disclosure of funding sources: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest in the publication of this article.

Kaynaklar:

- 1- Lia T, Lub H and Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients; Emerging Microbes and Infections 2020; 9: 687–690.
- 2- Şener A. COVID-19 (SARS Cov-2) Treatment. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020; 1: 97-104.
- 3- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507-513.
- 4- Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Buono RD, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review J Intern Med 2020;29: 10.
- 5- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. JAMA 2020; 323: 1824-1836.
- 6- WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports-154. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200622-covid-19-sitrep-154.pdf?sfvrsn=d0249d8d_2.
- 7- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Mil Med Res 2020; 7: 11.
- 8- Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses Into the Spotlight. Viruses 2019; 11: 59.
- 9- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? Lancet Infect Dis. 2003; 3: 722-727.
- 10- Meo SA, Klonof DC, Akram J. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19; European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 4539-4547.
- 11- Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID19? A rapid review. BJGP Open 2020.
- 12- Rebeaud ME, Zores F. SARS-CoV-2 and the Use of Chloroquine as an Antiviral Treatment. Published online 2020. doi: 10.3389/fmed.2020.00184.
- 13- Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. Circulation 1991; 83:1888–1894.
- 14- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discovery 2020; 6: 16.
- 15- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W and Xiao G: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020; 30: 269-271.
- 16- Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). Biosci Trends. 2020.
- 17- Tian GZ, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies Jianjun. Biosci Trends 2020; 14: 72-73.

- 18- Leite R, Rachel R. Hydroxychloroquine and chloroquine for COVID-19 infection. Rapid systematic review. Journal of Evidence-Based Healthcare, 2020.
- 19- Gautret P, Lagier JG, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, MorganeMailhe et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents 2020. S0924-8579(20)30099-6.
- 20- Şimşek Y, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19; Turk J Med Sci 2020; 50: 611-619.
- 21- United States Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease (COVID19). People who are at higher risk for severe illness. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>. Accessed April 8, 2020.
- 22- Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med. 2020.
- 23- Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. medRxiv 2020.
- 24- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Rehberi. 14 Nisan 2020.
- 25- Mentré F, Taburet AM, Guedj J, et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. Lancet Infect Dis 2015; 15:150-151.
- 26- De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. Chem Asian J 2019; 14: 3962–3968.
- 27- Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. Pharmacol Ther. 2020; 107512.
- 28- Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An openlabel control study. Engineering, 2020 <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>.
- 29- Bilim Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 14 Nisan 2020 Ankara https://covid19.bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.
- 30- Mc Creary EK, Pogue JM. Coronavirus disease 2019 treatment: A review of early and emerging options. EJMO 2020; 4: 116–125.
- 31- US FDA. Remdesivir letter of EUA. <https://www.fda.gov/media/137564/download> (Accessed on May 01, 2020).
- 32- John H. Beigel, Kay M. Tomashek, M.P.H., Lori E. Dodd, Aneesh K. Mehta, Barry S. Zingma. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 -Preliminary Report. N Engl J Med 2020.
- 33- Kamps BS, Hoffmann C. The new mini-textbook by Kamps & Hoffmann. Steinhauser Verlag. Second Edition (6 April 2020). s115.
- 34- Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. Nature Reviews Rheumatology 2020; 16: 155- 166.
- 35- Choy KT, Yin-Lam Wong A, Kaewpreedee P, Sin Fun Sia, Dongdong Chen, Kenrie Pui Yan Hu et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Research 178 (2020) 104786.
- 36- Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discoveries & Therapeutics 2020; 14: 58-60.
- 37- Joseph T, Moslehi MA. International pulmonologist's consensus group on COVID-19. 2020. s 21.
- 38- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395: 1033-1034.
- 39- Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. J Med Virol 2020; 10.1002/jmv.25801.

- 40- Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia, The 7th ed. (Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020).
- 41- Beköz HS, Bilgen H, Anak SS. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 A Randomized Clinical Trial, Convalescent Plasma Treatment and Results in COVID-19 Infections; sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020, Cilt 3, Ek Sayı 1.
- 42- Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis 2020; 20: 398-400.
- 43- FDA. Recommendations for investigational COVID-19 convalescent plasma. April 13, 2020 <https://www.fda.gov/vaccines-bloodbiologics/investigational-new-drugind-or-device-exemption-ide-processes/recommendations-investigationalcovid-19-convalescent-plasma>.
- 44- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients National Academy of Sciences 2020, 117 (17).
- 45- T.C Sağlık Bakanlığı Kan ve Kan Ürünleri Daire Başkanlığı Covid-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi. 2020.
- 46- Levi M, Van Der Poll T. Coagulation and sepsis. Thromb Res 2017; 149: 38-44.
- 47- Luo, W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, Liu L. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). Preprints 2020, 2020020407.
- 48- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans medRxiv 2020.04.06.20050575.