

COVID-19 Tedavisi

Treatment of COVID-19

Sabri Atalay [®], Gürsel Ersan [®]

Derleme
Review

Öz

Covid-19 tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Remdesivir dışında onay almış bir antiviral ilaç da bulunmamaktadır. Bu konuda deneme aşamasında olan pek çok ajan mevcuttur. Bu makalede, in vitro ve bazı in vivo çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiş tedavi yöntemleri ile ilgili bilgiler sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Yeni koronavirüs, Covid-19, tedavi, SARS-CoV-2

ABSTRACT

There is no treatment method shown to be effective in the treatment of Covid-19 disease. Apart from remdesivir, there is no approved antiviral drug. There are many agents in the trial phase on this subject. This article will provide information on treatment methods that have been shown to be effective in vitro and some in vivo studies.

Keywords: Novel coronavirus, COVID-19, treatment, SARS-CoV-2

Günümüzde Covid-19 tedavisinde etkinliği kanıtlanmış, remdesivir dışında onaylanmış bir tedavi ajanı bulunmamaktadır. Ancak SARS ve MERS-CoV tedavisine in vitro/in vivo etkinliği gösterilmiş olan bazı ilaçlar çeşitli bilimsel çalışmalarda deneme aşamasındadır. Remdesivir isimli ilaç 1 Mayıs 2020 tarihinde Food and Drug Administration (FDA) tarafından acil kullanım onayı almıştır. İlaç onayı yalnızca olası veya laboratuvara dayalı tanı konulmuş olan ve oda havasında SpO₂ ≤%94 olan, oksijen desteği, mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenizasyon (ECMO) gereksinimi olan ağır hastalığı olan erişkin ve çocuk hastalarda kullanılmak üzere verilmiştir ⁽¹⁾. Diğer tedavi seçenekleri için ise hastaların bilimsel çalışmalara alınması önerilmektedir. Bu makalede Covid-19 enfeksiyonu tedavisinde etkinliği

olması beklenen bazı seçenekler irdelenecektir. Olası ko-enfeksiyonlar (influenza, RSV, atipik etkenler vb.) ile sekonder enfeksiyonların tedavisinden bu makalede söz edilmeyecektir.

Asemptomatik olgular, hafif semptomları olanlar, pnömonisi olmayan/hafif pnömonisi olan olgular, altta yatan hastalığı olmayan ve 50 yaşından genç hastalar evde izolasyon önlemleri ve hastalığın ilerlemesi (ateşin devam etmesi, nefes darlığı gelişmesi vb.) konularında önerilerde bulunularak ayaktan tedavi edilebilir. Ancak aşağı da belirtilen özellikleri olan hastalarda ise hastalığın ağır seyretmesi ve komplikasyon riski yüksektir, bu nedenle hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilir;

- 50 yaşın üzerinde olanlar,
- Altta yatan hastalığı olanlar (kardi-

Alındığı tarih: 07.05.2020

Kabul tarihi: 23.05.2020

Online Yayın tarihi: 10.07.2020

Sabri Atalay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

✉ drsatalay@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-9076-428X

G. Ersan

ORCID: 0000-0002-1859-7066

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

Cite as: Atalay S, Ersan G. COVID-19 tedavisi. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2020;30(Ek sayı):126-34.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)



yovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar),

- Ağır pnömoni göstergesi bulunanlar (konfüzyon veya taşikardi (>125/dk) veya
- Solunum sıkıntısı veya takipne (>30/dk.) veya hipotansiyon <90/60 mmHg veya SpO₂ <%92 veya akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulum olanlar),
- Sepsis, septik şok,
- Kardiyomyopati, aritmi veya
- Akut böbrek hasarı gelişenler ve
- Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/μl veya serum CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb.) saptananlar ⁽²⁾.

Remdesivir

Remdesivir (RDV, GS-5734), nükleotit analogu geniş spektrumlu bir antiviraldir. Çeşitli RNA virüslerine (Ebola, Marburg, MERS-CoV, SARS-CoV, respiratory syncytial virus (RSV), Ni-pah virüs ve Hendra virüs) karşı potent antiviral etkinliği mevcuttur. Etki mekanizmasının viral RNA transkripsiyonunun erken sonlanması olduğu düşünülmektedir. İnsan akciğer epitel hücre kültüründe RDV potent antiviral etki (SARS-CoV (EC50 =0.07 μM), MERS-CoV (EC50=0.07 μM) ve yarasa CoV) göstermektedir. Aynı zamanda MERS-CoV fare modelinde LPV/r-IFNb'den daha üstün antiviral etkinlik göstermektedir ⁽³⁾.

ABD National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), uluslararası, random-ize, plasebo kontrollü, akciğer tutulumu olan 1.063 doğrulanmış Covid-19 hastasının dâhil edildiği çalışmanın (Adaptive COVID-19 Treatment Trial) ön sonuçlarını 29 Nisan 2020 tarihinde açıklamıştır. Buna göre, RDV alan hastalarda iyileşme süresi plaseboyla karşılaştırıldığında (11 güne karşılık 15 gün, p<0.001) daha kısa (hastaneden taburcu olma veya oksijen gereksinimi olmaması olarak tanımlanmış), mortalite daha düşük (%8 vs %11.6, p:0.059) bulunmuştur.

Çalışmanın final sonuçları beklenmektedir ⁽⁴⁾.

Buna karşılık, Çin'de yapılan 237 ağır (hipoksi ve radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni) Covid-19 hastasını içeren çift kör randomize bir çalışmada ise 2-10 gün süreyle RDV alan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında 28. gün sonunda klinik iyileşme (medyan 21 vs 23 gün) istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ⁽⁵⁾. Bu çalışmada yalnızca bir hastaya mekanik ventilasyonu uygulanmıştır. Mortalite 28 gün sonunda plasebo ile benzer (%14 vs %13) bulunmuştur. Viral klirens süresi arasında da fark bulunmamıştır. Semptomların başlamasından sonra 10 gün içinde RDV tedavisi alan kişilerde daha düşük mortalite, daha hızlı iyileşme saptanmış, ancak aradaki fark anlamlı değildir. Hastaların %12'sinde yan etkiler nedeniyle (gastrointestinal, ALT ve bilirubin artışı, kardi-yopulmoner durumda kötüleşme) RDV tedavisi kesilmiştir. Tedavi kesme oranı plasebo grubunda %5 olarak saptanmıştır. Çalışmanın bazı sınırlılıkları elde edilen sonuçların güvenilirliğini düşürmektedir. Örneğin, hastaların çoğu lopinavir/ritonavir, interferon alfa 2b, steroid vb. tedaviler almıştır, RDV grubundaki hastaların altta yatan hastalıkları daha fazla bulunmuştur ve çalışma erken kesilmiştir.

RDV'nin önerilen tedavi dozu mekanik ventilasyon veya ECMO hastaları için ilk gün 200 mg IV, daha sonra ise 100 mg 10 günlük idame şeklindedir. Diğer hasta gruplarında ise 5 günlük tedavi (Klinik iyileşme yoksa 10 güne uzatılabilir) önerilir. ALT değeri normalin üst sınırından (NÜS) ≥5 ise tedavide RDV önerilmez. Bu değeri aşarsa veya karaciğer hasarı bulguları gelişirse tedavi kesilir. Renal yetmezlikte doz ayarı konusu net değildir, bu hasta grubunda yapılmış bir çalışma henüz yoktur. RDV'nin temel içeriğinin çok az renal atılımı söz konusudur fakat GS-441524 metabolitinin %49'u idrarda bulunmaktadır. Bu nedenle teorik olarak renal yetmezlikte plazma konstantrasyonunun artması beklenmektedir. Ayrıca çözücü olarak da siklodekstrinin kullanılmış olması ve renal yetmezlikte birikerek toksisiteye neden olma olasılığı nedeniyle estimated glomerular filtration rate (eGFR)

<30 mL/min per 1.73/m² olan kişilerde kullanımı önerilmez ⁽⁶⁾. Diğer yan etkileri bulantı-kusma, çoklu organ yetmezliği ve kardiyopulmoner durumda kötüleşme olarak bildirilmiştir. Ülkemizde bulunmayan bu ilacın farklı hasta gruplarındaki etkinliği ile ilgili çalışmalar <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948> devam etmektedir.

Hidroksiklorokin

Klorokin analoglarının virüs-hücre füzyonu için gerekli olan endozom asidifikasyonunu inhibe ederek (pH'ı artırarak) ve HIV, Dengue, hepatit C, Chikungunya, İnfluenza, Ebola, SARS, MERS ve COVID-19 etkeni gibi pek çok virüse karşı in vitro non-spesifik antiviral etki gösterdiği saptanmıştır. Etkisinin hem hücreye girişte hem de girdikten sonra olduğu Vero hücreleriyle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda immün modülatör etkisinin de olmasının antiviral etkisini artırdığı düşünölmektedir. Akciğerler dâhil tüm vücuda yayılan bir ilaçtır ⁽⁷⁾.

İn vitro çalışmalarda virüsün hücreye girişini önlediği gösterildiğinden tedavide ve bazı ölkelerde profilakside (Hindistan) yaygın bir şekilde endikasyon dışı olarak kullanmış bir ajandır. Ancak enfeksiyonu tedavisinde etkinliği ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır. Sıtma ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan bu ajanın immün modülatör etkisiyle, enfeksiyon seyrinde gelişen sitokin fırtınasını da önleyebileceği öngörülmektedir. Günde 400 mg 2x1 yükleme dozu sonrasında, 200 mg 2x1 4 gün şeklinde uygulandığında, günde 500 mg 2x1 olarak yine 5 gün kullanılan klorokin sülfattan SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı 3 kat daha etkili olduğu bulunmuştur ⁽⁸⁾. Günlük pratiğimizde biz de tedavide bu dozlarda kullandık. Ancak, literatürde 1.200 mg yükleme, 800 mg idame veya 1.000 mg yükleme, 500 mg idame şeklinde kullanım da mevcuttur. Tedavi süresinin 5 gün olması genelde yeterli olmakla birlikte, yanıt alınamayan olgularda

10 güne kadar kullanım da önerilmektedir.

Açık etiketli bir çalışmada 36 kişide hidroksiklorokin 3x200 mg/gün dozunda 10 gün süreyle azitromisin ile birlikte kullanılmış ve nazofarengeal örneklerde 6. günde spesifik bir tedavi almayan kontrol grubuna göre SARS-CoV-2 RNA'da daha yüksek negatifliğe (%70 vs. %12,5) neden olduğu saptanmıştır ⁽⁹⁾. İlk başta epey yankı uyandıran bu çalışma daha sonra metodolojik ve etik açılardan eleştirilmiş ve sonuçlarına şüphe ile yaklaşılmaya neden olmuştur ⁽¹⁰⁾.

Yapılan prospektif, randomize, kontrollü bir çalışmada ise 5 gün süreyle hidroksiklorokin 400 mg/gün tedavisi uygulanan 30 hasta değerlendirilmiş ve 7 gün sonunda viral yük ve klinik gidiş üzerine bir etkisi saptanmamıştır. Ateşin normale dönmesi radyolojik progresyon ve yan etkiler de benzer bulunmuştur ⁽¹¹⁾.

İlacın sınırlı etkinliği ve olası yan etkileri kullanımı sınırlayan en önemli unsurlardır. İlacın tek başına veya azitromisin, moksifloksasin, levofloksasin gibi antibiyotiklerle, lopinavir/r gibi antivirallerle kombinasyonu özellikle potasyum kanallarının aktivasyonunu bloke ederek QT uzaması veya ventriküler taşikardi yapabilmesi nedeniyle dikkatli kullanım ve hastaların yakın takibini gerektirmektedir. Bu tedaviyi/leri alan hastalarda bazal EKG çekilerek QT ölçümü yapılması önerilmektedir. Erişkin erkeklerde <470 milisaniye, kadınlarda ise <480 milisaniye durumunda risk çok düşüktür. QT mesafesi >500 milisaniye veya bazal değere göre >60 milisaniye değişiklik olanlarda ise yüksek risk mevcuttur ve yakın takip ve tedavi kesme/doz azaltma gereklidir. Aynı zamanda hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları da düzeltilmelidir. Benzer etkiye neden olabilecek diğer tedaviler olabiliyorsa kesilmeli, hidroksiklorokin dozu azaltılmalıdır. Bu durumda günlük EKG takipleri yapılmalıdır. Retinopati veya kardiyomyopati gibi yan etkiler ise daha çok uzun süre ve birikimli doza maruz kalan kişilerde beklenen diğer yan etkiler arasındadır.

Klinik pratiğimizde ise tek başına veya diğer antibiyotik ve antiviral ilaçlarla kombine kullanımda kardiyak yan etkiler açısından bir sorun yaşamadık.

Favipiravir

Selektif bir RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olan favipiravir, bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisinde kullanılan bir antivirdir. İnfluenza dışında arena-, bunya-, flavi- and filovirusler, ebola gibi hemorajik ateş virüsleri gibi pek çok virüse karşı da inhibitör etki gösterir ⁽¹²⁾. Bundan dolayı Covid-19 pandemisi sırasında etkili olabileceği düşünülmüş ve ülkemizde de ağır klinik bulguları olan olgularda kullanıma sunulmuştur.

Bir çalışmada, favipiravir ilk gün 1.600 mg 2x1 daha sonra 600 mg 2x1 14 gün süreyle ve lopinavir/ritonavir tb 2x2, her iki ilacın yanında aerosol şeklinde kullanılan IFN alfa 5 MÜ 2x1 olacak şekilde karşılaştırılmıştır. Çalışmada, favipiravir grubunda erken virolojik klirens (4 gün vs. 11 gün) ve akciğer görüntüleme bulgularında daha etkili düzelme (%91 vs. %62) olduğu saptanmıştır ⁽¹³⁾.

Başka bir randomize çalışmada favipiravir, hafif ve orta derecede klinik tablosu olan hastalarda arbidol ile karşılaştırılmış ve ateş ve öksürük gibi semptomların gerilemesi yönünden daha üstün bulunmuştur. Oksijen gereksinimi veya non-invaziv mekanik ventilasyon açısından ise arada fark saptanmamış. KCFT artışı, psikiyatrik semptomlar, GİS semptomları, hiperürisemi gibi yan etkiler favipiravir grubunda daha sık görülmüştür.

Bu çalışmaların kanıt gücünün zayıf (kör olmaması, kontrol grubunun olmaması, diğer pek çok ilacın kullanılmış olması, bazal hasta kriterlerinin benzer olmaması vb.) olması nedeniyle favipiravirin Covid-19 enfeksiyonu tedavisinde kullanımına yönelik henüz yeterli bir kanıt bulunmamaktadır.

Azitromisin

Genelde hidroklorokin ile birlikte kullanılan makrolid grubu bir antibiyotiktir. Önerilen tedavi dozu ilk gün 500 mg, daha sonra 4 gün süreyle 250 mg şeklindedir. Etki mekanizmasının daha çok immün modülatör etkisiyle olduğu düşünülmektedir. Fransa'da yapılan ve yukarıda belirtilmiş olan çalışmada, erken dönemde %100 viral baskılanma sağladığı bildirilmiş olsa da, çalışmadaki hasta sayısını az olması ve çalışmadaki kontrol grubu vb. gibi metodolojik hatalar nedeniyle sonuçlar güvenilir değildir. Bu çalışmadan sonra yine Fransa'da aynı doz ve sürede her 2 ilacın kombinasyonu farklı bir çalışmada değerlendirilmiş, sonuçlar oldukça farklı bulunmuştur. Buna göre, çalışmaya alınan 11 hastadan 5 gün sonra biri hayatını kaybetmiş, ikisi yoğun bakıma alınmıştır. Bir hasta Q-T uzaması nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kalmış, PCR bakılabilen 10 hastadan 8'inde hâlâ pozitifliğin devam ettiği görülmüştür ⁽¹⁴⁾.

Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir (LPV/r), HIV/AIDS tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Proteaz enzimi koronavirüsün poliprotein oluşumu için kilit bir enzimdir. SARS tedavisinde çelişkili sonuçlar elde edilse de, MERS-CoV için özellikle interferon-beta (IFN β) ile birlikte in vitro ve in vivo güçlü etki göstermesinden dolayı Covid-19 tedavisinde umut bağlanan antiviral ilaçlardan birisi olmuştur ⁽³⁾. Randomize, kontrollü, açık etiketli yeni yayımlanan bir çalışmada, kritik durumdaki (SpO₂ <%94, PaO₂/FiO₂ <300 mmHg) 199 hastada 14 gün süreyle standart tedavi ile karşılaştırılmıştır. Klinik tabloda düzelme, mortalite veya viral klirens üzerine anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle Covid-19 tedavisinde bu ilacın gözden düşmesine neden olmuştur. Bununla beraber, bu çalışmada, LPV/r tedavisi enfeksiyonun geç döneminde başlanmıştır, ortalama tedaviye başlama süresi medyan 13 gündür. Ayrıca hastaların >%40'ında tedaviye başlandığı dönemde veya öncesinde viral yük saptanamaz düzeyde bulunmuştur. Tedavide

diğer çeşitli ajanların (interferon, steroid, antibiyotikler) da kullanılmış olmasının da sonuçlar üzerine etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, erken tedavi başlanan 28 günlük mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile daha düşük (%19 vs. %27) bulunmuştur. LPV/r tedavisi alan gruptaki hastalarda daha az vasopressör ve non-invaziv ventilasyon gereksinimi olmuştur ⁽³⁾. Bu nedenle ilacın farklı klinik tablodaki hastalarda, daha erken dönemde kullanımı ile ilgili yeni çalışmalar gereklidir. Örneğin, SARS tedavisinde erken dönemde ribavirinle birlikte başlandığında ARDS ve ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir ⁽¹⁵⁾. İlaç-ilaç etkileşimleri LPV/r için dikkate alınması gereken bir unsurdur. Ayrıca yaygın GİS ve karaciğer toksisitesi de izlenmelidir.

Tablo. COVID-19 tedavisinde denenen antiviral ajanlar ⁽¹⁶⁾.

İlaç sınıfı	İlaç	Etki mekanizması	Doz
Viral RNA polimeraz inhibitörleri	Remdesivir	Adenozin nükleotit analogu, ön ilaç, rdRp inhibitörü	1. gün 200 mg 2-5 günler: 100 mg/IV
	Favipiravir	Guanosin nükleotit analogu, ön ilaç, rdRp inhibitörü	1. gün: 1.600 mg 2x1 2-7. günler 600 mg 2x1
Viral protein sentezi inhibitörleri	Lopinavir/ritonavir	Proteaz inhibitörü	14 gün süreyle 200/50 mg tb 2x2
Viral giriş inhibitörleri	Hidroksiklorokin	Virüs hücre füzyonu için gerekli olan endozom pH'ını artırır, hücre reseptörlerinin glikozilasyonu ile etkileşir	Ayaktan hastalarda 5 gün süreyle 2x200 mg, yatan hastalarda 1. gün 200 mg 2x2, 2-5. günlerde 2x1

Sonuç olarak, Covid-19 tedavisinde hâlen en temel unsur destek tedavisidir. Hastaların büyük bir bölümü tedavisiz iyileşecektir, dolayısıyla ek bir tedavi gerekli değildir. Tedavide etkinliği kanıtlanmış olan bir antiviral veya immün modülatör bir ajan bulunmamaktadır ⁽¹⁶⁾. Bu nedenle verilecek olan ilacın yarar-zararları dikkatle izlenmelidir. Eğer olabiliyorsa hastaların yapılacak olarak bilimsel araştırmalara yönlendirilerek tedavilerinin düzenlenmesi önerilir. Böylece sağlanacak kanıtlarla gelecekteki hastalar için etkinlik ve güvenilirlik konusunda veriler elde

edilmiş olacaktır ⁽¹²⁾. Yapılacak olan çalışmalarda da kesinlikle kontrol grubunun olması, kesin bir sonuca varabilmek için kesinlikle gereklidir.

Bir tedavi başlanması planlanıyorsa, hastadaki kötü prognostik kriterler dikkatle değerlendirilmeli ve tedavi mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Antiviral tedavilerin erken dönemde başlanmasının yararları özellikle influenza tedavisinde iyi bilinmektedir ⁽¹⁷⁾. Hâlen tedavide etkinliği ve güvenilirliği değerlendiren pek çok çalışma devam etmektedir. Klinisyenlerin literatürü yakında takip ederek tedaviyi planlamaları son derece önemlidir.

KLİNİKTE COVID-19 DESTEK TEDAVİLERİ

COVID-19 hastalığının semptomatik formunda ilk 5-7 gün içinde en sık gözlenen yakınmalar ateş, öksürük ve solunum zorluğudur. Olgulara bu süre içinde yukarıda söz edilen etkinliği kanıtlanmamış çoğu antiviral içerikli tedaviler verilir. Bu süre sonunda hastaların önemli bir kısmı iyileşirken, %15'inde yakınmalar artabilir ve bazı laboratuvar belirteçlerinde hastalığın şiddetinin arttığını düşündüren değişiklikler olur. Beş-on gün sürecek olan bu ikinci dönemde sitokin fırtınası olarak da isimlendirilen Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) veya sekonder Hemofagositik Lenfositik reaksiyon (sHLH) gelişebilir. Sonuçta, vücudun SARS-CoV-2'ye verdiği yanıtı bağli olarak kanda proinflatuvar sitokinlerde artış, immün disregülasyon ve sonuçta doku hasarlanmaları olur. Yazının bu bölümünde klinikte takip edilen bu olgularda, yoğun bakım ünitesi kabul kriterleri gelişmeden olgu bazında değerlendirilerek uygulanabilecek destek tedavilerinden bahsedilecektir.

İMMÜN (KONVELESAN) PLAZMA

Pasif bağışıklık sağlamak amacıyla iyileşen kişilerden elde edilen plazmaların hastalara verilmesinin, COVID-19 enfeksiyonunun önlenmesinde veya tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Plazma içinde verilen antikolar, hedef organların hasarını azal-

tabilir ve etkili patojenleri doğrudan nötralize edebilir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) immün plazmanın 2009-2010 H1N1 influenza virüsü salgını, 2003 SARS-CoV-1 salgını ve 2012 MERS-CoV salgınlarında kullanıldığını bildirmiş, COVID-19'a karşı antikor içeren immün plazma kullanımının enfeksiyona karşı etkili olabileceğini belirtmişlerdir ^(18,19). Ülkemizde de ihtiyaç duyan hastalarda kullanılmak üzere, anti-SARS COV-2 antikorunu içeren immün plazmanın hazırlanması ve klinik kullanımı için bir rehber hazırlanmıştır ⁽²⁰⁾.

İmmün plazmanın kullanımı ile ilgili kısıtlı sayıdaki çalışmada hastaların bu tedaviden yarar gördüğü bildirilmektedir ^(21,22). Ülkemizde hazırlanan rehber göre immün plazmanın semptomlar ortaya çıktıktan sonraki 7-14 gün içinde kullanılması önerilmektedir. Sitokin fırtınasının ön plana çıktığı durumlarda ise kullanılması önerilmemektedir. COVID-19 immün (konvalesan) plazma klinik kullanım kriterleri ⁽²⁰⁾:

- BT bulgularının COVID-19 ile uyumlu olması ve bilateral yaygın tutulum varlığı
- Solunum sayısı > 30/dk.
- PaO₂/FiO₂ <300 mmHg
- 5 litre/dk. ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen oksijen satürasyonu <%90
- 5 litre/dk. ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen parsiyel oksijen basıncı <70 mmHg
- Mekanik ventilasyon gereksinimi
- SOFA skorunda artış
- Vazopressör gereksinimi
- Hızlı klinik progresyon beklenen hastalara, kötü prognostik parametreleri olanlara (lenfopeni; CRP, ESH, ferritin, LDH, D-dimer yüksekliği)

Bu kriterlerin çoğu yoğun bakım ünitesine kabul kriterleridir. Oysa immün plazmanın yoğun bakım gereksinimi oluşmadan hastalığın erken dönemlerinde ağır seyir gösterebilecek olgulara klinik yatışları sırasında verilmesi daha uygun olabilir. Bu nedenle bilateral yaygın akciğer tutulumlu, ateş yüksekliği devam eden, oksijen satürasyonu düşme eğiliminde

olan ve laboratuvar belirteçleri sınırdan seyreden olgularda 7-14. günlerde kullanılması önerilebilir.

İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN (IVIG)

IVIG, poliklonal IgG içeren bir kan ürünüdür. İmmün Trombositopenik Purpura (ITP), Kawasaki hastalığı, inflamatuvar nörolojik ve kas hastalıkları olan hastalarda kullanılmak üzere sağlıklı donörlerden elde edilir. Bilinmeyen etki mekanizmaları ile immün modülatör özelliğe sahiptirler. İleri sürülen görüşlerden birinde hemen hemen tüm immün hücrelerde bulunan Fc gamma reseptörleri ile IgG-Fc'nin etkileşimi sonucu antijen sunumu, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu, apoptozis, immün hücrelerin farklılaşması ve matürasyonu, antikor bağımlı hücrel sitotoksitesite, fagositozis ve T hücre popülasyonunun düzenlenmesi sağlanabilmektedir ⁽²³⁾. SARS ve MERS için yapılan önceki çalışmalarda, IVIG tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Böylece ciddi COVID-19 hastaları için yüksek doz IVIG bir seçenek hâline gelmiştir. Az sayıda olguda yüksek doz IVIG kullanımının etkinliği rapor edilmiştir ^(24,25).

Ancak yüksek maliyet ve sınırlı yararı nedeniyle IVIG kullanımı azdır. COVID-19 hastalığı ile birlikte gebelik, sekonder enfeksiyon, trombositopeni, kalp-kas veya nörolojik hastalığı olanların IVIG tedavisi için daha iyi aday oldukları söylenebilir.

İNTERLÖKİN-6 (IL-6) ANTAGONİSTLERİ

Hemen hemen tüm immün hücrelerde IL-6 reseptörleri bulunmaktadır. IL-6 immün hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasında baş rolü oynar. Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki IL-6 düzeyi çok düşüktür (1-5 pg/mL). Bu düzey sitokin salınım sendromu dâhil pek çok inflamatuvar durumda belirgin şekilde artar ⁽²⁶⁾. IL-6 reseptörü yoluyla veya reseptör sonrası sinyalizasyon yolağı (JAK/STAT) ile sitokinin kendini inhibe etmesi için çeşitli terapötik ajanlar geliştirilmiştir. Tocilizumab, sarilumab, siltuximab farklı farmakolojik özellikleri olan IL-6 antagonistleridir.

COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti arttıkça yüksek IL-6 düzeyleri saptanır. IL-6 yapımı SARS-CoV-2 veya diğer immün hücrelerin stimülasyonu ile olabilir ⁽²⁷⁾. IL-6 düzeyinin yükselmesi ile CD4+ T lenfositleri patojenik Th1 hücrelerine farklılaşmak için hızla aktive olur, GM-CSF ve diğer proinflatuvar sitokinlerin yapımı ile birlikte monositlerin aktivasyonu başlar. IL-6 blokerleri SARS-CoV-2 ye bağlı zararlı immün yanıtı potansiyel olarak azaltır. Ancak, diğer COVID-19 destek tedavileri gibi, IL-6 antagonistlerini rutin olarak önermek için sağlam bir kanıt yoktur.

Çin'de yapılan bir çalışmada, şiddetli COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 21 hastaya tocilizumab uygulanmış ve ciddi bir yan etki olmaksızın hastaların çoğunda akciğer infiltrasyonu, CRP, lenfopeni, ateş ve hipoksemi bulgularında düzelme gözlenmiştir ⁽²⁸⁾.

şiddetli COVID-19 hastalığında kullanılmak üzere tocilizumab birçok ülkenin tedavi algoritmalarına dâhil edilmiştir. Günümüzde tocilizumab, sarilumab ve siltixumabın etkinliğini değerlendirmek için çok sayıda çalışma devam etmektedir. Günlük pratikte tocilizumab 4-8 mg/kg IV tek doz (maksimum 800 mg) olarak verilir. 12-24 saat sonra hastalığın şiddeti ve tedaviye verilen yanıt değerlendirilerek aynı doz yinelenebilir. IL-6 antagonistleri enfeksiyon riskini artırır, bu nedenle ciddi hastalarda antiviral tedavilerle birlikte veya COVID-19'un yüksek viral yük fazının sonunda kullanılmalıdır ⁽²⁴⁾. Diğer yan etkileri intestinal perforasyon ve fırsatçı enfeksiyonlardır. Uygulama sonrasında bu potansiyel yan etkiler açısından hastalar izlenmelidir.

JANUS KİNAZ (JAK) İNHİBİTÖRLERİ

Reseptör sonrası sinyal yolağını etkileyen potent inhibitörlerdir. JAK enzimlerinin (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) bir ya da daha fazlasını inhibe ederler. JAK/STAT yolağına interlökinler (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23), IFN-(α , β , γ) ve büyüme faktörleri (GM-CSF, TGF- β , erythropoietin ve thrombopoietin) aracılık eder ⁽²⁹⁾.

COVID-19'un sitokin fırtınasına karışan birçok proinflatuvar sitokin, JAK inhibitörleri tarafından inhibe edilebilir. JAK inhibitörlerinin klinik kullanımı için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Bu amaçla halen baricitinib, tofacitinib ve ruxolitinib çalışmaları devam etmektedir.

ANAKİNRA

Nod-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3), virüsler dahil zararlı uyarılarda vücudu korumaya yönelik olarak salgılanan bir inflamazomdur ⁽³⁰⁾. NLRP3, IL-1 β ve IL-18 in bol miktarda salınımı ve aktivasyonundan sorumlu caspase-1'i aktive eder. Daha önceden SARS-CoV'un iyon kanalı oluşturulan M proteini ve open reading frame 8b (ORF8b) ile NLRP3'ü indüklediği gösterilmiştir ⁽³¹⁾. SARS-CoV-2'nin IL-1 familyasından birçok sitokini indüklediği gösterilmiştir. IL-1 familyası inflamasyon, hematopoesis ve fibroziste rol oynayan pleiotropik sitokinlerdir. IL-1 β ve TNF- α vasküler geçirgenliği artırarak damar dışına sıvı geçişine neden olur. IL-1 β ve IL-18 sitokin fırtınasına (MAS) neden olur. Anakinra, IL-18 hariç, IL-1 sitokinlerini başarılı bir şekilde inhibe eder ⁽³²⁾. Önerilen doz 1-2 mg/kg/g, maksimum günlük doz 8 mg/kg'dır. IV veya SC uygulanabilir. Klinik yanıtı göre günlük doz ayarı ve tedavi süresi belirlenir. Kullanımı tocilizumaba göre daha zordur ve klinik deneyim ister.

SİTOKİN UZAKLAşTIRMA

şiddetli COVID-19 hastalığı geçirenlerde sitokin uzaklaştırmaya yönelik ekstrakorporiyal tedaviler önerilmektedir.

Sitokin uzaklaştırmada dört farklı yaklaşım söz konusudur:

1. Nötrofil makrofaj gözenekli bir absorban kullanarak doğrudan hemoperfüzyon
2. Tam kandan plazma ayrıldıktan sonra bir reçine üzerinde plazma adsorpsiyonu
3. Adsorptif özelliklere sahip filtreli sürekli renal replasman tedavisi (SRRT)

4. Orta ve yüksek etkinlikli membran ile yüksek doz SRRT

Bu yöntemler içinde en çok tercih edileni nötrofil makrofaj gözenekli absorban kullanılarak sitokin uzaklaştırmadır. Hemoperfüzyon günlük iki saatin üzerinde ve ardışık üç gün olmalıdır. İşlem sırasında pıhtılaşmayı önlemeye yönelik kan akım hızı >120 ml/dk olacak şekilde sitratlı veya heparinli antikoagulan kullanılır. Kullanılan kartuşun adsorbsiyon kapasitesi genellikle 4 saat sonra tamamlanır ve tedavi sonlandırılır. Kartuşlar akrilonitril, sodyum metil sülfonat, polietilenamin veya polimetilmetakrilat içeren özel membranlı filtrelerdir^(33,34).

PLAZMAFEREZ

Modifiye (lektine gömülü) diyaliz filtreleri ile virusun replikasyon komponentlerini veya virusun kendisini tutan ve enfekte olmamış plazmayı yine hastaya veren ekstrakorporiyal bir destek tedavisidir. Ebola ve MERS salgınlarında da araştırma konusu olmuş, in vitro çalışmalarda lektinin MERS-CoV'un çeşitli yüzey glikoproteinlerine bağlanabileceği gösterilmiştir. Bu alandaki çalışmalar sınırlıdır. COVID-19 için tüm potansiyel tedavilerde olduğu gibi, plazmaferez için de iyi yürütülen çalışmalara gereksinim vardır⁽³⁵⁾.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Administration D. remdesivir EUA Letter of Authorization. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/137564/download>. [erişim tarihi: 2020 May 3]
2. Bilim Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. [erişim tarihi: 5 Mayıs 2020]
3. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, vd. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against

- MERS-CoV. Nat Commun;11(1):222. [CrossRef]
4. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19 | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2020 Mayıs 5; Available from: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>. [erişim tarihi: 5 Mayıs 2020]
5. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;0(0). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620310229>
6. CHMP. Remdesivir Gilead, INN-remdesivir. Available from: www.ema.europa.eu/contact. [erişim tarihi: 5 Mayıs 2020]
7. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, vd. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30(3):269-71. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0> [CrossRef]
8. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, vd. 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; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150618> [CrossRef]
9. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, vd. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020;105949. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub> [CrossRef]
10. Statement on IJAA paper | International Society of Antimicrobial Chemotherapy; Available from: <https://www.isac.world/news-and-publications/official-isac-statement>. [erişim tarihi: 5 Mayıs 2020]
11. Jun C, Danping L, Li L, Ping L, Qingnian X, Lu X, vd. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ (Medical Sci) 2020;49(1):0-0. Available from: <http://www.zjournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
12. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung Cheng V, vd. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa478/5825667>
13. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, vd. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Eng (Beijing, China) 2020; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2095809920300631> [CrossRef]
14. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, vd. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Médecine Mal Infect 2020; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub> [CrossRef]
15. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, vd. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004;59(3):252-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985565> [CrossRef]

16. ŐimŐek Yavuz S, Őnal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish J Med Sci* 2020;50(SI-1):611-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293834> [CrossRef]
17. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Jr, vd. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019 ;68(6):e1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6653685/>
18. WHO Blood Regulators Network (BRN), "Interimposition Paper on blood regulatory response to the evolving outbreak of the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2." erişim 25 Mart 2020. https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1
19. FDA, "Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Emergency INDs.", erişim 25 Mart 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ideprocess-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>
20. COVID-19 immün (konvelesan) plazma tedarik ve klinik kullanım rehberi-TC Sağlık Bakanlığı, Nisan 2020.
21. Casadevall, A., Pirovski, L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020. [CrossRef]
22. Duan K, Liu B, Li C et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. [CrossRef]
23. Arumugham VB, Rayi A. *Intravenous Immunglobulin (IVIG)*. Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing LLC; 2020.
24. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020;38(2):175-80.
25. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020; 7 (3): ofaa102. [CrossRef]
26. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A masterplayer in the cytokine network. *On-cology* 2020;98(3):131-137. [CrossRef]
27. Liao Y, Wang X, Huang M, Tam JP, Liu DX. Regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase and dual-specificity phosphatase 1 feedback loop modulates the induction of interleukin 6 and 8 in cells infected with coronavirus infectious bronchitis. *Virology* 2011; 420 (2):106-116. [CrossRef]
28. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, et al. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab [online]. Website <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf> [accessed 06 April 2020].
29. A TV, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAK inhibitors: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs* 2019; 33 (1): 15-32. [CrossRef]
30. Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Frontiers in Microbiology* 2019; 10: 50. [CrossRef]
31. Nieto-Torres JL, Verdia-Baguena C, Jimenez-Guardeno JM, Regla-Nava JA, Castano-Rodriguez C et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology* 2015; 485: 330-339. [CrossRef]
32. Conti P, Gallenga CE, Tete G, Caraffa A, Ronconi G et al. How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1. *Journal of Biological Regulation and Homeostatic Agents* 2020; 34 (2). [CrossRef]
33. Ronco, C., Reis, T. & De Rosa, S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem parabellum. *Blood Purif*. [CrossRef]
34. Ronco, C., Reis, T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature reviews*. [CrossRef]
35. COVID-19: Don't forget about plasmapheresis. April 28, 2020 <https://www.medscape.com/viewarticle/929182>