


COVID-19 Servis Hastasının Tedavisi

Treatment of COVID-19 Patients in Hospital

 Gülru POLAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir
Tıp Fakültesi, Dr. Suat Seren Göğüs
Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Göğüs
Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
*Department of Chest Diseases,
University of Health Sciences, İzmir
Faculty of Medicine, Dr. Suat Seren
Chest Diseases and Surgery Research
and Training Hospital, İzmir, Türkiye*

ORCID ID

GP : 0000-0002-2211-1268



ÖZ

Ülkemizde ilk koronavirüs hastalığı (COVID-19) olgusu Mart 2020 tarihinde görülmüştür. Bugüne kadar da hala etkin bir tedavi bulunamamıştır. Hastalar öncelikle klinik ağırlık açısından değerlendirilmekte ağırlığına göre nerede tedavi edileceği belirlenmektedir. COVID-19'a ilişkin olarak yatış kriterleri konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Hipoksi ve solunum desteğine ihtiyaç duyulması, takipne ve görüntüleme tetkiklerinde akciğerlerin %50'den fazlasında infiltrasyon görülmesi, yatış kriterleri olarak bildirilmektedir. İmmünsüpresif hastalar, hipotansif hastalar, akut böbrek yetmezliği olan hastalar da yatış endikasyonu olan hastalardır. COVID-19 tedavisinde pek çok ilaç kullanıma girmiş ve bir süre sonra işe yaramadığı görülerek kullanımdan çıkarılmıştır. Etkin bir antiviral bulunamamış olmakla birlikte steroid tedavisi ve antikoagülan kullanımı ile ilgili endikasyonlar netleşmiştir. Oksijen ihtiyacı olanlarda 6 mg/gün dexametazon veya 32 mg/gün metilprednizolon 10 gün kadar kullanılabilir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı artan hastalarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak, daha yüksek dozda glukokortikoid verilmesine karar verilebilir. Bunlara da cevap vermezse antisitokin tedaviler kullanılabilir. Yatan hastalarda tromboprofilaksi uygulanmalıdır. Vitaminlere başta büyük umutlar bağlanmış olmakla birlikte günümüzde hastalığın prognozuna katkısı olmadığı kanısına varılmıştır. Sonuç olarak; halen etkin bir tedavisi olmayan COVID-19 hastalığı tedavisinde ilaç çalışmaları devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, hastane, tedavi.

ABSTRACT

The first case of COVID-19 in our country was seen in March 2020. To date, no effective treatment has yet been found. Patients are first evaluated in terms of clinic, and where to be treated is determined according to their severity. There is no consensus regarding the hospitalization criteria for COVID-19. The need for hypoxia and respiratory support, tachypnea and infiltration of more than 50% of the lungs in imaging studies are reported as hospitalization criteria. Immunosuppressive patients, hypotensive patients, and patients with acute renal failure are also patients with indications for hospitalization. Many drugs were used in the treatment of COVID-19 and were discontinued after a while after they were found to be ineffective. Although an effective antiviral could not be found, indications for steroid therapy and anticoagulant use have become clear. For those who need oxygen, 6 mg/day dexamethasone or 32 mg/

Cite this article as: Polat G. Treatment of COVID-19 Patients in Hospital. Journal of Izmir Chest Hospital 2022;36(Supp 1):10–15.

Geliş (Received): Ocak 28, 2022 **Kabul (Accepted):** Nisan 13, 2022 **Çevrimiçi (Online):** Ağustos 15, 2022

Sorumlu yazar (Correspondence author): Gülru POLAT, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Tel: +90 536 834 62 91 **e-mail:** gulruerbay@yahoo.com

© Copyright 2022 by Journal of Izmir Chest Hospital - Available online at www.ighdergisi.org

day methylprednisolone can be used for up to 10 days. In patients whose need for oxygen increases within 24 h or whose acute phase response increases despite this treatment, a higher dose of glucocorticoid may be given considering the risk factors of the patient. If there is no response anticytokine treatment can be used. Thromboprophylaxis should be applied in hospitalized patients. Although vitamins were used at first, it has been concluded that today it does not contribute to the prognosis of the disease. As a result; phase studies for drugs continue for the treatment of COVID-19 disease, there is still no effective treatment.

Keywords: COVID-19, hospital, treatment.

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) çoğunlukla asemptomatik, hafif, orta, ağır, kritik gidişatlı olmak üzere kategorilendirilmektedir. Bu kategoriler standart olmayıp farklı gruplandırmalar da kullanılmaktadır. Örneğin, hafif-orta seyirli kategoriler birlikte ele alınabilmektedir; kritik hastalar mekanik ventilasyona gereksinimi olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirilmektedir. Bazı sınıflandırmalarda da ayaktan izlenen hastalar, servise yatırılarak izlenen hastalar ve yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalar olarak ele alınmaktadır.^[1]

Hastalık Ağırlığının Sınıflandırılması

Sağlık Bakanlığı'nın 7 Mayıs 2021 tarihinde güncellenen rehberine göre COVID-19 olguları; komplike olmayan olgular, pnömonili olgular (hafif-orta ve ağır enfeksiyon) ve yoğun bakım gereksinimi olan olgular olarak üç gruba bölünmektedir.^[1]

Komplike olmayan olgular

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi semptomları olup solunum sıkıntısı bulunmayan (solunum <30/dakika ve satürasyon >%93 oda havasında), akciğer grafisi ve/veya toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) olağan olgulardır.

Pnömonisi olan hastalar

Hafif-orta pnömoni

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi semptomları olup solunum <30/dakika olan, oda havasında satürasyon >%90'ın üzerinde olan ve akciğer filminde veya BT'de hafif-orta pnömonisi bulunan olgular olarak tanımlanmaktadır.^[1]

Ağır pnömoni

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi semptomları olup solunum sayısı artan (≥ 30 /dakika), oda havasında satürasyon ≤ 90 'ın altında bulunan ve akciğer filminde veya BT'de bilateral yaygın pnömonisi olan olgular olarak değerlendirilmektedir.^[1]

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) hastalık ağırlık sınıflaması ise şu şekildedir:

Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, halsizlik gibi belirtiler olup nefes darlığı, solunum sıkıntısı olmadan akciğer filminin olağan olduğu durumdur.

Orta derecede hastalık: Solunum yolu enfeksiyonuna ait semptomların bulunması fakat SpO₂ değerinin %90–94 olması halidir.

Ağır hastalık: Solunumun 30/dakikanın üzerinde olması, SpO₂'nin %90'dan düşük olması, PaO₂/FiO₂'nin 300 mmHg'nin altında olması veya konsolidasyonun akciğerlerin yarısından çoğunda olması halini ifade eder.

Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olması halidir.^[2]

DSÖ'nün evde hasta bakımı verilerinde hastaneye yatış açısından sorun bulunması halinde (yatak bulunmaması gibi) olguların izole edilmesi ile ilgili gerekli önlemler alındıktan sonra, evde gözlenebilecekleri belirtilmektedir. Evde gözlenen olgular, solunum sıkıntısı gibi bir durumda mutlaka sağlık kuruluşuna başvuru hakkında bilgilendirilmelidir.

COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış endikasyonları açısından ortak bir konsensüs yoktur.

Hipoksi (oksijen satürasyonunun %90–94'ün altında olması) ve noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyona gerek duyulması, takipne ve akciğer grafisinde yarıdan fazla konsolidasyon izlenmesi hastaneye yatış endikasyonlarıdır. Bağışıklığı baskılanmış olgular, hipotansif olgular, akut renal yetersizliği olan olgular da hastaneye yatış açısından değerlendirilir.^[3]

COVID-19'lu Kişilerin Taburculuğu ve İzolasyonunun Sonlandırılması

En az üç gün süreyle ateş olmaması ve ateş dışındaki semptomlarda klinik olarak iyileşme gözlenmesi gereklidir. Hastalık tablosunun ağırlığı ve bağışıklığın baskılanması durumuna göre izolasyon süresi 14–20 gün arasında değişir.

COVID-19'da Hidroksiklorokin Tedavisi

On iki klinik çalışma klinik etkinlik açısından değerlendirilmiştir. Bu araştırmalardan sekizinde hidroksiklorokin etkili değil ya da hidroksiklorokin alanlarda hastalık progresse olmuştur. Bir başka araştırmada ise etkisiz bulunmuştur; fakat bu araştırmada HK alan olguların başlangıçta daha kötü olması ve daha fazla komorbid kronik hastalıklarının bulunması nedeniyle net sonuca ulaşılamamıştır. Diğer bir araştırmada ise hidroksiklorokin alan olguların sonuçları daha olumlu bulunmuş, fakat bu olgular daha fazla sistemik kortizon almaları nedeniyle yine kati sonuca ulaşılamamıştır. İki araştırmada hidroksiklorokin alanlarda ölüm oranı daha az izlenmiştir. Üç meta-analizde de, hidroksiklorokinin etkililiğine dair bir bulguya rastlanmamıştır. İlaç tedavisinin er veya geç verilmesi arasında etkinlik yönünden fark izlenmemiştir. Aynı şekilde, hidroksiklorokinin hafif-orta COVID-19'lu olan olgularda etkisi olmadığı görülmüştür. "National Institutes of Health (NIH)" tarafından yürütülen bir randomize kontrollü çalışmada da, birincil ya da ikincil hiçbir değerlendirme verisinde klinik fayda izlenmemiştir.^[4]

Hidroksiklorokin yalnız ya da azitromisin ile birlikte verilmesinin etkinliğini araştıran bir meta-analizde; hidroksiklorokin tek başına verilmesi ölüm oranına etkisizken, azitromisinle birlikte verilen olgularda ölüm oranı daha fazla bulunmuştur.^[5] Bu bulgularla, azitromisin Sağlık Bakanlığı rehberinden çıkarılmıştır.

Favipiravir

Favipiravirin; influenza, arenavirüs, bunyavirüs ve flavivirüs gibi birçok RNA virüsüne *in-vitro* çalışmalarda etkili olduğu görülmüştür. Japonya'da yeni influenza suşlarının tedavisinde onay almıştır. Ebola tedavisinde de etkinliğiyle ilgili çalışmalar vardır.^[6]

Favipiravirin SARS-CoV-2'ye etkisini sorgulayan, üç randomize kontrollü ve bir gözlemsel araştırmada bu ilaç farklı ilaçlarla ya da standart tedaviyle kıyaslandığında viral atılıma ve/veya bazı klinik verilere pozitif etkinliğinin bulunabileceğini ifade ederken; randomize kontrollü diğer çalışmada pozitif katkısının bulunmadığı gösterilmiştir.^[7]

Favipiravirin SARS-CoV-2 tedavisinde ya da başka hastalıklarda kullanılması durumunda ciddi yan etkiler bildirilmemiş, en çok bilinen yan etkileri ise hiperürisemi, hepatik enzimlerde artış ve ishaldir.

Remdesivir

Remdesivir, Ebola virüs için geliştirilmiş proilaçtır, hücre içinde aktif formuna dönüşür. Geniş spektrumlu bir antiviraldir. Ebola ve Marburg gibi filovirüslere, Nipah, Hendra ve RSV gibi paramiksovirüslere ve koronavirüslerin hepsine *in-vitro* etkilidir. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'ye çok düşük konsantrasyonlarda,^[8] SARS-CoV-2'ye *in-vivo* makak modelinde de etkili olmuştur.^[9]

COVID-19 olgularında yapılmış toplam dört randomize kontrollü araştırmanın verileri birbirinden farklı çıkmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bir çalışmada klinik iyileşme zamanını azalttığı için COVID-19'da ruhsatlandırılmıştır.

Günümüzdeki bilgiler remdesivirin COVID-19 olgularında rutin kullanımını önermek için yetersiz olmakla birlikte, orta/ağır gidişatlı COVID-19 pnömonilerinde yeri olabileceğini desteklemektedir.^[10–12]

Remdesivirin sadece intravenöz formu vardır ancak ülkemizde ruhsatı yoktur.

Sağlık Bakanlığı'nda az sayıda var olan bu ilaç ağır COVID-19 olgularında, endikasyon dışı ilaç başvurusu ile kullanılabilir.

Remdesivirin COVID-19 hastalarında kullanımı sırasında ciddi yan etki bildirilmemiştir; en çok görülen yan etkisi ise karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmadır.

Lopinavir/ritonavir

Lopinavir, ritonavirle birlikte insan immünyetmezlik virüsü (HIV) tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Daha önce yapılmış *in-vitro* çalışmalarda, lopinavir/ritonavirin belli konsantrasyonlarda SARS-CoV-2'ye etkili olduğu görülmüştür.^[13]

COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonaviri değerlendiren, 86 hastalık bir randomize kontrollü çalışmada bu ilacın etkisinin olmadığı; 199 hastalık bir randomize kontrollü çalışmada bazı pozitif etkilerinin olabileceği; birinde ise ribavirin ve interferonla birlikte verilmesinin faydalı olabileceği bildirilmiştir.^[14,15]

Lopinavir/ritonavirin COVID-19 tedavisinde, özellikle birlikte verilerek klinik çalışmalarda kullanılması düşünülebilir.

Molnupiravir

Molnupiravir, sitidin olarak adlandırılan doğal bir nükleozid analogudur. Sitidin, RNA virüslerinin RNA zincirlerini oluşturduğu zaman

kullandığı bir moleküldür. Molnupiravir ortamda yüksek konsantrasyonda bulunduğu virüsün sitidin yerine molnupiraviri seçmesine ve RNA zincirinde hata gelişmesine neden olur. Hatalı RNA içeren virüs, hücre içine giremez.^[15] Molnupiravirin hayvan çalışmalarında, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu engellediği, enfeksiyondan kısa süre sonra verilmesinin ise hayvanlarda virüs popülasyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Molnupiravirle yapılmış Faz I ve Faz II çalışmalar tamamlanmıştır. Faz III çalışmalar halen sürmektedir. Altmış beş sağlıklı gönüllüde yapılan Faz I çalışmada, emilim ve vücutta dağılımda sorun olmamış; baş ağrısı ve ishal yan etkileri olguların çok azında görülmüştür. Plasebodan daha iyi tolere edilmiştir.^[16]

COVID-19 salgınının başlangıcından bu yana geçen sürede etkinliği net olarak gösterilmiş bir antiviral ilaç yoktur. Bu nedenle yapılan klinik çalışmalarda genellikle var olan ilaçların etkinliğinin çalışılması, etkili tedavi bulunması konusunda zaman kaybına neden olmuş olabilir. SARS-CoV-2'ye özgü yeni antiviral ilaçlara acilen ihtiyaç vardır. Mevcut kaynaklar yeni ilaçların araştırılmasında ve geliştirilmesinde kullanılmalıdır.

COVID-19'da Antibiyotik Kullanımı

Hastaneye yatan hastalarda bakteriyel koenfeksiyon saptanma oranının %7 olduğu bildirilmiş, ancak makalelerin önemli bölümünde koenfeksiyon ile hastanede sonradan gelişen bakteriyel enfeksiyon ayrımının yapılmadığı belirtilmiştir.

Dolayısıyla, eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon oranı muhtemelen daha düşüktür.

Bu düşüncüyü destekler şekilde, bir başka derlemede, COVID-19'lu hastalarda bakteriyel koenfeksiyonların yatıştan ortalama 10 gün sonra saptandığı bildirilmiştir. Meta-analizde ayrıca, serviste yatanlarda koenfeksiyon sıklığının yoğun bakımda yatanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (%4–14).^[17]

COVID-19 olgularında bakteriyel enfeksiyon semptom ve bulgularının varlığı araştırılmalıdır. Akılcı bir yaklaşımla, klinik olarak bakteriyel enfeksiyon varlığından şüphe edildiğinde (örn. pürülan balgam çıkaran ve/veya başvurudaki akciğer grafisinde konsolidasyon bulguları olan ve/veya yüksek prokalsitonin düzeyi olan) olgularda tedaviye antibiyotik eklenebilir.

Bir çalışmada, COVID-19'lu hastalarda, C-reaktif protein düzeyinin 172 mg/L, prokalsitonin düzeyinin 0,55 ng/mL ve üstünde olmasının yüksek olasılıkla bakteriyel enfeksiyonu düşündürebileceği bildirilmiştir (AUC: 0,86 ve 0,88).^[18] Hastalarda mümkün olduğunca sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon gelişimi yönünden önlemler alınmalıdır.

Antibiyotik başlanan COVID-19 olgusunda mutlaka solunum örnekleri ve kan kültürleri alınmalı, mümkünse idrarda pnömokok ve lejyonella antijenleri bakılmalı ve sonuçlar akılcı antibiyotik kullanım kuralları çerçevesinde değerlendirilerek gerektiğinde tedavi kesilmeli, daraltılmalı ve antibiyotik kullanımı sınırlandırılmalıdır.

COVID-19'da Konvalesan (İmmün) Plazma Tedavisi

Ekim 2020 T.C. Sağlık Bakanlığı rehberine göre konvalesan plazma endikasyonları:

Hastanın semptomlarının başlamasından sonra geçen sürenin yedi günü aşmamış olması ve 60 yaşın üzerinde olması veya 18–60 yaş arasında olup ciddi komorbiditelerin (kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus) bulunması veya 18–60 yaş arasında olup bağırsıklık sistemini baskılayan ilaç kullanması/bağırsıklık sistemini baskılayan hastalığı bulunması; pnömoni bulgularının olmaması, yoğun bakım ihtiyacı olmamasıdır.^[19]

COVID-19 tedavisinde konvalesan plazma tedavi etkinliği tartışmalı olup kullanımı ile ilgili hala konsensüs eksikliği mevcuttur.

COVID-19’da Kortikosteroid Tedavisi

Pandeminin başında viral klerensi bozabileceği endişesi ile kullanımı önerilmeyen kortikosteroidler RECOVERY çalışmasındaki olumlu sonuçlardan sonra COVID-19 tedavisinin yapı taşı haline gelmiştir. RECOVERY çalışmasında deksametazon tedavisinin; oksijen tedavisi gerektiren, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda 28 günlük mortalite ve hastanede kalış sürelerinde anlamlı azalma sağladığı görülmüştür. Oksijen ihtiyacı olmayan olgularda ise gerek mortalite gerekse de hastanede yatış süreleri üzerine bir katkısı olmamış ve yan etkileri olabileceğinden dolayı önerilmemiştir.^[20]

Bu çalışma sonrası, DSÖ ve pek çok uluslararası rehber kritik veya ciddi hastalıkta deksametazon 6 mg/gün kullanımını önermiştir.

Sağlık Bakanlığı da oksijen verilmesi gereken olgularda 6 mg deksametazon veya 0,5–1 mg/kg metilprednizolon önermektedir.^[21]

Steroidlerin erken dönemde kullanımı viral klerensi uzatır mı?

Yakın zamanda yapılmış, 73 çalışma ve 21.350 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde düşük doz steroid verilmesinin viral sheeding üzerine olumsuz etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Kortikosteroid tedavisinin iki ucu keskin bir bıçak olduğu, etkisi olduğu kadar yan etkisinin (miyopati, enfeksiyona yatkınlık, psikiyatrik semptomlar ve tromboza eğilim gibi) de olduğunu vurgulayan bir çalışmada steroid verilme süresinin 10–14 günü aşmaması önerilmiştir.^[22,23]

RECOVERY çalışmasından sonra pek çok rehberde, 6 mg/gün deksametazon veya eş değerleri (prednizon 40 mg; metilprednizolon 32 mg, hidrokortizon 160 mg) önerilmektedir.^[15]

Son dönemde metilprednizolon ile deksametazonu karşılaştıran birkaç çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmalardan biri Pakistan’da 100 orta-ciddi COVID-19 hastası üzerinde yapılmış; 35 hastaya 8 mg/gün deksametazon intravenöz beş gün verilirken, 65 hastaya ise 1 mg/kg/gün metilprednizolon beş gün ikiye bölünmüş dozlarda uygulanmıştır.^[24] Yoğun bakıma transfer, ventilatör ihtiyacı ve mortalite arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Her iki formda da ciddi hiperglisemik koma ya da bakteriyel süperenfeksiyon izlenmez iken, 180 mg/dL’nin üzerinde kan şekeri ölçümleri deksametazon grubunda %91, metilprednizolon grubunda %89,2 saptanmıştır.

İspanya’da yapılan bir çalışmada ≥ 250 mg/gün metilprednizolon alan hastalar ile $\leq 1,5$ mg/kg/gün alan hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Yüksek doz kortikosteroid alan hastalar daha yaşlı, komorbiditesi daha fazla ve klinik durumları daha ağır hastalardır. Bazal karakteristik özelliklerine göre düzeltildikten sonra yüksek doz kortikosteroid alan hasta grubunda mortalitenin 2,46 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).^[23]

COVID 19’da Antikoagülan Tedavi

Kontrendikasyon olmadıkça yatan hastalarda tromboprofilaksi uygulanmalıdır. Tromboprofilaksi için düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılmalıdır, ancak DMAH yoksa veya böbrek fonksiyonları belirgin bozursa fraksiyone olmayan heparin de kullanılabilir. Randomize çalışmalardan, daha yüksek doz kullanımı için kanıt bulunamamıştır.

Bu nedenle, çoğu kurum günde bir kez 40 mg enoksaparin (veya ağırlığı >120 kg veya beden kitle indeksi >35 kg/m² olan kişiler için günde iki kez 40 mg) gibi standart profilaktik doz kullanımını benimsemiştir. Terapötik doz (tam doz) antikoagülasyon, belgelenmiş veya varsayılan venöz tromboemboli için uygundur.^[25–29]

Taburculuk sonrası antikoagülan

Venöz tromboembolisi bulunmayan olgulara hastaneden taburcu edilirken rutin olarak tromboprofilaksi verilmez. Seçilmiş olgularda taburcu olduktan sonra tromboprofilaksi uygulanabilir. COVID-19 için hastaneye yatış ihtiyacı olmayan olgular, nadir istisnalar dışında antitrombotik ilaçlarla tedavi edilmez.^[29]

Vitaminler

Vitamin ve mineral takviyeleri, asetilsalisilik asit, glutatyon ve N-asetil sisteinin (NAC) COVID-19’dan korunma ve tedavide etkinliği tartışmalıdır ve fizyopatolojisine dair yeterli veri yoktur.

COVID-19 profilaksisi sırasında aşırı miktarda alınması A, D, E vitaminlerinin yararlarının aksine istenmeyen yan etkilere yol açabilir.

Yeterli ve dengeli beslenmenin vitamin ihtiyacını karşılayacağı, hazır preparatlar şeklinde alınmasının uygun olmadığı bildirilmektedir.^[30–39]

Sağlık Bakanlığı’nın Hastaneye Yatış Endikasyonu Olan Erişkin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri

- Hastanede yatış endikasyonu olan pnömonili olgularda favipravir kullanılırken artık yararlı olmadığı gerekçesiyle ulusal rehberden çıkarılmıştır.
- Hipoksemisi olan olgularda 6 mg/gün deksametazon (veya benzeri glukokortikoidler 40 mg/gün prednizolon veya 32 mg/gün metilprednizolon) tedaviye eklenebilir.
- On gün boyunca eklenen kortikosteroidler adrenal baskılanma yaratmadığından, tedavi bitiminde doz eksiltmeden kesilebilir.
- Yatan hastalarda tromboprofilaksi uygulanmalıdır.
- Tüm uygulanan tedavilere karşın 24 saat içinde hipoksemisi veya akut faz yanıtı artan olgularda, risk faktörleri ön plana alınarak, steroid dozunun artırılması düşünülebilir (pulse ≥ 250 mg/gün metilprednizolon).
- Pulse glukokortikoid tedavisi üç güne kadar kullanılabilir.
- Pulse steroid tedavisinin ardından 6 mg/gün deksametazon veya 0,5–1 mg/kg prednizolon veya benzeri metilprednizolon ile tedavi sürdürülmelidir.
- Üç gün sonunda glukokortikoid tedavisine yanıt alınmayan ve inflamasyon bulguları devam eden olgularda ya da çok hızlı ilerleyen ciddi makrofaj aktive edici sendrom tablolarında antisitokin ilaçların kullanılması düşünülmelidir.

Disclosures

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem değerlendirmesi: Dışarıdan hakemli.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 erişkin hasta tedavisi. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf>. Accessed Jun 10, 2021.
2. WHO. Living guidance for clinical management of COVID-19. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Accessed Aug 22, 2021.
3. ABD. COVID-19 tedavi rehberi. Available at: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>. Accessed Aug 22, 2021.
4. Türk Toraks Derneği. COVID-19 tanı ve tedavisinde kanıta dayalı öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 görev grubu görüş raporu. Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi. 2020. Available at: <https://www.toraks.org.tr/site/community/library/x6DtZsITFGaDbq3K>.
5. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2041–52.
6. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017;93:449–63.
7. Chen C, Huang J, Yin P, Zhang Y, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial [online]. *medRxiv* 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v3>.
8. Amirian ES, Levy JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health* 2020;9:100128.
9. 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. *bioRxiv preprint* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>.
10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813–26.
11. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomi A, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 Days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1048–57.
12. 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;395:1569–78.
13. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: An exploratory randomized controlled Trial. *Med (NY)* 2020;1:105–13.e4.
14. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395:1695–704.
15. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Laverigne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious diseases society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa478.
16. Hosein SR. The promise of molnupiravir. *CATIE Canada's source for HIV and Hepatitis C information. Treatment update* 240. 2021. Available at: <https://www.catie.ca/treatmentupdate-240/the-promise-of-molnupiravir>. Accessed Aug 2, 2022.
17. Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan Ramani, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection* 2021;49:591–605.
18. Pink I, Raupach D, Fuge J, Vonberg RP, Hoepfer MM, Welte T, et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection* 2021;49:935–43.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı. COVID-19 immün (konvalesan) plazma tedarik ve klinik kullanım rehberi, 2020. Available at: <https://shgm.saglik.gov.tr/TR,62362/kan-ve-kan-urunleri-dairesi-baskanligi>.
20. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693–704.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi. 2020. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40781/0/covid-19rehberiaqirpnomoniardssepsisveseptiksokyontemipdf.pdf>.
22. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O'Horo JC, Abu Saleh O, Odeyem Y, et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 Outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Chest* 2021;159:1019–40.
23. Mishra GP, Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: The search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med* 2021;9:e8.
24. Fatima SA, Asif M, Khan KA, Siddique N, Khan AZ. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;60:413–6.
25. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:2057–8.
26. American College of Cardiology. Trombosis and COVID-19 FAQs. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/04/17/14/42/thrombosisand-coronavirus-disease-2019-covid-19-faqs-for-current-practice>.
27. 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;158:1143–63.
28. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: Interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:72–81.
29. NIH. COVID-19 treatment guidelines: Antithrombotic therapy in patients with COVID-19. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotictherapy/>. Accessed Feb 24, 2021.
30. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62:1308–16.

31. Benskin LL. A basic review of the preliminary evidence that COVID-19 risk and severity is increased in vitamin D deficiency. *Front Public Health* 2020;8:513.
32. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a single high dose of Vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1053–60.
33. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep* 2020;72:1517–28.
34. Baladia E, Pizarro AB, Ortiz-Muñoz L, Rada G. Vitamin C for COVID-19: A living systematic review. *Medwave* 2020;20:e7978.
35. Salah HM, Mehta JL. Meta-Analysis of the effect of aspirin on mortality in COVID-19. *Am J Cardiol* 2021;142:158–9.
36. Haji Aghajani M, Moradi O, Amini H, Azhdari Tehrani H, Pourheidar E, Rabiei MM, et al. Decreased in-hospital mortality associated with aspirin administration in hospitalized patients due to severe COVID-19. *J Med Virol* 2021;93:5390–5.
37. Guloyan V, Oganessian B, Baghdasaryan N, Yeh C, Singh M, Guilford F, et al. Glutathione supplementation as an adjunctive therapy in COVID-19. *Antioxidants (Basel)* 2020;9:914.
38. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J* 2020;34:13185–93.
39. Wessels I, Rolles B, Rink L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front Immunol* 2020;11:1712.