

BÖLÜM 19

YETİŞKİN HASTA YÖNETİMİ

Tuğba ÖZDİL¹

GİRİŞ

COVID-19 hastalığında, virüsle temastan yaklaşık 4-5 gün sonra enfekte bireylerin semptomları ortaya çıkabilmektedir (1). Bunun yanında, hastalığın asemptomatik seyredebileceği de bilinmektedir (1). Semptomatik vakalar, hafif klinik ile kritik hastalık arasındaki geniş yelpazede seyredebilmektedir. Genellikle bu hastalık, pnömonin olmadığı veya hafif pnömoninin eşlik ettiği hafif seyirli vakalar şeklinde görülmektedir. Bunun yanında, bu hastalık ağır pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), septik şok, çoklu organ yetmezliği, aritmi, akut koroner hasar, miyokardit gibi ağır hastalık formunda karşımıza çıkabilmektedir. Ağır COVID-19 hastalığı, pulmoner emboli gibi tromboembolik komplikasyonlar ileri yaş ve bazı risk faktörlerinin varlığında daha sık görülmektedir. Ağır hastalık her yaştaki sağlıklı bireylerde görülebilse de, bazı risk faktörlerinin varlığında ve ileri yaş grubunda daha sık rastlanmaktadır. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, obe-

zite varlığında, sigara kullanımında ve kanser gibi immünsupresif tedavi alan hastalarda COVID-19 ağır hastalık şeklinde seyredebilmekte, komplikasyonlar daha sık görülebilmektedir. Bazı ağır COVID-19 vakalarında görülen, sitokin salınımına benzer inatçı ateş, D-dimer, ferritin gibi inflammatuar ve proinflammatuar parametrelerdeki artış kritik ve ölümcül hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Lenfopeni, akut böbrek hasarı, karaciğer enzimlerinin yüksek olması, troponin yüksekliği, laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin fosfokinaz (CPK) yüksekliği, protrombin zamanında artış, ferritin ve D-dimer yüksekliği (>1000 ng/ml), C-reaktif protein (CRP) değerinin artması kötü klinikle ilişkilidir. Prokalsitonin (PCT), COVID-19 pnömonisinde normal değer aralığında iken, yoğun bakım desteği gereken hastalarda genellikle yüksek bulunmuştur (2).

COVID-19 hastalığına nadir de olsa sekonder enfeksiyonlar eşlik edebilmektedir. Sepsis, septik şok kliniği ile prezente olan vakalarda, bakteriyel veya fungal koenfeksiyon varlığı akılda tutulmalı, ampirik tedavi buna göre planlanmalıdır (2).

¹ Uzm. Dr. Tuğba Özgül, Karaman Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ozgul_tugba@hotmail.com



beta-1b ve ribavirin alan grupta, sadece LPV/r alanlara göre, viral klerens daha erken sağlanmış, semptomların daha erken düzeldiği görülmüştür (23). Bu çalışmaya kadar IFN ve COVID-19 ile ilgili yapılmış çalışmaların retrospektif veya gözlemsel çalışmalar olması, IFN'nin COVID-19 tedavisindeki etkinliğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Konvalesan Plazma

Konvalesan plazma, eski tarihsel solunum yolu viral enfeksiyon salgınlarında terapötik amaçla başarılı şekilde kullanılmıştır (35). Amerikan İlaç İdaresi (FDA), COVID-19 tedavisinde, plazma kullanımının, enfeksiyona karşı etkili olabileceğini ifade etmiştir. Konvalesan plazma, COVID-19 hastalığını geçirmiş ve iyileşmiş olan PCR testinin en az 2 sonucu negatif olan gönüllü bireylerin kanından elde edilir (36).

Ağır/kritik COVID-19 ile takipli konvalesan plazma alan 25 hastalık vaka serisinde, transfüzyondan sonraki 7. günde, 9/25 hastanın klinik olarak düzeldiği, 14. günde ise diğer 12 hastanın daha klinik olarak iyileştiği görülmüştür (37). Ağır/kritik COVID-19 tanılı hastalar ile yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, plazma verilen grupta kontrol grubuna göre daha yüksek oranda viral klerens sağlanmış, mortalite oranları daha düşük saptanmış, klinik iyileşme daha yüksek oranda görülmüştür (38). Nadir olmakla birlikte konvalesan plazmanın akciğer hastalığı olanlara verilmesi sonrasında, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı veya enfeksiyonun antikora bağlı şiddetlenmesi gibi yan etkiler görülebilmektedir (39). Konvalesan plazma, COVID-19'un aşısı ve etkin tedavisi bulunana kadar, klinik iyileşme, semptomların düzelmesi bakımından faydalı, yan etki profili olarak güvenli bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir.

Tosilizumab

Tosilizumab (TCZ), IL-6 reseptörlerini inhibe eden monoklonol antikordur. COVID-19 esnasında, özellikle ağır pnömoni vakalarında IL-6, IL-10, IFN- γ gibi sitokinler artarak, makrofaj aktivasyon

sendromuna (MAS) neden olabilmekte, anahatar mediatör olarak da IL-6 suçlanmaktadır (40). MAS'ın erken tanınması ve doğru zamanda tedavisi ile hastaların kritik aşamaya geçmesinin engellenebileceği düşünülmektedir (41). T.C. Sağlık Bakanlığı 1 Haziran 2020 tarihli, COVID-19 Anti-sitokin, Antiinflamatuvar Tedavi Yönetimi Bilimsel Kurulu Çalışmasında, MAS'ın tanınmasında kullanılması gereken parametreler, MAS gelişen hastaların tedavisinde TCZ kullanımının hangi dozda olduğu, yan etki profili detaylı olarak belirtilmiştir (4).

Prospektif gözlemsel çalışmada, TCZ verilen ağır COVID-19 tanılı hastaların CRP, D-dimer, ferritin değerlerinde gerileme, solunumsal parametrelerinde düzelmeye gözlemlenmiştir (42). Benzer şekilde; başka bir çalışmada, TCZ alan ağır COVID-19'lu hastanın, TCZ verildikten sonraki ilk 48-72 saat sonrasında, %58'inde respiratuvar ve klinik durumlarında iyileşme, 10 günün sonunda ise %77'sinde respiratuvar iyileşme görülmüştür (43). Basım aşamasında olan bir gözlemsel çalışmanın sonuçları, TCZ'nin CRP>150 mg/L olan hastalarının, ölüm riskini ve yoğun bakıma girişini azalttığı yönünde yorumlanmıştır (44). TCZ ile ilgili Faz III randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir (45,46).

Sonuç

Neredeyse tüm dünya ülkelerini etkileyen COVID-19 hastalığının güçlü çalışmalar ile güvenilirliği kanıtlanmış tedavisi bulunamamış, etkinliği gösterilmiş aşısı henüz geliştirilememiştir. Destek tedavisi hastalığın iyileşmesinde önemli katkı sağlamaktadır. Tedavinin erken dönemde başlanması hastalığın seyrinin ilerlemesini engelleyebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395:514.
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features (2/7/2020 tarihinde <https://www.uptodate.com/>



- contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?search=covid&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8#H2222473005adresinden ulaşılmıştır).
3. Bilim Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Tedavi Rehberi. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 19 Haziran 2020 Ankara (21/06/2020 tarihinde 2020 https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf adresinden ulaşılmıştır).
 4. Bilim Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Tedavi Rehberi. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 19 Haziran 2020 Ankara (2/7/2020 tarihinde https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/covid-19_rehberi_antisitokin_anti_inflamatuar_tedaviler_koagulopati_yonetimi.pdf adresinden ulaşılmıştır).
 5. Membrillo FJ, Ramirez-Olivencia G, Estébanez M, et al. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. medRxiv preprint 2020. Doi: 10.20944/preprints202005.0057.v1
 6. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydrochloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized trial. medRxiv preprint 2020 Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
 7. Yu B, Li C, Chen P, et al. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv preprint 2020; Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20073379>
 8. Wei Tang, Zhujun Cao, Mingfeng Han et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019. BMJ 2020;369:1849. Doi: 10.1136/bmj.m1849.
 9. Mahevas M, Tran VT, Roumer M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: Observational Comparative Study Using Routine Care Data. BMJ 2020;369:1844. doi: 10.1136/bmj.m1844.
 10. Eli S. Rosenberg, Elizabeth M. Dufort, Tomoko Udo et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State JAMA 2020 ;323:2493-2502. Doi: 10.1001/jama.2020.8630
 11. 6/6/2020 tarihinde <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19> adresinden ulaşılmıştır
 12. Gaurav Aggarwal, Brandon Michael Henry, Saurabh Aggarwal, et al. Cardiovascular Safety of Potential Drugs for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. Am J Cardio 2020 May doi: 10.1016/j.amjcard.2020.04.054. Online ahead of print
 13. Guérin V, Lévy P, Thomas JL, et al. Azithromycin and hydroxychloroquine accelerate recovery of outpatients with mild/moderate COVID-19. medRxiv preprints 2020; doi:10.20944/preprints202005.0486.v1
 14. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 May 1;e201834. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834. Online ahead of print
 15. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020; 30: 269–71
 16. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 2020. Available online 18 March 2020, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007> . Online ahead of print
 17. Chang Chen, Yi Zhang, Jianying Huang, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2020 preprint. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
 18. Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Research 2020; 178: 104786. Doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786
 19. Chu CM, Cheng VC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. Thorax 2004; 59: 252-256. doi: 10.1136/thorax.2003.012658
 20. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). medRxiv preprints 2020 Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>
 21. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382:1787-1799 doi: 10.1056/NEJMoa2001282
 22. Zhen Zhua, Zhaohui Luc, Tianmin Xud, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. J Infect. 2020, 81(1), 21-23. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.060.
 23. Ivan Fan-Ngai Hung, Kwok-Cheung Lung, Eugene Yuk-Keung Tso, 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 Doi: /10.1016/S0140-6736(20)31042-4
 24. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30:269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
 25. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med. 2017;9;3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
 26. Emmie de Wit, Friederike Feldmann, Jacqueline Cronin, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. PNAS. 2020;117:6771-6776. Doi: 10.1073/pnas.1922083117.



27. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19. *Lancet* 2020;395:1569-78. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
28. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007764. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764 Online ahead of print.
29. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2015301 Online ahead of print.
30. Abdo A. Elfiky Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study *Life Sci*. 2020; 253:117592.
31. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 2015;212:1904-13. Doi: 10.1093/infdis/jiv392.
32. Hart BJ, Dyal J, Postnikova E, et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol* 2014;95:571-577. Doi: 10.1099/vir.0.061911-0
33. Chu CM, Cheng VCC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-56. Doi: 10.1136/thorax.2003.012658
34. Zhao Z, Zhang F, Xu M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 2003;52: 715-20. Doi:10.1099/jmm.0.05320-0
35. T.C. Luke, E.M. Kilbane, J.L. Jackson, et al. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*.2006;145:599-609
36. Covid-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi T.C. Sağlık Bakanlığı Mayıs 2020, Ankara (21/06/2020 tarihinde <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37320,covid-19-immun-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-r1v1pdf>. adresinden ulaşılmıştır).
37. Salazar E, Perez KK, Ashraf M et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol*. 2020:S0002-9440(20)30257-1. Doi: 10.1016/j.ajpath.2020.05.014.
38. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. *JAMA* 2020. Jun 3; e2010044. Doi: 10.1001/jama.2020.10044. Online ahead of print.
39. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv preprint*. 2020 Doi: 10.1101/2020.05.12.20099879.
40. Lei Li, Aizong Shen, Yongwu Chen, et al. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia Shengyu Clinical Drug Investigation 2020;40:511-518 Doi: 10.1007/s40261-020-00917-3
41. Shoenfeld Y, Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102538. Doi: 10.1016/j.autrev.2020.102538
42. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38:529
43. Paola Toniati, Simone Piva, Marco Cattalini, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102568. Doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
44. Javier Martinez-Sanz, Alfonso Muriel, Raquel Ron, et al: Effects of Tocilizumab on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter Cohort, *medRxiv preprint* 2020, Doi: 10.1101/2020.06.08.
45. Jonathan Rilinger, Winfried V Kern, Daniel Duerschmied, et al. A Prospective, Randomised, Double Blind Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (TOC-COVID): A Structured Summary of a Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Trials*. 2020;21:470. doi: 10.1186/s13063-020-04447-3.
46. Bastiaan Maes, Cedric Bosteels, Elisabeth De Leeuw, et al. Treatment of Severely Ill COVID-19 Patients With Anti-Interleukin Drugs (COV-AID): A Structured Summary of a Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Trials* 2020;21:468. Doi: 10.1186/s13063-020-04453-5.