

Klinisyen Gözüyle COVID-19 Tedavisi COVID-19 Treatment: From the perspective of the clinician

Ersin GÜNAY

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı; Medical Park Ankara Hastanesi, Ankara

ÖZ

Yirmi birinci yüzyılın ilk çeyreğinde en önemli sağlık sorunu viral enfeksiyonlar oldu. Bu virüsler içerisinde de Korona virüsler hem 3 kez salgına neden olarak (SARS-CoV, MERS-CoV ve COVID-19) hem de pek çok insanın ölümüne yol açarak karşımıza çıkmıştır. Yüksek yayılma hızı ve önemli derecede mortalitesi olan bu viral enfeksiyonun güncel bilgiler ışığında etkinliği güvenilir çalışmalar ile kanıtlanmış bilinen bir tedavisi henüz yoktur. Bundan dolayı, hastalığın tedavisine yönelik acil seçenek olarak tedavi şemalarına giren ve COVID-19'un tedavisinde etkinliği tam olarak kanıtlanmamış bazı ilaçlar kullanılmaya başlamıştır. Bu ilaçların seçimindeki en önemli sebepler, daha önceki pek çok hastalıkta (SARS-CoV, MERS-CoV, HIV enfeksiyonu gibi) güvenli kullanımları ve deneysel çalışmalarda nCoV-19 virüsünün yaşam döngüsü üzerinde etkili olabileceğine dair bulgulara ulaşılmış olmasıdır. Bu derlemede, güncel literatür eşliğinde erişkin hastalar için önerilen medikal tedavi seçenekleri, immün plazma tedavisi ve geliştirilmekte olan Korona virüs aşılardan bahsedilecektir.

Anahtar Sözcükler: Antiviral tedaviler, Koronavirüs aşısı, İmmün Plazma, Hiperimmünglobülin, SARS-CoV-2, nCoV-2019

ABSTRACT

Viral infections have been the most important health problem in the first quarter of the twenty-first century. Among these viruses, Corona viruses have emerged as the most important agents both by causing outbreaks for 3 times (SARS-CoV, MERS-CoV and COVID-19) and large number of deaths. In the light of current literature for this viral infection with high spreading rate and significant mortality, there is no known treatment whose effectiveness has been proven with reliable study results. Therefore, some medicines without proven efficacy on COVID-19 have entered the treatment schemes as an emergency option. The most important reasons for the selection of these drugs were their safe use in many previous diseases (such as SARS-CoV, MERS-CoV, and HIV infections) and evidences in experimental studies that they might have an impact on the life cycle of COVID-19 virus. In this review, we will discuss about medical treatment options, immune plasma treatment, and Corona virus vaccines being developed for adult patients in the light of current literature.

Keywords: Antiviral treatments, Coronavirus vaccine, Immune Plasma, Hyperimmunoglobulin, SARS-CoV-2, nCoV-2019

Cite this article as: Günay E. Klinisyen Gözüyle COVID-19 Tedavisi. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:18-23.

Giriş

Yeni tip korona virüs (nCoV-2019)'ün neden olduğu COVID-19 hastalığına yönelik etkinliği güvenilir çalışma sonuçları ile kanıtlanmış bilinen bir tedavi henüz yoktur.^{1,2} Ülkemizde ve tüm dünyada hastalığı kontrol altına almak amacıyla etkili tedaviler ve aşılar üzerinde çalışılmaktadır. Ancak bu pandemi döneminde sürenin çok kısa olması nedeniyle yeni spesifik bir ilacın kullanıma girmesi mümkün gözükmemektedir. Bundan dolayı, hastalığa yönelik acil seçenek olarak tedavi şemalarına girmiş ve COVID-19'in tedavisinde etkinliği tam olarak bilinmeyen ancak daha önce pek çok hastalıkta (diğer koronavirüs enfeksiyonlarında (SARS-CoV, MERS-CoV, HIV enfeksiyonu gibi) kullanımları nedeniyle güvenli olduğu ve deneysel çalışmalarda nCoV-19 virüsünün yaşam döngüsü üzerinde etkili olabileceğine dair sonuçlara ulaşılmış ilaçlar kullanılmaktadır.^{1,2} Bu derlemede erişkin hastalar için önerilen

medikal tedavi seçeneklerinden bahsedilecektir. Derlemenin sonunda ülkemizde bilim kurulunun önerdiği en güncel tedavi rehberi verilecektir.

Anti-viral, Anti-inflamatuvar tedaviler ve Biyolojik Ajanlar

COVID-19 tedavisinde önerilen antiviral ve virüs yaşam döngüsünü ait hedef aldığı aşamalar ve anti-inflamatuvar ilaçlar Tablo 1'de belirtilmiştir.

Konvalesan Plazma/Hiperimmünglobülin/İmmün Plazma Uygulaması

Konvalesan Plazma uygulamasının tarihi 1800'lü yıllara uzanmaktadır. İlk önce, 1892'de difteri hastalığının tedavisinde konvalesan plazma uygulaması başlamış, daha sonraları kızıl

Tablo 1. Günümüzde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaç seçenekleri ve etki mekanizmaları^{1,3-15}

İlaçlar	Hedef aldığı aşama	Açıklama
Klorokin (CQ)/ Hidroksiklorokin (HCQ)	Membran füzyonu ve virüsün endositozunu inhibe eder	<ul style="list-style-type: none"> Antimalaryal ve Antiromatizmal etkilidir HCQ, CQ' e göre daha az toksik Virüsün hem hücreye giriş aşamasında hem de girdikten sonra etkili olmaktadır Anjiyotensin Converting Enzyme-2' nin (ACE-2) glikolizasyonunu inhibe eder Endozom pH'sını alkali hale getirir Yemekle birlikte alınabilir. Böbrek yetmezliğinde HCQ için doz ayarlaması gerekmez ancak CQ için %50 doz azaltılması önerilmektedir. Gastrointestinal, oftalmik ve kardiyak yan etkilere neden olabilmektedir. QT uzaması en önemli problem Eğer fayda/risk oranı yüksekse hamilelikte kullanılabilir. Etkinliği ile ilgili çelişkili yayınlar olmakla birlikte randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç var. ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan ve devam eden 192 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Favipravir (200mg tb)	RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibisyonu	<ul style="list-style-type: none"> Nükleotid analogudur İnfluenza tedavisi için Japonya'da onay almıştır, Bunun yanında Ebola ve pek çok RNA virüsünün neden olduğu hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır COVID-19 için yüksek dozlar önerilmektedir (yükleme dozu 2x1600mg, sonraki günler 2x600 mg) Yarı ömrü 5 saattir Semptomları (ateş, öksürük gibi) çok hızlı azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. Daha iyi tolere edilebilmektedir, yan etkileri daha hafiftir Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması önerilmez, sınırlı veri mevcuttur. Eğer doz azaltılması planlarsa yüklem dozundan sonraki idame tedavinin dozunun azaltılması önerilmektedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma konsantrasyonu artabildiği için doz ayarı gerekebilir. Hamilelikte kontrendikedir, anne sütünde metaboliti bulunmaktadır. İyileşme üzerine etkisi konusunda çelişkili yayınlar olmakla beraber, daha geniş popülasyonlarla yapılan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan ve devam eden 15 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)	Kimotripsin benzeri proteaz inhibitörü	<ul style="list-style-type: none"> HIV-1 tedavisinde kullanılmaktadır SARS-CoV-1 tedavisinde özellikle erken dönemde etkili olduğu, geç dönemde etkisinin olmadığı belirtilmiştir MERS-CoV enfeksiyonu için randomize klinik çalışmalar devam etmektedir Yapılan pek çok çalışmada standart bakıma üstün olmadığı gösterilmiştir. Ancak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Gastrointestinal yan etkileri (Karaciğer enzim yüksekliği, ishal) yapar. Özellikle hepatik disfonksiyonu olan hastalarda yakın karaciğer fonksiyon testleri takip edilerek kullanılmalıdır. Hamilelikte kullanılabilir. Dekompanse sirozu olan hastalarda kullanılmamalıdır. ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan ve devam eden 62 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Remdesivir (GS-5734)	RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibisyonu	<ul style="list-style-type: none"> Ebola virüs, SARS-CoV ve MERS-CoV'da kullanılmıştır. Yarı ömrü uzun olduğu için günde tek doz kullanım olanağı mevcuttur. COVID-19 için önerilen doz ilk gün 200mg/gün sonraki günler 100 mg/gün (toplam 10 gün) FDA'e yapılan başvuru sonunda Mayıs ayı başında COVID-19'da kullanımı için acil izin ruhsatı aldı En sık yan etkiler; Gastrointestinal yan etkiler (Karaciğer enzim yüksekliği, ishal), böbrek fonksiyon bozukluğu, ciltte döküntüler ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan ve devam eden 22 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Ribavirin	RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibisyonu	<ul style="list-style-type: none"> Diğer koronavirüs enfeksiyonlarında kullanılmış ve iyi sonuçlar alınmış olması nedeniyle COVID'de aday olmuştur Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV), Hepatit C virüs enfeksiyonlarında ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığında kullanılmıştır. SARS-CoV için in-vitro aktivitesi düşük bulunmuş ve çok yüksek konsantrasyonlara ve kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyulmuştur. İnsanda SARS-CoV-2 tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Doz bağımlı hematolojik yan etkileri (hemolitik anemi gibi) vardır. Transaminaz yüksekliği bildirilmiştir. Gebelikte kontrendikedir (teratojenik) ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan veya tamamlanan 5 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)

Tablo 1. Günümüzde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaç seçenekleri ve etki mekanizmaları^{1,3-15}

İlaçlar	Hedef aldığı aşama	Açıklama
Kortikosteroidler	Akciğerdeki inflamatuvar yanıtın azaltılması	<ul style="list-style-type: none"> Gecikmiş viral klerens ve artmış sekonder enfeksiyon riski nedeniyle önerilmemiştir. Özellikle ağır hastalık durumunda ne zaman ve ne dozda kullanılacağı konusunda çelişkili öneriler mevcuttur. Deksametazon tedavisinin özellikle oksijen ve ventilatör desteği alan hastalarda mortaliteyi azaltıcı etkisinin olduğu konusunda literatür mevcuttur. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu önerisi de steroid tedavisinden kaçınılması ve makrofaj aktivasyonu gelişen hastalar gibi zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozda kullanılması önerilmektedir. GINA rehberinde, astım hastalarında inhaler steroid tedavisine devam edilmesi, gerekirse astım atağında oral steroid tedavisinin kısa süreli kullanılmasını önerilmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) için GOLD önerilerinde mevcut tedaviye devam edilmesi önerilirken, inhaler veya oral steroidlerin kullanılmaması için bilimsel kanıtın olmadığı, kar-zarar dengesi gözetilerek özellikle KOAH alevlenmelerinde sistemik kortikosteroid tedavisinin kullanılabileceği belirtilmiştir. KOAH hastalarında inhaler steroid kullanımının pnömoni riskini arttıracığı da akılda tutulmalıdır. ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan veya tamamlanan 5 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Tosilizumab (Actemra)	IL-6 reseptör antagonisti	<ul style="list-style-type: none"> Hastalığın bir döneminde artmış immün yanıt ve sitokin salınımında artış (Sitokin fırtınası) görülmektedir. Bu düzensiz inflamatuvar yanıtta anahtar sitokinlerin başında IL-6 gelmektedir. Tosilizumab, IL-6 reseptörlerini hedef alan monoklonal antikordur. İlk olarak Romatoid Artritte kullanıma onay almıştır, ancak daha sonra kanser nedeniyle kullanılan CAR-T (Chimeric antigen receptor T cell) ile gelişen sitokin fırtınasında kullanılmıştır. COVID-19 hastalarında ortaya çıkan sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik (SHLH) durumunda, ateş, ferritin yüksekliği, sitopeni gelişmektedir. IL-6 düzeyinde artış olmaktadır. Tosilizumab tedavisi gerekli kriterlerle tanı konularak (özellikle H skoru yüksekliği, IL-6 yüksekliği, %40 FiO₂ ile oksijen değerlerinde düşüklük, hipotansiyon (sıvı tedavisi veya düşük doz vazoaaktif ajana yanıt veren)) ağır hastalık durumunda kullanılmaktadır. 8 mg/kg dozda (maksimum 800 mg) intravenöz verilir. 400 mg uygulanmışsa hastanın kliniğine göre 12 saat içinde ikinci doz verilebilmektedir. Uygulama; intravenöz yolla serum fizyolojik içerisinde 1 saatlik infüzyon biçiminde yapılır. Kısmi yanıt alınan ancak tek seferde 800 mg kullanmış olan hastalarda ikinci bir doz için özellikle romatoloji ve/veya hematoloji uzmanından görüş alınması önerilmektedir. 400 mg tedavi ile COVID-19'da %91 başarı sağlandığına dair yayınlar mevcuttur. Böylece çoğu olguda ikinci doza ihtiyaç duyulmamaktadır. Tedavi yanıtı her zaman ilk 24 saatte görülmeyebilir. Tedaviden sonraki ilk beş gün içerisinde yavaş bir yanıt gerçekleşebilmektedir. Tedavi sonrasında, ilacın klinik etkinliğinden bağımsız olarak CRP değerleri düşebileceğinden, yanıtta takip amacıyla kullanılmalıdır. Klinik yanıtın (oksijen saturasyonlarında iyileşme, nefes darlığında azalma) ve diğer organ sistemlerine ait testlerin normale dönmesi yanında, yanıt değerlendirilmesinde akut faz yanıtının takibinde ek incelemeler (serum IL-6 düzeyleri, serum amiloid A proteini gibi) kullanılmalıdır. Ferritin yanıtının hızlı olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Sekonder enfeksiyon riski artar, gastrointestinal sistem yan etkileri (perforasyon dahil), trombositopeni, ARDS ve görme bozuklukları görülebilir. Karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni özellikle yüksek doz (12 ya da 25 gram/gün) C vitamini kullanımında daha sık görülmektedir. Yakından takip edilmesi gerekmektedir. Hepatit B reaktivasyon riski mevcuttur. Dekompanse sirozu olan hastalarda ve enzim yüksekliği ile beraber INR ve bilirübin yüksekliği durumunda uygulanmamalıdır. Hamilelikte güvenlik profili bilinmemektedir, fetüse zarar verebileceği unutulmamalıdır. ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan veya tamamlanan 45 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Sarilumab	IL-6 reseptör antagonisti	<ul style="list-style-type: none"> Hâlihazırda Romatoid artritte kullanılmaktadır. COVID-19 hastalarında çalışmaları devam etmektedir.
Anakinra (Kineret 100mg hazır enjektör)	IL-1 reseptör antagonisti	<ul style="list-style-type: none"> Özellikle Romatoid artritte ve dirençli Ailesel Akdeniz Ateşi'nde tercih edilmektedir. COVID-19 tedavisinde özellikle makrofaj aktivasyonu sendromunda (MAS) güvenli bir kullanım olanağı vardır Yarı ömrü 4-6 saattir. 2-10 mg/kg doz hazır enjektör ile subkutanöz (sc) yoldan veya intravenöz olarak uygulanabilmektedir. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günlük 2-3x100 mg (sc) dozdan 3 x200 mg (sc) (maksimum) doza kadar ayarlaması yapılabilir, klinik yanıtına göre 3 gün kullanılabilir. Takipte CRP kullanılabilir. Gebede MAS durumunda tercih edilebilir. Alerjik reaksiyonlara, cilt döküntülerine, gastrointestinal sistem bulgularına ve sekonder enfeksiyonlara sebep olabilir. ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan veya tamamlanan 13 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)

Tablo 1 devamı →

Tablo 1. Günümüzde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaç seçenekleri ve etki mekanizmaları^{1,3-15}

İlaçlar	Hedef aldığı aşama	Açıklama
Ruksolitininib (Jakavi)	Janus Kinaz (JAK) 1/ JAK2 tirozin kinaz inhibisyonu	<ul style="list-style-type: none"> İlk olarak myelofibroz, daha sonra polisitemi vera ve geçen yılda akut graft versus host hastalığında kullanımı konusunda FDA onayı almıştır. COVID-19'da hiperinflamasyon durumunda (MAS) kullanımı önerilmektedir ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan veya tamamlanan 16 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (29 Mayıs 2020)

(scarlett fever), İspanyol Gribi, Boğmaca, suçiçeği, kızamık'ta kullanılmıştır. Daha pek çok viral enfeksiyon tedavisinde denenmiş olan tedavi yaklaşımı, 1980'lere gelince Ebola virüsü salgınında, 2000'li yılların başında da SARS-CoV ve MERS-CoV tedavisinde uygulanmıştır.^{1,16-18} COVID-19 tedavisinde de daha önceden bu hastalığı geçirmiş olduğu PCR veya antikor testi ile tespit edilen hastanın kanından elde edilen serum, hasta olan kişiye verilerek klinik iyileşme ve virüs klirensinin sağlanması amaçlanmıştır. Teoriye göre, vireminin en yüksek seviyeye ulaştığı ve henüz antikor yanıtının oluşmadığı.⁷⁻¹⁴ günlerde verilmesinin tedavinin faydasını arttıracakı düşünülür.¹ Duan ve ark.¹⁹ çalışmasında ağır COVID-19 hastasından oluşan çalışma grubunda ortalama konvalesan plazma uygulaması için semptom başlangıcından itibaren geçen süre 16.5 gün olarak belirtilmiştir. Bu tedavi yönteminin sitokin fırtınasının ön plana çıktığı semptomların başlamasından sonra kullanılması önerilmemektedir. Hastalarda ilk 3 gün içerisinde semptomlarda ve laboratuvar değerlerinde iyileşme saptanmış ve ilk hafta sonunda belirgin radyolojik iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmada ciddi bir yan etkinin olmadığı belirtilmiştir. Profilaktik amaçla kullanımı ile ilgili henüz bir öneri veya veri bulunmamaktadır

Mart ayında acil kullanım izni veren FDA, Plazma donör seçiminde bazı kurallar getirmiştir;²⁰

1. Hastalığı geçirdiğine dair PCR veya serolojik kanıtın olması
2. Tedavi sonrası en az 14 gün semptomsuz dönemin bulunması
3. PCR negatifliğinin sağlanmış olması
4. Erkek veya gebelik öyküsü olmayan kadın donörün olması
5. Antikor titresi değerlendirilebiliyorsa en az 1/160 olması

İmmün plazmanın uygulamasının

1. Kesin (moleküler laboratuvar test sonucu pozitif) veya kuvvetle olası (klinik/radyolojik bulgular + PCR bekleniyor) COVID-19 tanısı olan,
2. 18 yaşın üzerinde ve
3. Hastalığın ilk 14 gününde, semptomların başlamasından sonra 7-10 gün içerisinde
4. Serum IgA düzeyinin normal olduğu kişilerde uygulanması önerilmektedir (IgA düşüklüğü varsa uygulanmamalıdır)

COVID-19 İmmün Plazma Kullanımı için Kriterler (En az biri varlığında kullanılabilir):²⁰

1. 7 gündür düşmeyen ateş

2. Bilgisayarlı tomografi bulgularında COVID-19 ile uyumlu olması ve 24-48 saat içerisinde akciğer infiltrasyonunun %50'den fazla artmış olması
3. Solunum Sayısı >30/dakika
4. PaO₂/FiO₂ <300
5. 5 lt/dk ve üzerinde nazal oksijen desteğine rağmen SO₂ <%90
6. 5 lt/dk ve üzerinde nazal oksijen desteğine rağmen PO₂ <%70 mmHg
7. Mekanik ventilasyon ihtiyacı
8. SOFA skorunda en az 2 puanlık artış olması
9. Vazopressör ilaç ihtiyacı
10. Hızlı klinik progresyon beklenen hastalar ile kötü prognostik parametreleri olan hastalar (ciddi lenfopeni, ciddi CRP yüksekliği, Eritrosit Sedimentasyon Hızı, LDH, D-Dimer yüksekliği)

İmmün plazma tedavisi enfeksiyon hastalıkları uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı ve yoğun bakım uzmanı olmak üzere 3 uzman onayı sonrasında hasta veya birinci derece yakınından onam alındıktan sonra hastaya uygulanabilir. Bu koşullar sağlanıyorsa ve tedavi aciliyet arz ediyorsa yukarıda bahsedilen uzmanların katıldığı bir konsey kararı ile uygulama kararı alınabilir. Ancak selektif IgA eksikliğinin olmadığı mutlaka test edilmelidir. Bir hasta için önerilen minimum doz 200 ml COVID-19 immün plazma ünitesinden 48 saat ara ile günde 1 ünite, 1-2 doz kullanılabilir (maksimum doz 600 ml). Gerekli görülürse maksimum doz olan diğer 200 ml de takiben uygulanabilir.²⁰

Alıcı ile donör ABO uyumu aranmaktadır ancak Rh uyumu göz ardı edilebilir. (AB kan grubu plazma transfüzyonunda genel vericidir). Güncel literatür tek doz uygulamanın dahi etkili olduğu yönündedir.²⁰

Tedavi ve profilaksi amacıyla konvalesan plazma uygulaması konusunda ClinicalTrials.gov internet sitesinde 82 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020).

COVID-19 Aşı Çalışmaları

SARS-CoV-2 virüsünün genetik dizisi 11 Ocak 2020'de belirlenmiştir. Genomik yapısına bakıldığında SARS-CoV-2 virüsü tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Spike proteini (S), Nükleokapsid proteini (N), Zarf proteini (E) ve Membran proteininden oluşan yapısal proteinleri (structural protein - SP)

Tablo 2. Faz çalışmaları devam eden COVID-19 aşılı ve özellikleri

Aşı Adayı	Geliştirici	Aşının Özelliği	Çalışma Fazı
mRNA-1273	Moderna	S proteini kodlayan Lipid nano-partikül (LNP) ile kaplı mRNA aşısı	Faz II başlayacak (18 Mayıs'ta Faz I' in olumlu sonuçlarını açıkladı)
Ad5-nCoV	CanSino Biologicals	S protein ekspresyonu yapan Adenovirus Tip 5 vektör aşısı	Faz I (22 Mayıs'ta Faz I' in olumlu sonuçlarını açıkladı) ²²
INO-4800	Inovio Pharmaceuticals	Elektroporasyon yolu ile S proteinini kodlayan DNA plazmid aşısı	Faz I
LV-SMENP-DC	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Seçilen viral protein alanlarına dayanan sentetik minigen eksprese eden lentiviral vektör ile modifiye edilmiş dentritik hücreler; (antijene özgü sitotoksik T hücreleri ile uygulanır)	Faz I
Patojene özgü aAPC	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Seçilen viral protein alanlarına dayalı sentetik minigen eksprese eden lentiviral vektör ile modifiye edilmiş yapay Antijen sunan hücreler (aAPC)	Faz I

ve 16 adet yapısal olmayan proteinler (Nsp) RNA tarafından kodlanmaktadır. Spike proteini insanda enfeksiyon yapmak için hücrel ACE-2 reseptörlerine bağlanmasını sağlayan önemli bir proteindir. Yapısal proteinleri (özellikle S (spike proteini)) hedef alan aşılarda veya genetik mühendislerce lentiviral vektör sistemi ile yapısal proteini sentezlemek üzere yapılmış viral sentetik minigenlerin kullanıldığı ve sonuçta dentritik hücre ve sitotoksik T hücresi aktivasyonu gerçekleştirmeyi hedefleyen aşılarda geliştirilmektedir.^{21,22} COVID-19 için geliştirilen aşılarda ve klinik çalışma fazları Tablo 2' de gösterilmiştir.

Bunun dışında, daha önceden başka hastalıklarda kullanılan aşılarda da (BCG aşısı ve diğer canlı virüs aşılı) COVID-19 için kullanılabilmesi konusunda öneriler ve bazı çalışmalar mevcuttur. Özellikle BCG aşısının pleiotropik etkisinden dolayı COVID-19 için immünomodülatör etkisinin olabileceği

konusunda olumlu görüşler olmakla birlikte hastalık sıklığı, ciddiyeti ve mortalitesi üzerine etkisinin olup olmadığına dair çalışmalarda ihtiyaç vardır.^{23,24}

COVID-19 ve Pulmoner Vasküler Hastalık

Son zamanlarda, post-mortem çalışmalarda, COVID-19 tanısı olan hastalarda periferik küçük pulmoner damarlarda embolizm ve mikro tromboz oluşumu bildirilmiştir.^{25,26} Enfeksiyöz süreçle indüklenen endotelial hücre disfonksiyonu, trombinin aşırı üretimi ve fibrinolizin sonlandırılması COVID-19 gibi enfeksiyon durumunda artmış koagülasyon yanıtına sebep olur.^{27,28} Ek olarak, şiddetli COVID-19' lu hastalarda ortaya çıkan azalmış oksijen basıncı, hem kan viskozitesini arttırarak hem de hipoksiye bağlı transkripsiyon faktörüne bağlı bir sinyal yoluyla trombozu uyarabilir.²⁹ Muhtemelen COVID-19, diğer trombotik

Tablo 3. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 19 Haziran 2020 yayınladığı Bilim Kurulu'nun önerdiği COVID-19 tedavisi

Nerede takip edildiği	Hastanın özelliği	Tedavi
Ayaktan takip edilen	Asemptomatik ve PCR ile kesin tanı konulan COVID-19 hastaları	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) (2x200mg)
	Komplike olmamış veya Hafif Pnömonisi olan Olası/Kesin tanı COVID-19 hastaları	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) (2x200 mg)
Yatarak takip edilen	Komplike olmamış (ateş, kas-eklem ağrısı, öksürük ve boğaz ağrısı ile nazal konjesyon bulguları olan ancak solunum sıkıntısı, takipnesi olmayan ve SpO ₂ 'u %90 değerinin üzerinde olan hastalar) olası veya kesin COVID-19 tanılı hastalar	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) VEYA Favipravir (beş gün) (ilk gün 2x1600 mg, diğer günler 2x600 mg)
	Hafif Seyirli Pnömonisi olan (ateş, kas-eklem ağrısı, öksürük ve boğaz ağrısı ile nazal konjesyon bulguları olan ancak solunum sayısı 30/dakika altında ve SpO ₂ 'u %90 değerinin üzerinde olan ve radyolojik olarak hafif pnömoni bulgusu olan hastalar) olası veya kesin COVID-19 tanılı hastalar	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) VEYA Favipravir (beş gün) (ilk gün 2x1600 mg, diğer günler 2x600 mg)
	Ağır Pnömonisi olan (Takipnesi (≥ 30/dakika), oda havasında SaO ₂ düzeyi % 90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hasta)	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) (ilk gün 2x400 mg, diğer günler 2x200 mg) VE/VEYA Favipravir (beş gün) (ilk gün 2x1600 mg, diğer günler 2x600 mg)
	Hidroksiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgular	Favipravir (beş gün) (ilk gün 2x1600 mg, diğer günler 2x600 mg) + Hidroksiklorokin 10 güne tamamlanır ve kesilir
	Gebe Hastalar	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) (2x200 mg) VEYA Lopinavir 200mg/ Ritonavir 50 mg (10-14 gün) (2x2 tb)

mikroanjiyopatilerde de görülen tromboenflamasyonun benzer bazı patojenik mekanizmalarını (örn. inflamatuvar vasküler hasar, vasküler endotel ile etkileşen trombositler, artmış kompleman ve pıhtılaşma kaskad aktivitesi) paylaşır.³⁰ Sonuç olarak, COVID-19 hastalarında muhtemel mortaliteyle ilişkili pulmoner vasküler yatakta mikrotrombüsler (pulmoner trombüs) veya derin venlerde oluşan trombüslerden kaynaklanan pulmoner emboli olayları gözlenmektedir. Bu nedenle, mortaliteyi etkileyen bu önemli durum için antikoagülasyon tedavilerinin kullanımı hayati öneme sahip gözükmektedir. Literatürde, COVID-19 tedavisinde antikoagülasyon tedavinin yoğun bakımda yatan hastalarda mortaliteyi azaltacağı belirtilirken, yine hastanede yatan tüm hastalarda D-dimer düzeyine göre doz ayarlanarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımının uygun olacağına dair öneriler de bulunmaktadır.²⁵⁻³⁰ Sağlık Bakanlığı'nın Bilim Kurulu Rehberi'nde de bu konu üzerinde durularak tedavinin yatan hastalarda ve ayaktan tedavi edilen hastalarda kullanımı ile ilgili öneriler belirtilmiştir.² Tedavi detayı için bilim kurulunun rehberine müracaat edilebilir.

Ülkemizdeki Güncel Tedavi Rehberi

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 19 Haziran 2020'de en güncel halinin yayınlandığı Bilim Kurulu'nun Çalışması olan COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Erişkin Hasta Rehberi'nin önerileri özet halinde Tablo 3'te verilmiştir.³¹ Yeni rehberde influenza mevsimi geçtiği ve COVID-19'da bir etkinliği gösterilmediği için oseltamivirin ampirik tedavide kullanılması önerilmemekte, sadece influenza tanı testi pozitif olgularda verilmesi önerilmektedir. Ayrıca, Favipiravirin influenza tedavisinde etkili olması nedeniyle, bu ajanın kullanıldığı hastalarda, influenza tanısı doğrulansa bile oseltamivir eklenmesinin gerekmeceği vurgulanmaktadır

Kaynaklar

- Sanders JM, Monogue ML, Jodowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020;323(18):1824-1836. doi:10.1001/jama.2020.6019
- Bilim Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 14 Nisan 2020 Ankara (https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf , en son 17 Mayıs 2020'de ulaşılmıştır)
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (Clorocovid- 19 Study). *JAMA Netw Open*. 2020; 3:e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bio Science Trends* 2020;14 : 72-73.
- Mentré F, Taburet AM, Guedj J. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:150-151.
- Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25729. [published online February 27, 2020].
- Choy KT, Yin-Lam Wong A, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARSCoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020;104786. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104786
- de Wit E, Feldmann F, Cronin J. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:6771-6776. doi:10.1073/pnas.1922083117
- Foolad F, Aitken SL, Shigle TL. Oral versus aerosolized ribavirin for the treatment of respiratory syncytial virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1641-1649.
- Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:149-150.
- Soo YO, Cheng Y, Wong R. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:676-678.
- Horby P, Shen Lim W, Emberson J. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. medRxiv. 2020; Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>.
- <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/> (en son 17 Mayıs 2020'de ulaşılmıştır)
- <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/> (en son 17 Mayıs 2020'de ulaşılmıştır)
- Xu X, Han M, Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117
- Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:398-400.
- Soo YO, Cheng Y, Wong R. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:676-678.
- Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus*. 2015; 4:709.
- Duan K, Liu B, Li C. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:9490-9496. doi:10.1073/pnas.2004168117
- <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37341,covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-guncel-r1-v1.pdf.pdf?0>
- Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:305-306. doi:10.1038/d41573-020-00073-5
- Zhu F, Li Y, Guan X. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020 (Published Online May 22, 2020) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)
- Ayoub BM. COVID-19 vaccination clinical trials should consider multiple doses of BCG. *Pharmazie*. 2020;75(4):159. doi:10.1691/ph.2020.0444
- Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea MG. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10236):1545-1546. doi:10.1016/S0140-6736(20)31025-4
- Zhang T, Sun L, Feng RE. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:E040. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200311-00312.
- Luo W, Yu H, Gou J. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *Preprints*. 2020, 2020020407
- Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017; 149:38–44. 13.
- Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*. 2019; 9:19. 14.
- Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019; 181:77–83
- Cattaneo M, Bertinato EM, Bircocchi S. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Thromb Haemost*. 2020;10.1055/s-0040-1712097. doi:10.1055/s-0040-1712097
- Bilim Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 19 Haziran 2020 Ankara https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf