

COVID-19'un Klinik Bulguları ve Tedavisi

Clinical Features and Treatment of COVID-19

Pınar Aysert Yıldız, Murat Dizbay

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara, Türkiye

ÖZET

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin başkenti olan Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarında kümelenme olması üzerine yapılan incelemelerde yeni bir koronavirüs tipi tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 olarak isimlendirilen virüs Çin'de salgın yaparak hızla dünyaya yayılmış ve 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir. Virüsün temel olarak damlacık ve temas yoluyla bulaştığı düşünülmekle beraber hava yolu ile bulaşa işaret eden bazı veriler vardır. COVID-19'un inkübasyon süresi ortalama 5 gün olup en sık görülen bulgular ateş ve solunum sistemi bulgularıdır. Miyalji, tat ve koku kaybı, ishal ve dermatolojik bulgular hastalığın seyri sırasında görülebilir. Laboratuvar bulguları nonspesifik olup bazı hastaların seyrinde görülen sitokin fırtınasına bağlı inflamasyon belirteçlerinde ciddi yükselikler izlenebilir. Toraks BT'de bilateral, daha çok alt lobları tutan, periferik yerleşimli buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyon alanları hastalık için tipik özellik göstermektedir. COVID-19 çoğu vakada hafif semptomlara yol açar. Bununla beraber, ileri yaşta ve komorbid hastalıkları olanlarda ARDS ile sonuçlanabilen ağır pnömoni ve ölüme neden olabilir. COVID-19'un şimdiki kadar güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış herhangi bir spesifik tedavisi yoktur. SARS-CoV-2'ye karşı in vitro etkili olan çok sayıda ajan tanımlanmış olup bunlardan klorokin fosfat/hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir gibi ilaçlar hastalığın tedavisinde yaygın olarak denenmektedir. Konvalesan plazma tedavisi ve hastalığın yol açtığı sitokin fırtınasını yatıştırmak için kullanılan tocilizumab gibi sitokin inhibitörü ajanlar özellikle ağır vakaların tedavisinde tercih edilmektedir.

Anahtar Sözcükler: SARS-CoV-2, COVID-19, klinik bulgular, tedavi

Geliş Tarihi: 11.05.2020

Kabul Tarihi: 12.05.2020

ABSTRACT

In December 2019, a novel coronavirus (SARS-CoV-2) was identified as the cause of clustered pneumonia cases in Wuhan, a city in the Hubei Province of China. The virus rapidly spread to the rest of the world after a huge epidemic in China and WHO has declared a pandemic on March 11, 2020. SARS-CoV-2 is transmitted via respiratory droplets and fomites during close unprotected contact. The airborne spread has not been established as a major route of transmission. The mean incubation period of the illness is 5 days and it mainly presents with fever and respiratory symptoms. Myalgia, loss of taste and smell, diarrhea and dermatological findings are also common during the course of the disease. Laboratory findings are nonspecific. Significant elevations in inflammation markers can be observed in some patients due to cytokine storm. Typical CT findings are bilateral ground glass opacities and consolidation with peripheral and lower lobes distribution. COVID-19 causes mild symptoms in most cases, however it may progress to severe pneumonia leading to ARDS and death, especially in those with advanced age and comorbid diseases. There is no specific effective antiviral treatment for COVID-19. A number of in vitro effective agents have been identified. These agents such as chloroquine phosphate/hydroxychloroquine, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir are widely used in the treatment of the disease. Convalescent plasma therapy and the cytokine inhibitory agents such as tocilizumab, used to treat disease-induced cytokine storm, are particularly preferred in the treatment severe cases.

Key Words: SARS-CoV-2, COVID-19, clinical features, treatment

Received: 05.11.2020

Accepted: 05.12.2020

ORCID ID: P.A.Y.0000-0001-8737-9110, M.D.0000-0003-4120-0781

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Pınar Aysert Yıldız, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Beşevler, Ankara, Türkiye E-posta: pınar_aysert@yahoo.com

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.66>

GİRİŞ

Koronavirüsler önemli insan ve hayvan patojenleridir. Human coronavirus 229E, NL63, HKU1 ve OC43 dünyada yaygın olarak dolaşımda olup sıklıkla basit solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan koronavirüslerdir. Zoonotik kökenli koronavirüslerden SARS-CoV 2003 yılında ve MERS-CoV ise 2012 yılında ortaya çıkmış olup ağır solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmuştur (1).

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaletindeki Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarında kümelenme olması üzerine yapılan araştırmalarda bölgedeki canlı hayvan pazarından kaynaklandığı düşünülen zoonotik kökenli yeni bir koronavirüs tipi tanımlanarak bu virüs sonradan SARS-CoV-2, neden olduğu hastalık ise COVID-19 olarak isimlendirilmiştir. COVID-19, Çin dışına hızla yayılarak dünya çapında bir salgın haline gelmiş ve 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü pandemi ilan etmiştir (2). 6 Mayıs 2020 itibarıyla 215 ülkeden toplam 3.5 milyondan fazla vaka bildirilmiştir (3).

Genom sekanslama ve filogenetik analiz sonucu SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV gibi betacoronavirus cinsine ait olduğu fakat SARS-CoV'dan daha farklı bir kökenden geldiği anlaşılmıştır. RNA sekansları iki yarasa koronavirüsü ile çok yakın benzerlik gösterdiğinden virüsün yarasalardan kaynaklandığı düşünülmektedir (2).

Bulaş

SARS-CoV-2'nin esas bulaş yolunun damlacık olduğu düşünülmektedir. Hastaların sekresyonlarıyla kontamine olan yüzeylere dokunulması ve ardından ellerin ağız, burun ve göz mukozalarına temas etmesi yoluyla da bulaş gerçekleşebilir. Virüsün hava yolu ile bulaştığına dair şüpheler olmakla beraber bu durum için bir netlik yoktur. Bir çalışmada COVID-19 hastalarının takip edildiği hastane odalarının havalandırma sistemlerinde ve hava örneklerinde virüs RNA'sı tespit edilmiştir (4). Solunumun yüksek hızlı görüntüleme teknikleri ile görselleştirildiği bir çalışmada ise öksürme, konuşma ve hapşırma sırasında çevreye yayılan damlacıkların bir gaz bulutu içinde 2 metreden daha uzun mesafelere taşınabildikleri gözlenmiştir (5). Bu bulgular, virüsün hava yolu ile bulaştığı şüphesini doğurmuşsa da bu durum henüz kesinlik kazanmamıştır. Ülkemizde COVID-19 vakalarının takip edildiği merkezlerde damlacık ve temas izolasyonu kurallarına uyulması önerilmektedir. Sadece nazofaringeal sürüntü örneği alınması, entübasyon, solunum sekresyonların aspirasyonu, bronkoskopi gibi aerosol oluşumuna neden olan işlemler sırasında solunum izolasyonu önerilerine uyulması tavsiye edilmektedir (6). SARS-CoV-2 solunum sekresyonları dışında, kan ve gaitadan da izole edilmiştir fakat bu durumun bulaştaki rolü bilinmemektedir (7).

COVID-19'lu bir hastanın ne kadar süre bulaştırıcı olduğu net değildir. Bulaştırıcılığın semptomlar başlamadan önce başlayıp hastalık süresince devam ettiği düşünülmektedir. Bir çalışmada COVID-19 hastalarının solunum yolu örneklerinde viral RNA'nın PCR ile 37 güne kadar (medyan 20 gün) saptanabildiği gösterilmiştir (8). Bununla beraber, viral RNA'nın saptanması her zaman virüsün enfeksiyöz olduğunu göstermez (2). Hafif şikayetleri olan dokuz COVID-19 hastası üzerinde yapılan analizlerde semptomların ilk haftasında faringeal virüs atılımının çok yüksek olduğu ve bu dönemde alınan boğaz ve balgam örneklerinde enfeksiyöz virüsün izole edildiği fakat sekizinci günden sonra yüksek viral yükü rağmen hücre kültüründe enfeksiyöz virüsün izole edilmediği gözlenmiştir (9). Çin'de yapılan bir modelleme çalışmasında bulaştırıcılığın semptomlardan 2.3 gün önce başlayarak 7 gün içinde sona erdiği iddia edilmektedir (10).

SARS-CoV-2'nin asemptomatik veya inkübasyon dönemindeki kişilerden de bulaşabildiği gösterilmiştir (11, 12). Bir bakımdan COVID-19 salgını sırasında PCR pozitif saptanan asemptomatik veya presemptomatik kişilerden semptom başlangıcından 6 gün öncesine kadar alınan örneklerde hücre kültüründe canlı virüs tespit edilmesi bu durumun biyolojik temelini oluşturmuştur (13). Asemptomatik bulaşın ne ölçüde gerçekleştiği ve pandemiye katkısı bilinmemektedir (2).

Şu anda, köpekler veya kediler gibi evcil hayvanların COVID-19 enfeksiyonunu bulaştırdıklarına dair bir kanıt yoktur. ABD, Belçika ve Hong Kong'da COVID-19 ile enfekte kişilerden köpek ve kedilere virüsün geçtiği ancak hayvanlarda ciddi bir hastalık oluşturmadığı anekdotal olarak bildirilmiştir (14).

İnkübasyon süresi ortalama 4-5 gün olup ve bu sürenin 14 güne kadar uzayabildiği kabul edilmektedir. Bir yayında ortalama inkübasyon süresi 5.2 gün saptanmış olup, vakaların %95'inin 12.5 gün içinde semptomatik olduğu gözlenmiştir (15). Diğer bir çalışmada medyan inkübasyon süresi 3 gün olarak bildirilmiştir (16).

Klinik Özellikler

Hastalığın yaygın belirtileri ateş ve solunum sistemi semptomlarıdır. İngiltere'den geniş bir kohortta en sık görülen semptom öksürük (%70) olup bunu ateş (%69) ve nefes darlığı (%65) izlemiştir (17). Ateş, hastalığın seyri sırasında hastaların çoğunda görülmekle beraber başvuru anındaki sıklığı değişkendir. Bir çalışmada hastaların %99'unda başvuru anında ateş saptanmakla beraber diğer bir çalışmada başvuru anında hastaların yalnızca %44'ünde tespit edilmiş fakat hastane takibi sırasında hastaların %89'unda ateş gözlenmiştir (16, 18). Bunların dışında miyalji, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, nazal konjesyon, rinore, koku ve tat bozuklukları, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kırgınlık, karın ağrısı, kusma ve ishal görülebilir (16, 19, 20). Bir çalışmada başvuru anında hastaların %29'unda enterik semptomlar saptanmıştır. Bu şikayetler sıklıkla solunum sistemi şikayetleri ile birlikte olsa da hastaların %4'ünün yalnızca enterik semptomlar ile başvurduğu bildirilmiştir (17).

Son zamanlarda COVID-19 hastalarında değişik vasıfta döküntülerin görüldüğü bildirilmektedir. [Galván Casas](#) ve ark. hastalarda görülen döküntüleri beş kategoride sınıflamıştır. Bunlar sıklıkla sırasına göre makülopapüler döküntü (%47), akral bölgeleri tutan vezikül ve püstülleri eşlik ettiği eritem (yalancı donma yanığı, %19), ürtikeryal lezyon (%19), veziküler döküntü (%9) ve livedo veya nekroz (%6)'dur. Veziküler döküntünün hastalığın erken döneminde ve hatta bazı hastalarda diğer semptomlar ortaya çıkmadan önce görülebildiği, donma yanığı benzeri lezyonların ise hastalığın geç fazında gözlemlendiği bildirilmiştir (21). Hastanede yatan COVID-19 hastalarında sık görülen laboratuvar bulguları lenfopeni, aminotransaminazlarda, laktat dehidrogenazda artış ve inflamatuvar göstergelerde (ör. ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) yüksekliktir (18).

COVID-19 pnömonisi için akciğer grafisinin tanı değeri düşüktür (%30-60). Grafide viral pnömoniyeye bağlı bazı bulgular görülebilir fakat normal grafi hastalığı dışlamaz. Klinik kuşku olan kişilerde toraks BT çekilmelidir. Toraks BT'de bilateral, daha çok alt lobları tutan periferik tutulumlu buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyon alanları tipiktir (22). Toraks BT'nin sensitivitesinin oldukça yüksek olduğu düşünülmektedir. İtalya'dan yapılan bir çalışmada PCR testi altın standart alındığında toraks BT'nin sensitivitesi %97, spesifitesi %56 saptanmıştır (23). Hastalığın evreleri radyolojik olarak sınıflandırılabilir. Erken evrede (ilk semptomdan itibaren 0-4 gün) tek taraflı veya bilateral daha çok alt loblarda olan subplevral buzlu cam dansiteleri ana radyolojik bulgudur. Progresyon evresinde (5-8. günler) bilateral multiloblar dağılımlı diffüz buzlu cam alanları, kaldırım taşı manzarası ve konsolidasyon görülür. 9-13. günlerde akciğerde tutulum alanları en yüksek evresinde ulaşır ve yoğun konsolidasyon görülür, diğer bulgulara ek olarak rezidüel parankimal bantlar görülebilir. 14. günden sonra enfeksiyonun kontrolü ile konsolidasyon absorbe olur. Kaldırım taşı manzarası artık görülmez, konsolidasyonun çözülmesi ile yoğun buzlu cam opasiteleri görülür (22).

COVID-19, vakaların çoğunda hafif hastalık şeklinde seyretmekle beraber daha az sayıda kişiye hayatı tehdit eden ağır pnömoni ve ARDS tabloları görülebilir. Çin Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin raporunda 44,672 COVID-19 hastasının verileri değerlendirilmiş ve semptomatik hastaların %81'inin hafif hastalık (pnömoni dışı veya hafif pnömoni), %14'ünün ciddi hastalık (dispne, takipne, hipoksi, 24-48 saat içinde akciğerin %50'den fazlasını içeren tutulum) ve %5'inin kritik hastalık (solunum yetmezliği, şok, multiorgan disfonksiyonu) şeklinde seyrettiği belirtilmiştir (24).

Ciddi hastalıkta majör komplikasyon ARDS'dir. Wuhan'dan yapılan bir çalışmada COVID-19 pnömonisi ile yatan hastaların %20'sinde ARDS saptanmış olup görülme zamanı ilk semptomdan itibaren medyan 8. gündedir (18). Wuhan'da 201 yatan hastanın bir diğeri bir çalışmada hastaların %41'inde ARDS görülmüştür (25). Aritmi, kardiyomiopati ve şok hastalığın seyri sırasında görülebilen diğer ciddi komplikasyonlardır. Hastalığın koagülasyona eğilim yarattığı ve bu durumun özellikle yoğun bakım hastalarında belirgin olduğu ve mortaliteye yol açabileceği düşünülmektedir (26). Bazı hastalarda abartılı immun cevaba bağlı olarak sitokin salınım sendromu benzeri bir tablo oluşmaktadır. Hastalarda persistan ateş, D-dimer, ferritin ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar göstergelerde yükseklik ve proinflamatuvar sitokinlerde artış gözlenir. Bu bulgular kritik ve fatal hastalıkla ilişkilidir (27).

İleri yaş ve kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, obezite gibi komorbid durumlar ciddi hastalık için risk faktörü olarak değerlendirilir (8, 25, 28). İtalya ve Çin'de ölen hastaların yaşa göre dağılımları incelendiğinde 60 yaş altında %1'den az olan ölüm oranının 60 yaş üzerinde %3.5'a, 80 yaş üzerinde ise %20'ye kadar çıktığı görülmektedir. Erkek cinsiyette de ölüm oranları daha yüksektir (29). Bu özelliklerin dışında nötrofili, lenfopeni, karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrojenaz, C-reaktif protein, ferritin ve koagülasyon parametrelerinde yükseklik (ör. protrombin zamanı ve D-dimer) ARDS gelişimi ve ağır hastalık için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (8, 25, 30).

Hastalığın asemptomatik enfeksiyon şeklinde geçirilebileceği çalışmalarda gösterilmiş olup bu durumun sıklığı tam bilinmemektedir. Asemptomatik kişilerin laboratuvar testlerinde veya akciğer BT'lerinde anormallikler saptanmıştır. Çin'den yapılan bir yayında SARS-CoV-2 PCR'ı pozitif olan 15 asemptomatik taşıyıcının özellikleri incelenmiş ve hastaların 10 (%66)'unda C-reaktif protein, alanin aminotransferaz ve laktat dehidrojenaz yüksekliği gibi laboratuvar anormallikleri saptanmış. Ayrıca, hastaların %8'inin başvuru anında toraks BT'sinde anormal bulgular izlenmiştir (31). 26 asemptomatik taşıyıcının incelendiği bir diğer çalışmada ise, hastaların biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinde belirgin anormallik saptanmamakla beraber hafif değişiklikler izlenmiştir. Hastaların %35'inin toraks BT'si normal saptanmış olup %39'unda COVID-19 için tipik bulgular izlenmiştir (32).

Tedavi

COVID-19'un şimdiye kadar güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış herhangi bir spesifik tedavisi yoktur. Konuyla ilgili olarak çok sayıda randomize kontrollü çalışma yürütülmektedir. Pandeminin yarattığı acil durum nedeniyle etkinliği kanıtlanmamış fakat daha önce SARS-CoV, MERS-CoV gibi viral etkenlere karşı etkili olduğu düşünülen veya in-vitro etkisi gösterilen bazı ilaçlar tüm dünyada tedavi kılavuzlarına girmiştir. Bu ilaçlar içinde en yaygın olarak kullanılan klorokin fosfat/hidroksiklorokin, favipiravir, lopinavir/ritonavir, remdesivir ve umifenovire değinilecektir.

Klorokin fosfat/ Hidroksiklorokin

Klorokin fosfat, önceleri sıtma tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç olup gelişen direnç nedeniyle kullanımı azalmıştır. Hidroksiklorokin (HCQ), klorokinin daha az toksik bir derivativesidir ve günümüzde yaygın olarak RA ve SLE gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde uygulanmaktadır. Her iki ilaç da güvenilirdir olup yan etkiler genelde hafif ve geçicidir. Bununla beraber klorokinin terapötik aralığı dardır ve zehirlenme durumunda hayatı tehdit eden kardiyovasküler bozukluklar görülebilir.

Klorokinin in vitro antiviral etkili olduğu 1960'ların sonlarından itibaren bilinmektedir. In vitro hücre kültürlerinde hem klorokin hem de HCQ, SARS-CoV dahil pek çok virüsü inhibe eder. Farelerde human coronavirus OC43, enterovirus EV-A71, Zika ve influenza A H5N1 gibi bazı virüslere karşı etkili olduklarına dair veriler vardır(33). Her iki ilacın da in vitro hücre kültürü çalışmalarında SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği gösterilmiştir (34). Klorokin analogları endozom ve lizozomlar gibi asidik organellerde birikerek vezikül içindeki pH'ı artırır ve böylece virüsün hücreye tutunmasına engel olur. Diğer bir etki mekanizması ACE-II reseptörünün glikozilasyonu ile yarışarak virüsün reseptöre bağlanmasını engellemesidir. Direk antiviral etkisinin yanı sıra TNF alfa ve IL-6 üretimini ve salınımını baskılayarak immün modülatör etki gösterir (28, 35).

Klorokin ve HCQ pek çok ülkenin tedavi kılavuzuna girmiş olmakla beraber etkinlikleri henüz kanıtlanmamıştır. Çin'de devam eden çok sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bunlardan gelen ek bilgiye göre klorokin fosfat pnömöni şiddetinin azaltılması, akciğer görüntüleme bulgularının iyileştirilmesi, virüs negatifliğinin sağlanması ve tedavi süresinin kısaltılmasında kontrol gruba göre üstün bulunmuş ve ilaca bağlı ciddi yan etki gözlenmemiştir(36). Bununla beraber bu çalışmaların verileri henüz yayınlanmamıştır. Çin'de 30 COVID-19 hastası ile yapılan prospektif bir çalışmada, hastaların yarısına konvansiyonel tedavi ve diğer kola da ek olarak HCQ (400mg/gün, 5 gün) verilmiş. 7. günde nazofaringeal sürüntü örneklerinde negatifleşme oranı, ateş düşmesi için geçen süre ve BT'de progresyon açısından gruplar arasında fark bulunmamış ve tüm hastaların takipte iyileştiği gözlenmiştir (37). Çin'den yapılan bir diğer çalışmada hafif COVID-19 pnömöni (SaO₂/SPO₂> 93% veya PaO₂/FIO₂> 300 mmHg) olan 62 hasta değerlendirilmiş. Hastaların yarısına standart tedavi ve diğer yarısına ise buna ek olarak 400mg/gün HCQ 5 gün boyunca verilmiş olup HCQ kolunda klinik iyileşme zamanı, ateş ve öksürüğün rahatlama süresi daha kısa ve 6. günde çekilen toraks BT'de iyileşme oranı daha yüksek bulunmuştur (38).

Gautret ve ark.'nın başlangıçta oldukça ses getiren çalışmasında 36 COVID-19 hastası günlük olarak nazofaringeal sürüntüde PCR ile virüs pozitifliği açısından değerlendirilmiş. Bunlardan HCQ tedavisi verilen 20 hastanın %57'sinde 6. günde viral klerens sağlanırken, HCQ almayan 16 hasta için bu oran %12.5 olarak saptanmıştır. HCQ ile birlikte azitromisin alan 6 hastanın tamamında 6. günde PCR negatifliği görülmüştür (39). Çalışmada hastaların klinik sonuçları değerlendirilmemiştir. Bu çalışma metodolojik problemleri nedeniyle ciddi eleştiriler almıştır.

Fransa'dan aynı çalışmacılar tarafından yapılan başka bir gözlemsel çalışmada hafif enfeksiyonu olan 80 COVID-19 hastasının HCQ tedavisi altında klinik sonuçları değerlendirilmiş olup, 2 hasta hariç hepsinin iyileştiği bildirilmiştir. 7. günde nazofaringeal klerens oranı %83, 8. günde %93 bulunmuş ve 5. günde solunum örneklerinden yapılan virüs kültürlerinde hastaların %97.5'inde negatiflik saptanmıştır (40).

Şimdiye kadarki verilere göre klorokin ve HCQ'nin COVID-19 tedavisinde etkili olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Romatolojik hastalardaki tecrübelerle göre HCQ güvenlik profili iyi olan bir ilaçtır. Bununla beraber COVID-19 tedavisinde oldukça yaygın ve özellikle makrolid ve kinolon gibi QT'yi uzattığı bilinen antibiyotiklerle kombine kullanımında kardiyak yan etkilerin artacağı endişesi doğmuştur. New York'dan bir çalışma bu endişeyi haklı çıkarmaktadır. Çalışmada HCQ ve azitromisin tedavisi alan 84 hasta EKG ile yakın takip edilerek QTc değerleri incelenmiş ve tedavi ile QTc değerinde yaklaşık 30 msn uzama tespit edilmiştir. Hastaların %11'inde QTc değeri aritmi ve ani kardiyak ölüm için yüksek riskli bir değer sayılan 500 msn'nin üzerine çıkmakla beraber sevidirici olarak hastaların hiçbirinde aritmi saptanmamıştır (41).

Klorokin türevi ilaçların kullanımında doz ayarlaması önem taşımaktadır. İlaçların yüksek dozları ile yan etki sıklığı artmaktadır. Brezilya'dan ciddi COVID-19 hastalarında klorokin fosfatın yüksek ve düşük doz kullanımının karşılaştırıldığı bir randomize, çift kör, faz II klinik çalışmada (CloroCovi-19) erkeklere karşı yüksek doz klorokin fosfat kullanımının QTc'yi daha fazla uzatması ve bu grupta mortaliteye eğilimin gözlenmesi nedeniyle çalışmanın durdurulduğu açıklanmıştır (42).

Klorokin ve HCQ'nin COVID-19 profilaksisinde kullanılabileceği ile ilgili görüşler mevcuttur. Etki mekanizması olarak virüsün hücre içine girişi ve füzyonunu engellemesi ve buna ek olarak ilacın doku konsantrasyonunun yüksek ve eliminasyon yarı ömrünün uzun olması nedeniyle klorokin ve HCQ profilaksi için uygun bir tercih olabilir. Bununla beraber ilacın etkinliği, uygun doz ve süresi ile ilgili net veri yoktur. Temas öncesi düşük dozda uzun süreli profilaksi veya temas sonrası kısa süreli profilaksi gibi farklı uygulamalardan bahsedilmektedir. Profilaksi için öncelikli hedef gruplar sağlık çalışanları, başı sıkılığı baskılanmış kişiler ve COVID-19'la enfekte kişilerin ev içi temasları gibi yüksek riskli bireylerdir. Bu bağlamda Hindistan Tıbbi Araştırma Konseyi, COVID-19 hastalarına bakım veren tüm sağlık personeline 2x400mg yükleme sonrası 7 hafta boyunca haftada bir 400 mg ve asemptomatik ev temaslarına aynı dozda 3 hafta boyunca profilaksi önermektedir (43). Konuyla ilgili Kore'den bir yayında, uzun süreli bir bakım hastanesinde arka arkaya iki sağlık personelinin COVID-19 tanısı alması nedeniyle HCQ profilaksisinin hastane içi salgını önleme stratejisi olarak kullanılmasına değinilmiştir. Bu iki vaka ile teması olan hastaların ve sağlık çalışanlarının bir kısmı hastane dışında karantinaya alındıktan sonra başlangıç PCR testi negatif olan 189 hasta ve 22 sağlık personeline HCQ profilaksisi başlanmıştır. Profilaksiye karantina süresi olan 14 gün boyunca 400 mg/gün dozunda devam edilmiş. Hastaların %97'si ve sağlık çalışanlarının %95'i ciddi bir yan etki görülmeden profilaksiyi tamamlamış ve 14 günün bitiminde yapılan kontrol PCR testlerinin tamamı negatif gelmiştir. Bu verilere göre temas sonrası HCQ profilaksisinin etkili olduğu sonucu çıkarılmama da ciddi yan etki görülmemesi ve karantina süresinin sonunda pozitif vaka olmaması olumlu olarak değerlendirilmiştir (44). Bir olgu sunumunda ise romatoid artrit tanısıyla 3 yıldır 200 mg/gün HCQ kullanan 39 yaşında bir kadın hastada SARS-CoV-2 PCR'ı pozitif çalışma arkadaşı ile temas ettikten sonra COVID-19 gelişmesinin profilaksisinin etkinliği ile ilgili şüphe uyandırdığından bahsedilmektedir (45). Henüz HCQ'nin profilaksidedeki etkinliğini gösteren sonuçları yayınlanmış klinik bir çalışma olmamakla beraber özellikle sağlık çalışanlarında profilaksi ile ilgili çok sayıda randomize kontrollü çalışma halen devam etmektedir.

Favipiravir

Favipiravir, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olan antiviral bir ilaçtır. Çin'de influenza tedavisi için onay almıştır. Anti-influenza aktivitesine ek olarak flavi-, alpha-, filo-, bunya-, arena-, noro-, ve diğer RNA viruslarının aktivitesini bloke edebilir.

Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2'ye potansiyel olarak etkili olabileceği düşünülmüştür (46). Favipiravir ile ilgili olarak literatürde Çin'de yapılan iki çalışma mevcuttur. Açık etiketli kontrollü bir çalışmada favipiravir ile lopinavir/ritonavir tedavileri karşılaştırılmış olup medyan viral klerens süresi favipiravir kolunda anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Hastaların toraks BT'leri radyolojik iyileşme açısından incelenmiş, 4 ve 9. günlerde iki grup arasında fark bulunmamış fakat 14. günde favipiravir kolunda iyileşme istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Çalışmada klinik durumu ciddi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır (18). Açık etiketli randomize olan diğer çalışmada favipiravir, arbidol ile karşılaştırılmış ve 7. günde klinik iyileşme açısından fark tespit edilmemiş fakat ateş ve öksürüğün rahatlama süresi favipiravir ile arbidole göre anlamlı ölçüde kısa saptanmış. Favipiravire bağlı yan etkilerin hafif olduğu belirtilmiştir (47).

Lopinavir/ritonavir

HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörü olan lopinavir/ritonavir SARS-CoV'a karşı in-vitro etkilidir. Hayvan çalışmalarında MERS-CoV üzerindeki etkinliğine dair veriler vardır (2). Randomize bir çalışmada standart tedaviye lopinavir/ritonavir eklenmesinin klinik iyileşme süresini azaltmadığı ve 28. günde mortalite açısından fark olmadığı bildirilmiştir (48). Bir diğer çalışmada, hafif ve orta dereceli 44 COVID-19 hastası randomize olarak lopinavir/ritonavir (21 hasta), arbidol (16 hasta) ve kontrol gruplarına (7 hasta) dağıtılmış. Gruplar arasında ateş ve öksürükte rahatlama, radyolojik iyileşme ve PCR negatifleşmesi (7 ve 14. gün) açısından fark saptanmamıştır (49).

Remdesivir

Bir nükleozid analogu olan remdesivir geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. Hayvan deneylerinde MERS-CoV için etkili bulunmuştur. SARS-CoV-2'ye karşı in vitro etkili olduğu gösterilmiştir (46). ABD'deki ilk COVID-19 vakası remdesivir ile tedavi edildikten sonra ilaçla ilgili klinik çalışmalar başlatılmıştır. Remdesivir ile tedavi edilen 53 ağır COVID-19 enfeksiyonu olan hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %68'inde klinik iyileşme saptandığı bildirilmiştir (50).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada, COVID-19 pnömonisi olan ağır hastalarda remdesivir (n=158) klinik iyileşme açısından plaseboya (n=78) üstünlük göstermemiştir. Çalışma, Çin'deki salgın kontrol altına alındığı için hedeflediği örneklem büyüklüğüne ulaşmadan sonlanmıştır (51).

Umifenovir (Arbidol)

Umifenovir, Rusya ve Çin'de influenza A ve B virüslerinin profilaksi ve tedavisinde ruhsatlı olan geniş spektrumlu bir antiviral ajandır (52). Hepatit B ve C, Ebola, Lassa, HHV-8 ve poliovirus gibi pek çok virüse karşı in vitro etkilidir. SARS-CoV-2'ye karşı da in vitro etkili olduğu gösterilmiştir. Umifenovir, viral tutunmayı engelleyerek virüsün hücre içine girmesini bloke eder (53). Çin'de COVID-19 hastaları ile yapılan bazı çalışmalarda klinik fayda sağladığı ve mortaliteyi azalttığına dair veriler elde edilmiştir (52).

Diğer Tedaviler

Konvalesan plazma tedavisi

COVID-19'a yönelik aşı ve etkin antiviral tedavi olmaması ve hastalığın ağır seyrederek ölümlerle sonuçlanabilmesi nedeniyle diğer tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Bu kapsamda tarihsel süreçte pek çok viral hastalığın tedavi ve profilaksisinde kullanılan konvalesan plazma tedavisi acil bir tedavi seçeneği olarak dikkate değerdir. Konuyla ilgili Çin'den toplamda 19 hastalık 3 vaka serisi bildirilmiştir. 10 hastalık seride nötralizan plazma, kesin titresi 1:640 üzerinde olan 200 ml plazma tek doz olarak ciddi COVID-19 hastalarına uygulanmış ve 3 gün içinde klinik bulgularında, oksijenasyonda, C-reaktif protein ve lenfosit değerlerinde belirgin iyileşme izlenmiş. Öncesinde viremi olan 7 hastada viral yükün negatifleştiği görülmüştür (54). Diğer iki seride de hastalarda olumlu sonuçlar alınmış ve belirgin yan etki görülmemiştir (55).

Sağlık Bakanlığının ilgili rehberine göre konvalesan plazma, kesin olarak COVID-19 geçirdiği bilinen, nazofaringeal sürüntüde PCR negatifliği saptanan ve bu negatiflik sonrası klinik olarak tam iyileşmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş olan hastalardan toplanabilir. Hayatı tehdit eden ağır COVID-19 pnömonisi olan erişkin hastalara, hastalığın ilk 14 günü içinde, 200mg immun plazma en az 1 doz, maksimum 3 doz şekilde uygulanabilir (56). Plazma vericilerinde nötralizan antikor titrelerinin ölçülmesi tedavinin etkinliği için önem taşımakla beraber pratikte uygulanması her zaman mümkün olmamaktadır.

Tocilizumab

IL-6'ya karşı etkili bir monoklonal antikor olan tocilizumab, romatolojik hastalıkların ve sitokin salınım sendromunun tedavisinde kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalardan elde edilen veriler, ciddi vakaların ARDS'ye ilerleyen bir sitokin fırtınası ile karakterize olabileceğini göstermiştir. Bu hasta grubunda steroidlerle yanıt alınmaması nedeniyle hedefe yönelik antisitokin tedavilerin faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bu tedaviler içinde tocilizumab ön plana çıkarak pek çok ülkenin tedavi kılavuzuna girmiştir. Artmış inflamasyonun gösterildiği ağır seyirli olgularda (yüksek IL-6 seviyeleri ve/veya C-reaktif protein, ferritin, D-dimer artışı) tek veya 2 doz olarak uygulanmaktadır. Az sayıda vaka içeren gözlemsel çalışma sonuçlarına göre tocilizumab uygulanması sonrası hastalarda ateş ve hipoksemi gibi klinik bulgularında ve ferritin, lenfosit, C-reaktif protein, D-dimer gibi laboratuvar değerlerinde iyileşme gözlenmiştir. Tocilizumab tedavisinin doz ve zamanlaması henüz netleşmemiştir.

İtalyan kılavuzunda yüksek viral yük fazının sonunda verilmesi önerilmektedir. Tocilizumab'ın sekonder enfeksiyonlara yol açabileceği akıld tutularak ilacın verileceği hastaların dikkatle seçilmesi ve yakın takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir (57). Tocilizumab'ın tedavideki yerinin netleşmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Hasoksuz M, Kilic S, Sarac F. Coronaviruses and SARS-COV-2. Turk J Med Sci 2020; 50: 549-56.
2. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate. 2020. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention?search=covid-19&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3784053209 Accessed 11.05.2020
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> Accessed: 08.05.2020
4. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. Emerg Infect Dis 2020; 26 (7).
5. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. JAMA 2020.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi 2020. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file Accessed 11.05.2020
7. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-62.
9. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020.
10. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med 2020.
11. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med 2020; 382: 970-1.
12. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. J Infect Dis 2020.
13. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med 2020.
14. World Organisation for Animal Health. Questions and Answers on the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019novel-coronavirus/> Accessed 09.05.2020
15. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med 2020; 382: 1199-207.
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382: 1708-20.
17. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076042v1> Accessed 09.05.2020

18. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020.
19. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
20. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020.
21. Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, Rodriguez-Jimenez P, Fernandez Nieto D, Rodriguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020.
22. Akcay S, Ozlu T, Yilmaz A. Radiological approaches to COVID-19 pneumonia. *Turkish journal of medical sciences* 2020; 50: 604-10.
23. Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology* 2020: 201237.
24. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
25. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
26. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1094-9.
27. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
28. Simsek Yavuz S, Unal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci* 2020; 50: 611-9.
29. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020.
30. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 33.
31. Xu T, Huang R, Zhu L, Wang J, Cheng J, Zhang B, et al. Epidemiological and clinical features of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2020.
32. Pan Y, Yu X, Du X, Li Q, Li X, Qin T, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 26 asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *J Infect Dis* 2020.
33. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 2020; 177: 104762.
34. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discov* 2020; 6: 16.
35. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020.
36. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14: 72-3.
37. Chen J. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University* 2020.
38. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3> Accessed 09.05.2020
39. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949.
40. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020: 101663.
41. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhaya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nature Medicine* 2020.
42. Borba MGS, Val Fda, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. 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). 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2> Accessed 10.05.2020
43. Agrawal S, Goel AD, Gupta N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020; 90 (1).
44. Lee SH, Son H, Peck KR. Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as an outbreak response strategy in long-term care hospitals? *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105988.
45. Dousa KM, Malavade SS, Furin J, Gripshover B, Hatszegi M, Hojat L, et al. SARS-CoV-2 infection in a patient on chronic hydroxychloroquine therapy: Implications for prophylaxis. *IDCases* 2020: e00778.
46. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14: 58-60.
47. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4> Accessed 10.05.2020
48. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
49. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, 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). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2> Accessed 09.05.2020
50. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
51. 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.
52. McKee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res* 2020; 157: 104859-.
53. Wang X, Cao R, Zhang H, Liu J, Xu M, Hu H, et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell discov* 2020; 6: 28.
54. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1> Accessed 08.05.2020
55. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci* 2020: 102790.
56. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kan ve Kan ürünleri Dairesi Başkanlığı. COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik Ve Klinik Kullanım Rehberi. 2020. https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37320.covid-19-immun-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-r1-v1.pdf.pdf?0&_tag1=F8E6A66A629175DA4A99810BDF399C485F1A9375 Accessed 08.05.2020
57. Tufan A, Avanoglu Guler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020; 50: 620-32.