

# COVID-19

## Erişkin Hasta Tedavisi



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

Güncellenme Tarihi: 14.04.2020

Hafif hastalık tablosuyla başvuran, altta yatan hastalığı olmayan ve 50 yaşından genç hastaların bu dönemde hastanede yatırılarak takibi gerekemeyebilir ve hastalar evde izlem önerilerine göre takip edilebilir. Hastanede veya evde izlem gereksinimine vaka özelinde takip eden hekim tarafından karar verilir.

Evde veya hastaneye yatırılarak izlem kararı verilirken hastanın klinik tablosu, destek tedavisi gereksinimi, ağır hastalık tablosu gelişimi için risk faktörlerinin varlığı, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının işbirliğine uyup uyamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Ağır hastalık gelişme riskinin, hastalığın ikinci haftasında daha yüksek olduğu bilinmeli, evtakibine alınan hastalara, nefes darlığı gelişmesi, ateşin düşmemesi gibi durumlarda mutlaka hastaneye başvurması gerektiği bildirilmelidir. Ev hasta takibiyle izlenecek hastalar "Evde Hasta İzlemi" algoritmasına uygun olarak belirlenmesi önerilir.

Şu özellikleri olan hastalarda hastalığın ağır seyretmesi ve komplikasyon riski yüksektir ve bu nedenle özellikle bu hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilir:

- » 50 yaşın üzerinde olanlar,
- » altta yatan hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar),
- » ağır pnömoni ölçütü bulunanlar (konfüzyon veya taşikardi (>125/dk) veya
- » solunum sıkıntısı veya takipne (>30/dk) veya hipotansiyon <90/60 mmHg veya SpO<sub>2</sub> <%92 veya akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulumu olanlar),
- » sepsis, septik şok,
- » kardiyomyopati, aritmi veya
- » akut böbrek hasarı gelişenler ve
- » başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/µl veya serum CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) saptananlar.

Pnömoni saptanmış olası COVID-19 olgularında bakteriyel veya influenza pnömonisi ekarte edilemiyorsa, bu etkenleri de kapsayan ampirik tedavi başlanmalıdır. Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiğin seçimi hastanın klinik durumuna (toplum kökenli pnömoni, sağlık bakımı ilişkili pnömoni, sepsis durumu, komorbiditeler, immünsüpresyon, son 3 ayda sağlık bakımı için başvuru, önceden antibiyotik kullanımı)

lokal epidemiyolojik verilere ve tedavi rehberlerine göre yapılır. Antibiyotik tedavisi verilecekse, atipik pnömoniye de içerecek şekilde (beta-laktam antibiyotik+makrolid veya solunum kinolonu) planlanmalıdır.

## **COVID-19 HASTALARINDA SARS-CoV-2'YE YÖNELİK TEDAVİ**

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bu hastalığa etkili bir tedavi bulabilmek amacıyla şu anda çok sayıda ilaçla 100'den fazla randomize kontrollü çalışma yapılmakta, bir kısmının önümüzdeki aylar içinde sonuçlarının açıklanması beklenmektedir.

Tedavi seçeneklerinin, randomize kontrollü çalışmalar çerçevesinde ve diğer bilimsel araştırmalar ile elde edilen bilgilere dayalı kullanımının, daha akılcı olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, içinde bulunulan durumun aciliyeti ve bilimsel verilerin kısıtlılığı nedeniyle, etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa veri bulunan tedavi seçenekleri, tüm dünyada yaygın bir şekilde bu hastalar için kullanılmaktadır. Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi, SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin erken başlanması daha yararlı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, semptomatik olup da COVID-19 olasılığı düşünülen hastalara, hidrosiklorokin tedavisinin hemen başlanması önerilmektedir. COVID-19 hastalarında olası tedavi seçeneklerinin kombine kullanımı, hasta özelinde ve var olan ilgili literatürün tümü değerlendirilerek düşünülmeli, kullanılan ilaçların etkileşimleri ve istenmeyen etkileri konusunda tedbirli olunmalıdır. Hidrosiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özellikle ileri yaşlı, kardiyak komorbiditesi olan, QT'yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidrosiklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardiyoloji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gereklidir.

Burada COVID-19'un tedavisi konusunda yapılan öneriler, mevcut tüm kanıtların ve devam eden klinik çalışma protokollerinin değerlendirilmesiyle, kanıt olmayan durumlarda konunun uzmanlarının görüşleri doğrultusunda oluşturulmuştur. COVID-19'un tedavisi konusunda yayımlanacak çalışmaların sonuçlarına göre bu önerilerin güncellenmesine devam edilecektir.

Olası/Kesin COVID-19 hastalarına yönelik tedavi önerileri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Bu ilaçların farklı nedenler ile kullanılmadığı hastalarda, lopinavir/ ritonavir gibi alternatif ajanlar ilgili literatür desteğiyle hasta özelinde değerlendirilebilir.

**Tablo 1: Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin COVID-19\* Olgularında ve Komplike Olmayan\*\* veya Hafif Pnömonisi Olan\*\*\* Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri**

| İlaç Adı                           | Günlük Dozu, Verilme Yolu | Tedavi Süresi (gün) |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Hidroksiklorokin**** 200 mg tablet | 2x200 mg tablet, oral     | 5 gün               |

**NOT:** Oseltamivir, influenzayla uyumlu klinik bulguları olan, mevsime ve diğer faktörlere göre influenzanın dışlanamadığı veya influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Oseltamivir COVID-19 tedavisi için önerilmez.

- \* Mevcut bilimsel veriler asemptomatik olup, COVID-19 PCR testi pozitif saptanmış bireylere hidroklorokin başlanmasını güçlü bir şekilde desteklememektedir. Ancak erken başlanan ilaçların daha etkili olduğuna ilişkin genel bilgilere dayanarak, hastayı değerlendiren hekimin uygun bulması halinde ve yan etkiler konusunda dikkatli olmak kaydıyla bu hastalara hidroklorokin başlanabilir.
- \*\* a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup solunum sıkıntısı, takipne ve SPO<sub>2</sub> < % 93 olmayan,
- b. Altta yatan ko-morbid (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) hastalığı olmayan ve 50 yaş altında olan,
- c. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/µl veya veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan,
- d. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar
- \*\*\* a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sayısı <22/dakika olan, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi % 93 üzerinde olan,
- b. Altta yatan ko-morbid (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) hastalığı olmayan ve 50 yaş altında olan,
- c. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/µl veya veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan,
- d. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hasta
- \*\*\*\* Hidroklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özellikle ileri yaşlı, kardiyak komorbiditesi olan, QT\_yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidroklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardiyoloji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gereklidir (daha detaylı bilgi için şu link kullanılabilir <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>)

**Tablo 2: Yatış Endikasyonu Olan Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri**

| İlaç Adı                                                                                                       | Günlük Dozu, Verilme Yolu                                        | Tedavi Süresi (gün)     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Komplike olmayan* Olası/Kesin Tanılı COVID-19 Olgularında Tedavi</b>                                        |                                                                  |                         |
| Hidroksiklorokin <sup>1</sup> 200 mg tablet<br>-/+                                                             | 2x200 mg tablet, oral                                            | 5 gün                   |
| Azitromisin <sup>2</sup>                                                                                       | Birinci Gün 500 mg tablet, oral<br>Takip eden 4 gün 250 mg / gün | 5 gün                   |
| <b>Hafif Seyirli Pnömonili** (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi</b>     |                                                                  |                         |
| Hidroksiklorokin <sup>1</sup> 200 mg tablet<br>-/+                                                             | 2x400 mg yükleme dozunu takiben,<br>2x200 mg tablet, oral        | 5 gün                   |
| Azitromisin <sup>2</sup>                                                                                       | Birinci gün 500 mg tablet, oral<br>Takip eden 4 gün 250 mg / gün | 5 gün                   |
| <b>Ağır Pnömonili*** Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi</b>                                               |                                                                  |                         |
| Hidroksiklorokin <sup>1</sup> 200 mg tablet<br>VE / VEYA                                                       | 2x400 mg yükleme dozunu takiben,<br>2x200 mg tablet, oral        | 5 gün                   |
| Favipiravir <sup>3</sup><br>200 mg tablet<br>+                                                                 | 2 x 1600 mg yükleme,<br>2 x 600 mg idame                         | 5 gün                   |
| Azitromisin <sup>2</sup>                                                                                       | Birinci Gün 500 mg tablet, oral<br>Takip eden 4 gün 250 mg / gün | 5 gün                   |
| <b>Hidroksiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda tedavi</b>  |                                                                  |                         |
| Favipiravir <sup>3</sup><br>200 mg tablet<br>(Hidroksiklorokin tedavi<br>10 güne tamamlanarak<br>kesilmelidir) | 2 x 1600 mg yükleme,<br>2 x 600 mg idame                         | 5 gün                   |
| <b>COVID-19 kesin tanılı gebelerde tedavi****</b>                                                              |                                                                  |                         |
| Hidroksiklorokin <sup>1</sup> 200 mg tablet<br>veya,<br>Lopinavir 200 mg/ritonavir<br>50mg tablet              | 2x200 mg tablet, oral<br><br>2x2 tablet, oral                    | 5 gün<br><br>10- 14 gün |
| <b>Servis takibinde MAS geliştiği düşünülen hastanın tanınması ve tedavisi için ilgili bölüme bakınız.</b>     |                                                                  |                         |

**NOT:** Oseltamivir, influenzayla uyumlu klinik bulguları olan, mevsime ve diğer faktörlere göre influenzanın dışlanmadığı veya influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Oseltamivir COVID-19 tedavisi için önerilmez. Favipiravir başlanan veya eklenen olgulara oseltamivir verilmemeli veya kesilmelidir.

- \* a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup solunum sıkıntısı, takipne ve SPO<sub>2</sub> < % 90 olmayan,  
b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar
- \*\* a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi % 90 üzerinde olan,  
b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hasta
- \*\*\* Takipnesi olup ( $\geq$  30/dakika), oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi % 90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hasta
- \*\*\*\* Gebe olmanın ağır seyirli COVID-19 için fazladan risk yaratmadığı bildirilmiştir. Gebelerde komplike olmayan COVID-19 enfeksiyonu için tedavisiz izlem seçeneği öncelikle düşünülmelidir. Olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi verilmesi düşünülmelidir.

<sup>1</sup> Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özellikle ileri yaşlı kardiyak komorbiditesi olan, QT'yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidroksiklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardiyoji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gereklidir (daha detaylı bilgi için şun link kullanılabilir <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>. Klinik cevap alınmasına rağmen, 5. günün sonunda ateşi veya hipoksisi devam eden hastalarda hidroksiklorokin tedavi süresi 7-10 güne kadar uzatılabilir.

<sup>2</sup> İzleyen hekimin kararına göre veya hastanın altta yatan risk faktörlerine göre başlanmayabilir. Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Hastaya azitromisin eklenmesi, bu bilgiler ışığında ilgili hekimin kararıyla düşünülmelidir. Özellikle ileri yaşlı, kardiyak komorbiditesi olan, QT'yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidroksiklorokin±azitromisin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardiyoji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gereklidir (daha detaylı bilgi için şun link kullanılabilir <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>

<sup>3</sup> Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

## COVID-19 Hastalarında Destek Tedavisi

**Kortikosteroid tedavisi** 20.03.2020'de yayınlanan COVID-19'a uyarlanmış Avrupa Yoğun Bakım Derneği Sepsis Kılavuzunda sadece mekanik ventilasyondaki ARDS olgularında 1-2 mg/kg/gün, metilprednizolon 5-7 gün olarak **zayıf kanıt düzeyi ile önerilmektedir**. ARDS olmayan pnömonide önerilmemektedir.

"COVID-19 pozitif klinik semptomları olan ve tomografi ile bilateral infiltrasyonu görülen ARDS olgularında İmmun Plazma Uygulaması" Sağlık Bakanlığı'nın ilgili kurullarının izni

ile uygulanabilir”

“COVID-19 hastalarına yönelik kök hücre gibi alternatif tedaviler Sağlık Bakanlığı'nın ilgili kurullarının izni ile denenebilir”

## **Şüpheli/Doğrulanmış COVID-19 Enfeksiyonuna Genel Yaklaşım**

1. Hastanın tıbbi maske takması sağlanır ve diğer hastalar ile mesafesi en az 1 metre olacak şekilde ayrı bir alana alınır.
2. Eğer imkan var ise tek kişilik, banyo ve tuvaleti olan bir odaya alınır ve damlacık izolasyon önlemleri uygulanır.
3. Hastaya temas eden (refakatçi ve hasta yakınları) kişiler için temel kişisel koruyucu önlemler alınır. Odanın düzenli havalandırılması ve temizliği sağlanır.
4. Hasta vital bulguları (kalp hızı, ritmi, solunum sayısı, kan basıncı, vücut ısısı, oksijen satürasyonu) düzenli olarak takip edilir.
5. Hastalardan tam kan sayımı, lenfosit sayımı, C-reaktif protein, prokalsitonin, böbrek ve karaciğer parametreleri, kardiyak enzimler, LDH, koagülasyon parametreleri, fibrinojen, D-dimer, ferritin, arter kan gazı, laktat ve akciğer grafisi istenir ve sonuçları değerlendirilir. Antibiyotik tedavisi öncesinde kan kültürleri alınır.
6. Şok tablosu olmayan hastada konservatif sıvı tedavisi başlanır. Rutin idame serum fizyolojik gerekli değildir. Kontrolsüz uygulanan sıvı tedavisinin oksijenizasyonu kötüleştirebileceği unutulmamalıdır.
7. Hipoksemik hastalarda damlacık yolu ile enfeksiyon bulaşma riskinin azaltılması adına nazal oksijen kanülü üzerine cerrahi maske uygulanabilir.
8. Ağır solunum yolu enfeksiyonu, ARDS, hipoksemi veya şok tablosu olan hastalara 5L/dk nazal veya standart yüz maskesi ile oksijen tedavisi başlanır. Hedef oksijen satürasyonu > %90 (gebelerde %92-95) olacak şekilde titre edilir.
9. Daha yüksek oksijen fraksiyonuna ihtiyaç duyulan durumlarda, ulaşılabilir ise, yeniden solumaya izin vermeyen, ekshalasyon filtresinin eklenmiş olduğu rezervuarlı maskeler kullanılabilir.
10. Laboratuvar ve klinik değerlendirmeye göre sepsis düşünülen hastalarda hastaneye kabulden sonra ilk bir saat içinde uygun ampirik antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisinin seçimi hastanın klinik durumuna (toplum kökenli pnömoni, sağlık bakımı ilişkili pnömoni, sepsis durumu, komorbiditeler, immünsüpresyon, son 3 ayda sağlık bakımı için başvuru, önceden antibiyotik kullanımı) lokal epidemiyolojik veriler ve tedavi rehberlerine göre yapılır. Ağır pnömonide atipik pnömoniyi de içerecek şekilde antibiyotik tedavisi planlanmalıdır. İnfluenza için risk faktörleri ve klinik duruma göre nöraminidaz inhibitörü de tedaviye eklenebilir.

11. Hem üst hava yollarından (nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü) hem de alt hava yollarından (balgam, endotrakeal aspirat) örnekleri alınmalıdır ve mümkün ise solunum yolu bakteriyel ve viral panel çalıştırılması önerilir. Sadece örnek alınması amacıyla bronkoskopi yapılmasından kaçınılması önerilir.
12. Hastalar hızlı klinik kötüleşme gösterebileceğinden, ilerleyici solunum yetmezliği ve sepsis açısından yakın takipte tutulmalıdır.
13. Hastalar komorbid hastalıkları açısından değerlendirilmeli ve bu hastalıkları için aldıkları tedaviler de düzenlenmelidir.
14. Rutin olarak steroid tedavisinin kullanımı önerilmemektedir. Eşlik eden komorbid hastalıklar veya diğer nedenler doğrultusunda (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, refrakter septik şok, vb) uygulanmalıdır.
15. Nebülizasyon yolu ile uygulanacak inhaler ilaçlar, bulaş göz önünde bulundurularak mümkünse ölçülü doz inhaler ile uygulanmalıdır.

## Ağır Pnömonili Hasta Yönetimi

COVID-19 enfeksiyonu bulguları hafif, orta ve ağır şiddette olabilmektedir. Ağır hastalık karşımıza ağır solunum yolu enfeksiyonu (ağır pnömoni), Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), sepsis, septik şok, miyokardit, aritmi ve kardiyojenik şok ile çoklu organ yetmezliği tabloları ile çıkabilir. Solunum yetmezliği sıklıkla hipoksemik solunum yetmezliği olmakla birlikte, daha az sıklıkla hiperkapnik solunum yetmezliği şeklindedir. Ayrıca bu hastalarda dekompanse kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı alevlenmeleri tabloları eşlik edebilir. Bu hastaların yoğun bakımda takibi gerekmektedir.

Ağır hastalık gelişen olgularda erkek hakimiyeti (erkek/kadın: 2:1) mevcuttur. Hipertansiyon ve diabetes mellitus en sık görülen komorbid hastalıklar olmakla birlikte, ileri yaş, komorbid hastalık varlığı ağır hastalık gelişimi için risk faktörüdür.

**Ağır solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni):** Ateş ve solunum yolu enfeksiyon bulguları olan hastada;

- » Solunum sayısı > 30/dk  
ve/veya
- » Ağır solunum sıkıntısı (dispne, ekstra solunum kaslarının kullanımı)  
ve/veya
- » Oda havasında oksijen satürasyonu < %90 (oksijen alan hastada PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300) ise toraks BT planlanır.

Bilateral lobüler tarzda, periferik yerleşimli, yaygın yamalı buzlu cam opasiteleri COVID-19 pnömonisinin karakteristik toraks BT bulgusu olarak bildirilmektedir.

COVID-19 pnömonisi gelişen ve yatarak izlenen 21 olguluk seride BT bulguları radyolojik seyrine göre dört evrede sınıflandırılmıştır:

1. Erken dönem (0-4 gün): Buzlu cam opasiteler, alt lob ve sıklıkla bilateral tutulum
2. Progresyon dönemi (5-8 gün): Hızlı progresyon, bilateral multilober buzlu cam opasiteler
3. Pik evre (9-13 gün): Tutulum gösteren alanlarda yavaş progresyonla yoğun konsolidasyonlar
4. Rezolüsyon evresi (14. günden sonrası): Enfeksiyonun kontrol altına alınmasıyla 26. güne kadar uzayabilen radyolojik dansitelerin gerilemesi

### **Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)**

- » Son bir haftada ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı
- » Radyolojik olarak plevral efüzyon, kollaps veya nodüler bilateral opasiteler
- » Kalp yetmezliği veya volüm fazlalığı ile açıklanamayan solunum yetmezliği
  - » Hafif ARDS:  $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$  ( PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O )
  - » Orta ARDS:  $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$  ( PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O )
  - » Ağır ARDS:  $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  ( PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O )

### **Sepsis**

Şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyona eşlik eden organ yetmezliği bulguları (bilinç değişiklikleri, solunum güçlüğü, düşük oksijen saturasyonu, azalmış idrar çıkışı, kreatinin artışı, artmış kalp hızı, zayıf nabız, soğuk ekstremiteler veya düşük kan basıncı, koagülopati bulguları, trombositopeni, asidoz, artmış laktat düzeyi veya hiperbilirubinemi).

### **Septik Şok**

Sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon, ortalama arteriyel basıncın  $\geq 65$  mmHg olarak tutulabilmesi için vazopressör ihtiyacı ve laktat düzeyi  $> 2$  mmol/L olması

Hastalarda myokardit ve buna bağlı aritmi, kardiyojenik şok görülebileceği unutulmamalıdır.

### **Ağır solunum yolu enfeksiyonu, hipoksemik solunum yetmezliği veya ARDS varlığında uygulanacak yaklaşım ve yöntemler**

1. Ağır COVID-19 enfeksiyonu başlangıçta grip benzeri yakınmalar ile başlayan ve 7-10. günlerden itibaren hipoksemik solunum yetmezliği ile seyreden bir durumdur. Hasta izlemi yapan uzman görüşlerine göre, hastaların yaklaşık 2/3'ünde komplians korunmuş olup, klasik ARDS gibi seyretmemekte, sadece 1/3'ü kompliansı düşük klasik ARDS gibi seyretmektedir.
2. Bu nedenle hastaların çoğunda yakın izlem altında oksijen tedavisi yeterli olabilir. Oksijen tedavisi konvansiyonel düşük akım ( $< 15$  L/dk) yöntemlerle veya yüksek akım nazal kanül ile uygulanabilir. Amaç oksijen saturasyonunun  $>$



%92 olmasıdır. Nazal kanül ile en fazla 6 L/dk oksijen verilebilir ve ulaşılan FiO<sub>2</sub> %45'i geçmez. Bu nedenle 6 L/dk üzeri oksijen ihtiyacı olan hastalarda sırası ile basit yüz maskesi ve tekrar-solumasız (valfli) rezervuarlı (torbalı) maske ile oksijen uygulanmalıdır. Basit yüz maskesi ile 5 L/dk oksijen ile başlanır, en fazla 8 L/dk'ya kadar çıkılır. Ulaşılan FiO<sub>2</sub> en fazla %60'tır. Tekrar-solumasız (valfli) rezervuarlı (torbalı) maske ile 10-15 L/dk akım hızı ile > %85 FiO<sub>2</sub> elde edilir. Ancak > 6 saat, FiO<sub>2</sub> > %60 uygulamanın kendisinin de oksijen toksisitesine yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu yöntemlerle oksijenizasyonun düzeltilemediği durumlarda yüksek akım nazal kanül sistemi ile mümkünse akımı arttırıp (en fazla 60 L/dk), FiO<sub>2</sub>'nin < %60 olması sağlanacak şekilde oksijen uygulanır. Özellikle yüksek akım oksijen uygulamanın aerosol oluşturma riski nedeni ile mümkünse negatif basınçlı odalarda, yok ise tek kişilik odalarda maksimum KKE ile uygulanması gerekmektedir.

3. Oksijen tedavisi alan hastalar SO<sub>2</sub> yanında solunum sayısı, dispne, ek solunum kaslarının kullanılması, solunum derinliği ve gerektiğinde arteriyel kan gazı ile izlenmelidirler. Solunum iş yükünün arttığı (dispne, takipne (≥30/dk), ek solunum kaslarının kullanımı, paradoksik solunum, respiratuvar alkaloz (PaCO<sub>2</sub><35 mmHg, pH>7.45)) durumlarında entübasyon ile mekanik ventilasyon düşünülmelidir.
4. Eğer hastanın hemen entübasyon ihtiyacı yok ise, noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) denenebilir. Hastalar klinik kötüleşme açısından yakın takip edilmeli, ilk bir kaç saatte olumlu yanıt alınamamışsa (refrakter hipoksemi, takipne, tidal volüm >9 ml/ideal kg), hastalar invaziv mekanik ventilasyon açısından değerlendirilmelidir. NIMV oro-nazal, tam yüz veya helmet (miğfer) maske ile uygulanabilir. Yoğun bakım ventilatörleri veya çift devre ventilatörlerle uygulanmalıdır; devrelerin inspirasyon ve ekspirasyon çıkışlarına viral/bakteriyel filtre eklenmelidir. Sekresyonların kontrol edilemediği, aspirasyon riski olan, hemodinamik bozukluğu olan, multiorgan yetmezliği olan veya bozulmuş mental durumu olan hastalarda NIMV'den kaçınılmalıdır. NIMV aerosol oluşturma riski nedeni ile mümkünse negatif basınçlı odalarda, yok ise tek kişilik odalarda maksimum KKE ile uygulanması gerekmektedir.
5. Akciğer tutulumu olan entübe edilmemiş hastalarda prone pozisyonu uygulanmasının hipoksi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Hastalara entübe olmasalar da, günlük uzun süreler prone pozisyonu verilmelidir. Mekanik ventilasyon altında ağır ARDS olgularında (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><150) kontrendikasyon yok ise günlük 12 saatten fazla prone pozisyonu uygulanmalıdır.
6. Sitokin fırtınası ile endotel hasarını önlemek için hiperpireksi hızla kontrol edilmelidir.
7. Hastaların çoğunda hiperkoagulabilite ve ateş ve inflamasyona bağlı hipovolemi

izlenebilir. Hipervolemi olmadıkça diüretik (furosemid) kullanımından kaçınılmalı, hastalar övolemik tutulmaya çalışılmalıdır. Ancak mekanik ventilasyon altında klasik ARDS yönetiminde doku hipoperfüzyon bulguları yoksa konservatif sıvı desteği verilmelidir.

8. Endotrakeal entübasyon eğitimli ve tecrübeli kişilerce, hızlı ardışık entübasyon protokolü ile uygulanmalıdır. Entübasyon mümkünse video laringoskop ile uygulanmalıdır. Zor havayolu olduğu düşünülen hastalara fleksible bronkoskopi eşliğinde entübasyon uygulanabilir. Ancak bronkoskopi de aerosol oluşturma riski yüksek bir işlemdir. Entübasyon aerosol oluşturma riski nedeni ile mümkünse negatif basınçlı odalarda, yok ise tek kişilik odalarda maksimum KKE ile uygulanması gerekmektedir. Mümkünse preoksijenizasyon esnasında balon-maske kullanımından kaçınılmalıdır. Balon maske uygulamasında da filtre kullanılmalıdır. Entübasyon öncesi öksürüğü baskılamak için nöromusküler bloker kullanılabilir. Endotrakeal kaf şişirilmeden, pozitif basınçlı ventilasyona başlanmamalıdır. Isı-nem değiştirici (nemlendirici) filtre kullanılabilir ancak yoğun tıkaç ve ölü boşluk artışı durumlarında aktif nemlendirme tercih edilmelidir. Gerekli olmadıkça mekanik ventilatör devresinde bağlantı kesilmemeli, bağlantı kesilmesi gerekliyse mutlaka kişisel koruyucu ekipmanların kullanılması gereklidir. Mümkün ise kapalı sistem aspirasyon yöntemi kullanılmalıdır. Çok gerekli olmadıkça bronkoskopik işlemlerden kaçınılmalı, bronkodilatör tedavide nebülizasyonu yerine ölçülü doz inhaler tercih edilmelidir.
9. ARDS kliniği gelişen hastalarda, düşük tidal volümler (4-8 ml/ideal kg) ve düşük inspiratuar basınçlar (plato basıncı < 30 cmH<sub>2</sub>O; sürücü basınç (plato basınç – PEEP) < 14 cmH<sub>2</sub>O) uygulanmalıdır. pH < 7.15 ve hiperkapni olduğu durumlarda tidal volümler 8 ml/kg'a çıkılabilir, solunum sayısı 30/dk ya kadar çıkabilir. Aksi durumda permisif hiperkapniye izin verilebilir. PaO<sub>2</sub> 60-85 mmHg, SO<sub>2</sub> %88-95 olması yeterlidir.
10. İlk 24-48 saat içinde sedasyon ve nöromusküler ajan kullanılabilir ancak genel olarak aşırı sedasyondan kaçınılmalıdır veya sedasyon hafif olmalıdır. Nöromusküler bloker ajanların kullanımı rutin olarak önerilmese de, orta-ağır ARDS'de sedasyona rağmen ventilatör uyumsuzluğunda, dirençli hipoksemi veya hiperkapni varlığında uygulanabilir.
11. Entübe hastalarda komplians iyi ise (statik > 40 mL/cmH<sub>2</sub>O) rekrutman yapılmasına ve yüksek PEEP değerlerine gerek olmayabilir. Ancak kompliansı düşük hastalar klasik ARDS gibi tedavi edilmeli, özellikle orta-ağır olgularda (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200) hemodinamiyi bozmayacak şekilde en iyi komplians ve oksijenizasyonu sağlayan PEEP uygulanmalıdır.

12. ARDS hastalarında son çare olarak inhale nitrik oksit veya ekstrakorporeal yaşam desteği (ECMO) düşünülebilir. ECMO için hastaların deneyimli merkezlerle görüşülmesi ve gerekirse sevki sağlanmalıdır.

### Tidal volum hesaplama için ideal kg

Erkek  $50 + (0.91 \times [\text{Boy cm} - 152.4])$

Kadın  $45.5 + (0.91 \times [\text{Boy cm} - 152.4])$

### Düşük PEEP

|                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |
|------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|
| FiO <sub>2</sub> | 30 | 40 | 40 | 50 | 50 | 60 | 70 | 70 | 70 | 80 | 90 | 90 | 90 | 100   |
| PEEP             | 5  | 5  | 8  | 8  | 10 | 10 | 10 | 12 | 14 | 14 | 14 | 16 | 18 | 18-24 |

### Yüksek PEEP

|                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |    |    |     |     |
|------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|----|----|-----|-----|
| FiO <sub>2</sub> | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 40 | 40 | 50 | 50 | 50-80 | 80 | 90 | 100 | 100 |
| PEEP             | 5  | 8  | 10 | 12 | 14 | 14 | 16 | 16 | 18 | 20    | 22 | 22 | 22  | 24  |

### Septik şok varlığında uygulanacak yaklaşım ve yöntemler

1. Sepsis demetlerinde ilk 1 saatte 30 ml/kg izotonik kristaloid sıvı (serum fizyolojik veya ringer laktat) uygulanması önerilmektedir, ancak ARDS olan hastalarda sıvı tedavisi dikkatli yürütülmeli, hipervolemiden kaçınılmalıdır.
2. Sıvı resüsitasyonuna rağmen şok tablosunun varlığında veya çok derin hipotansiyonda hemen ortalama arteriyel basınç 65 mmHg olacak şekilde vazopressör desteği verilmelidir.
3. Laktat izlemi yapılmalıdır.
4. Noradrenalin birinci seçenek vazopressör ajan olarak seçilmelidir
5. Daha sonraki tedavi hastanın kardiyak debi ve sıvı cevaplılığına göre belirlenir.

### Tosilizumab ve diğer anti-sitokin/anti-inflamatuar tedavilerle ilgili öneriler

Tanım olarak 53 yıllık geçmişi olan ARDS ve çok daha eskiden beri bilinen sepsis seyrinde anti-sitokin tedavilerinin **yararlı olabileceğine dair kesin bir veri bulunmamakta ve bu ilaçlar rutin tedavide kullanılmamaktadır**. ARDS tedavisinde randomize kontrollü çalışmalar ile sağkalımı arttırdığı gösterilen tek uygulama da akciğer koruyucu mekanik ventilasyondur. Sepsis genel olarak immünsüpresif bir durum olarak kabul edilmektedir ve seyrinde hasta kayıpları çoğunlukla nozokomial ve fırsatçı enfeksiyonlar nedeni ile olmaktadır. Anti-IL6R etkisi olan monoklonal tosilizumab antikorunu gibi tedavilerin kendisinin de ARDS'ye neden olabileceğine dair veriler de mevcuttur.

Ancak farklı enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerin seyrinde immün yanıtta farklılıklar olabileceği ve bazı hastalarda hiper inflamatuvar yanıtla bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) ya da başka bir ifade ile edinsel

(sekonder) hemofagositik lenfositosis (sHLH) bulgularının gelişebildiği bilinmektedir. Sepsis hastalarında yapılan tedavi çalışmalarının alt grup incelemelerinde de, eşlik eden MAS bulguları olan hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabildiği görülmüştür.

COVID-19 enfeksiyonun seyri sırasında, sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın MAS tablosunun gelişebildiği gözlenmiştir ve bu hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabileceği bildirilmiştir.

### **Makrofaj Aktivasyonu Sendromunun Tanınması**

COVID-19 hastalığı seyrinde de MAS gelişebildiği bilinmektedir ama sıklığı ve kesin tedavisi ile ilgili yüksek kanıt düzeyi olan veriler bulunmamaktadır. COVID-19 hastalarının %10'unun kritik tabloda olabileceği ve kritik sürecin gelişmesinde ve kötüleşmesinde MAS sonucu gelişen sitokin fırtınasının katkısının olabileceği düşünülmektedir.

Bu nedenle anti-sitokin tedavilerden yararlanabilecek hasta grubunun doğru ve vaktinde tanımlanması, etkili ve güvenli bir tedavi planlanması açısından önem taşımaktadır. Bugüne kadar bildirilen vaka serileri ve gözlemler, COVID-19 hastalarında görülen MAS bulgularının kalıtsal HLH ya da romatizmal hastalıklarda görülen MAS tablolarına genel olarak benzerlik gösterse de, hastalığın seyrine bağlı olarak bütün MAS/HLH bulguların gelişmeyebileceği ve diğer hastalıkların tanısında kullanılan skor ya da kriterlerin her zaman yardımcı olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle MAS tanısı koyarken, bir kez yapılan ölçüme dayanan kesitsel değerlendirmelerden kaçınılmalı, klinik ve laboratuvar bulgularındaki saatler ya da günler içerisinde gelişen değişimler değerlendirmede dikkate alınmalıdır.

Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinopeni veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğine işaret eder. **Bu laboratuvar bulguları için bir eşik değer belirlenmesinden ziyade, ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşır.** Ayrıca, eşlik eden sekonder enfeksiyonunun olmadığına kültür ve normal prokalsitonin değerleri ile gösterilmiş olması da gereklidir.

MAS yakın takip ve erken tedavi gerektiren bir komplikasyondur ve tanı konduğunda saatler içerisinde tedavi edilmediğinde gelişen sitokin fırtınasını baskılamak çok daha güç ya da imkansız hale gelebilir. MAS tanısının doğrulanması konusunda gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarından yardım alınmalı ve tanı konan hastalara en kısa zamanda tedavi başlanmalıdır.

## MAS Tedavisinde Tosilizumab

Az sayıda hasta açık çalışma verisine dayansa da, tosilizumabın COVID-19 ilişkili MAS tablosunda olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. Halen hem tosilizumab ve diğer IL-6 blokajı yapan biyolojik ilaçların, hem de IL-1 blokajı yapan anakinra ilacının ciddi seyirli COVID-19 hastalığındaki etkinliği kontrollü klinik çalışmalarla araştırılmaktadır.

Bugün için, ilaca erişim kolaylığı açısından MAS bulguları gelişen COVID-19 hastalarında tosilizumab tedavisi tercih edilebilmektedir. **Tosilizumab ilacı 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değerlerdeki değişimler göz önüne alınarak 12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir.**

Toplam 800 mg uygulamaya yanıt alınmakla beraber, hala MAS bulguları devam eden hastalarda bir kez daha (200 veya 400 mg) tosilizumab uygulaması konusunda çekimser kalınmalı ve mutlaka romatoloji ve/veya hematoloji uzmanları ile yapılacak konsültasyon ile ve alternatif tedavi olasılıkları göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Tosilizumab gebelik, nötropeni ( $<500/mm^3$ ), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir.

## Tosilizumab Tedavisinin Uygulanması

Steril 100 ml izotonik sodyum klorür (%0.9) infüzyon çözeltisinden, aseptik koşullar altında hasta için hesaplanan tosilizumab konsantrasyonuna eşit hacimde sıvı (200 mg için 10 ml, 400 mg için 20 ml ve 800 mg için 40 ml) çekilir. Uygulanacak miktarda tosilizumab konsantresi flakondan çekilir ve 100 mL'lik infüzyon torbasına eklenir. İnfüzyon torbasındaki sonsıvı hacmi 100 mL olmalıdır. Torba içindeki çözelti yavaşça baş aşağı çevrilerek köpüklendirmeden karıştırılır. İntravenöz olarak bir saat içerisinde uygulanır.

## Tosilizumab Tedavisi Uygulanan Hastalarda Takip

Tosilizumab tedavisi sonrasında, ilacın klinik etkinliğinden bağımsız olarak CRP değerleri düşebileceğinden, akut faz yanıtının takibinde ek incelemeler (serum IL-6 düzeyleri, serum amiloid A proteini gibi) kullanılmalıdır. Tedaviye yanıt olduğunda ferritin değerlerinde düşmenin hızlı olmayacağı bilinmelidir ve bir süre değerlerin yüksek kalması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca, tedavi etkinliğini değerlendirmede inflamasyon bulguları (ateş, lökosit, CRP, ferritin, vb.) mutlaka yanısıra hipoksi, solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği bulguları da dikkate alınmalıdır.

Anti-sitokin tedavi alan hastalarda, sekonder enfeksiyonlar geliştiğinde ateş, CRP, lökosit artışı gibi inflamasyon göstergelerinin baskılanmış olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tanı için kan ve doku kültürleri ile prokalsitonin gibi ek incelemelerden yararlanılmalıdır.

### **MAS Tedavisinde Diğer Seçenekler**

MAS bulguları gelişen hastalarda, temin edilebildiğinde anakinra (rekombinan IL-1 reseptör antagonisti, Kineret 100 mg hazır enjektör) tedavisi de güvenli bir seçenektir. Kısa yarı ömrü (4-6 saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları daha güvenli bir tedavi olanağı sunabilir. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyondan, çok şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200 mg İV uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir. Tosilizumab gibi doğrudan CRP sentezini engellemediğinden, anakinra tedavisi alan hastalarda CRP akut faz yanıtını takipte güvenli bir test olarak kullanılabilir.

Kortikosteroidlerden mümkün olduğunca kaçınılması, ancak zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozlarını aşmayan dozlarda kullanılması, dirençli şok ve ARDS geliştiğinde ESICM kılavuzunda belirtildiği şekilde uygulanması önerilmektedir

Anti-sitokin tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda JAK inhibitörleri (ruksolitininib ve diğerleri) de kullanılabilir. IVIg tedavisi de, Ig düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) 2 g/kg/gün toplam 2 gün verilebilir.

Sepsis tablosu ve MAS bulguları ile birlikte gelişen pıhtılaşma bozuklukları ve özellikle dissemine intravasküler koagülopati bulguları açısından yakın takip ve tedavi planının yapılması gereklidir.

Sonuç olarak, tosilizumab ve anakinra gibi biyolojik anti-sitokin tedaviler sadece yukarıda tanımlanan MAS klinik ve laboratuvar bulguları gelişen COVID-19 hastalarında, kontrolsüz inflamasyon yanıtını baskılamak amacıyla dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Tedavi zamanı ve dozlarını belirlemede gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarından yardım alınmalıdır. **Anti-sitokin tedaviler standart tedaviye yanıt vermeyen COVID-19 pnömonili hastalar için bir alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmamalıdır ve bu tedavileri alan hastalar, sekonder ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.**

### **COVID-19 Seyrinde Koagülopati Yönetimi**

COVID-19 seyrinde çeşitli mekanizmalarla tromboembolik olay gelişimi gözlenmiştir.

Mümkün mekanizmalar şimdilik üç etki mekanizması ile toplanabilir.

1. Virusun ACE2'e bağlanması ile ve/veya doğrudan endotel hasarı ilişkili

2. Sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik hastalık ilişkili (kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı ve inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu)
3. Hareketsizlik/ hastanede yatış ilişkili hastalarda gelişen staz ilişkili

Çinde Wuhan'dan bildirilen deneyimlerde koagülopati gelişen hastalarda ölüm daha sık izlenmiştir.

### Öneri:

Hastalara tanı konulması ile birlikte koagülopati izlemi başlatılmalıdır (Tablo 3).

İzlem yaygın damar içi pıhtılaşması skorlaması ile 1-2 günde bir yapılmalıdır

(ISTH Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)).

**Tablo 3: COVID-19 seyirinde izlenmesi gerekli koagülopati belirteçleri**

| Laboratuvar istemi | Anlamlı sonuç                                                                                                                      |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trombosit          | <b>&lt;100.000 /<math>\mu</math>l: (sepsis ve yüksek mortalite)<br/>&lt;150.000/<math>\mu</math>l: (daha ağır seyir habercisi)</b> |
| PT                 | <b>3 saniye uzama: (YBÜ endikasyon olasılığı olan hasta)</b>                                                                       |
| aPTT               | <b>5 saniye uzama</b>                                                                                                              |
| Fibrinojen         | <b>&lt;150mg/dl (ISHT' göre DIC tanısı, yüksek mortalite)</b>                                                                      |
| D-Dimer            | <b>x 4 artışı (yüksek riskli hasta)</b>                                                                                            |

Yapılan çalışmalarda, COVID-19'lu hastalarda heparin kullanımı ile mortalite belirgin azaldığı gösterilmiştir. Heparinin bu başarısında antikoagulan etkisi yanısıra inflamatuvar sitokinleri bağlaması, nötrofil kemotaksisini ve lökosit migrasyonunu inhibe etmesi, pozitif yüklü peptit C5a'ı nötralize etmesi ve akut faz proteinlerini sekestre etmesinin rolünden bahsedilmektedir.

**Uyarı: Koagülopatinin, vireminin genellikle 7.gününde belirginleştiği gözlenmektedir.**

Plazma doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1, ARDS gelişmiş hastalarda ARDS gelişmemiş hastalarda göre daha yüksek bulunmuştur.

## Şekil 1: COVID-19 seyrinde koagülopati zamanlaması



COVID-19 ilişkili koagülopati yönetiminde D-Dimer yükselmesi (eşik değer netleştirilmemiştir; x6 – 8 kat deneyimle ileri sürülmüştür) ve/veya SIC kriterinin > 4 olması durumunda heparin başlanmasının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (Tablo 4)

**Tablo 4. Sepsisin yol açtığı koagülopati (SIC) tanısı puanlamanın > 4 olması halinde konular**

|                                 | 0 puan | 1 puan | 2 puan |
|---------------------------------|--------|--------|--------|
| PT                              | < 1.2  | >1.3   | > 1.4  |
| Trombosit (x10 <sup>9</sup> /L) | >150   | <150   | <100   |
| Total SOFA (4 kriter)           | 0      | 1      | >2     |

### Hareketsizlik/hastanede yatış ilişkili hastalarda gelişen staz ilişkili venöz tromboembolizm profilaksisi:

Hastaneye yatan hastalarda hareketsizlik ilişkili staz ve staz ilişkili tromboembolik olay riski her hastada olduğu gibi COVID-19 hastalarında da vardır. Yüksek D dimer ve fibrin yıkım ürünleri kötü prognoz göstergesidir.

### COVID-19'lu hastalarda koagülopati izlem ve tedavisi:

Hastalara tanı konulması ile birlikte koagülopati izlemi başlatılmalıdır. **Tüm COVID-19 hastalarına tromboz heparin profilaksisi uygulanmalıdır.**

Antitrombin III eksikliği 1/500 – 1/5000 sıklığında olup gözlenen nadir durum için henüz rutin tarama önerilmemiştir. İnflamasyon bulguları düzelene kadar heparin profilaksi devamı önerilir.

### 1. D –dimer <1000ng/ml olan hastalarda tromboz profilaksisi

#### CrCl >: 30ml/dak:

BMI <40kg/m<sup>2</sup>: Enoksaparin 40mg/gün

BMI > 40/kg/m<sup>2</sup>: Enoksaparin 40mg 2x1 sc



## CrCl < 30ml/dak

Genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin önerilmez. Standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3 x1 veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

## 2. D-dimer >1000ng/ml veya ağır hastalık hali olan hastalar

Enoksaparin: 0.5mg/kg 12 saatte bir sc

**CrCl < 30ml/dak:** Standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3 x1 veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

## Daha önceden atriyal fibrilasyon veya venöz tromboz öyküsü olan hastalar

>90 gün: Heparin korumasında değişiklik yapılmaz.

<90 gün: Heparin koruması tedavi dozunda yapılır.

|                                   |                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kan sayımı</b>                 | Hgb <7gr/dl: 1 Ü eritrosit süspansiyonu<br>Trombosit <20.000/µl: 1 aferez trombosit veya 2 4'lü havuz trombosit                                                               |
| <b>Pnömotik basınç uygulaması</b> | Hareket edemeyen her hastada aralıklı pnömotik basınç uygulaması yapılması faydalı olacaktır.<br>Trombosit sayısı <30.000/µl olan hastalarda mekanik tromboprolaksi önerilir. |

## Arteriyel tromboembolik olay koruması yönetimi:

Atriyal fibrilasyon, inme veya venöz tromboembolizm öyküsü nedeni ile oral antikoagulan veya K vitamin antagonisti kullanılan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparine dönüşüm düşünülmelidir.

Virüsün ACE2 ekspresyonunda azalmaya yol açması ile RAS yolağı aktifleşmektedir. RAS aktivasyonu trombosit adezyonu ve agregasyonu geliştirmesi ile teorik olarak pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve fibrozis riski taşır.

## Anti-inflamatuar ve antiagregan olarak dipiridamol (DIP):

Çin'de yapılan bir çalışmada COVID'lı DIP verilen birkaç hastada (150mg/gün) DIP tedavisinin hiperkoagulopatiji önlediği çıkarımı yapılmıştır. DIP'in antiagregan ve antiinflamatuar etkisinin yanı sıra fosfodiesteraz etkisi ile viral replikasyonu da önleyerek antiviral etkisi de in vitro çalışma desteği ile ileri sürülmüştür. Sitokin salınımı ve endotel hasarı ilişkili TTP benzeri trombotik mikroanjyopatide C5a inhibitörü eculizumabın etkililiği henüz klinik çalışma aşamasındadır.

## COVID-19'lu hastalarda kanama

Serum fibrinojen düzeyinde azalma sıklıkla 7.günden itibaren gözlenmektedir.

**Tablo 5. Dissemine Intravasküler Koagülasyon (DİK); ISTH Kriteri>5 puanDİK olduğunu gösterir.**

|                                               |                   |         |
|-----------------------------------------------|-------------------|---------|
| <b>Trombosit x 10<sup>9</sup>/L</b>           | >100              | Puan 0  |
|                                               | 50 - <100.        | Puan +1 |
|                                               | < 50              | Puan +2 |
| <b>D- dimer /fibrin yıkım ürünleri artışı</b> | Yok               | Puan 0  |
|                                               | Orta derece artış | Puan +2 |
|                                               | Şiddetli artış    | Puan +3 |
| <b>PT uzamış</b>                              | < 3 saniye        | Puan 0  |
|                                               | 3 - < 6 saniye    | Puan +1 |
|                                               | > 6 saniye        | Puan +2 |
| <b>Fibrinojen/L</b>                           | >1                | Puan 0  |
|                                               | <1                | Puan +1 |

### **DİK yönetimi**

Pıhtılaşma faktörü replasmanı **elzem olmadıkça kanama olmayan hastalarda yapılmamalıdır.**

**DİK tanısı ile majör kanama varsa kan ürünü replasmanı düşünülmesi daha uygundur.**

Majör kanama kan basıncının < 90mm Hg ve/veya kalp tepe atımı > 110 /dakika olması olarak tanımlanır

- 1. Trombosit transfüzyonu:** Trombositopeni <50.000/µl olması halinde 1 aferez ünitesi veya 4'lü 1 havuz ünitesi kullanılır.
- 2. Taze donmuş plazma:** Kanama ve PT (3sn) ve/veya aPTT uzaması (5 sn) durumunda taze donmuş plazma 10 – 15ml/kg yaklaşık 4 ünite 6-8 saatte bir şekilde verilir.
- 3. Hipofibrinojenemi (<150mg/dl):** 4 ünite taze donmuş plazma veya 1Ü/10kg kriyopresipitat, veya 3-4gram fibrinojen verilebilir.

Henüz kanıta dayalı olmayan yaklaşımler antithrombin, rekombinant trombomodulin ve hidrosiklorakine dayalı aşırı trombin oluşumunun hafifletilmesi olarak sayılabilir

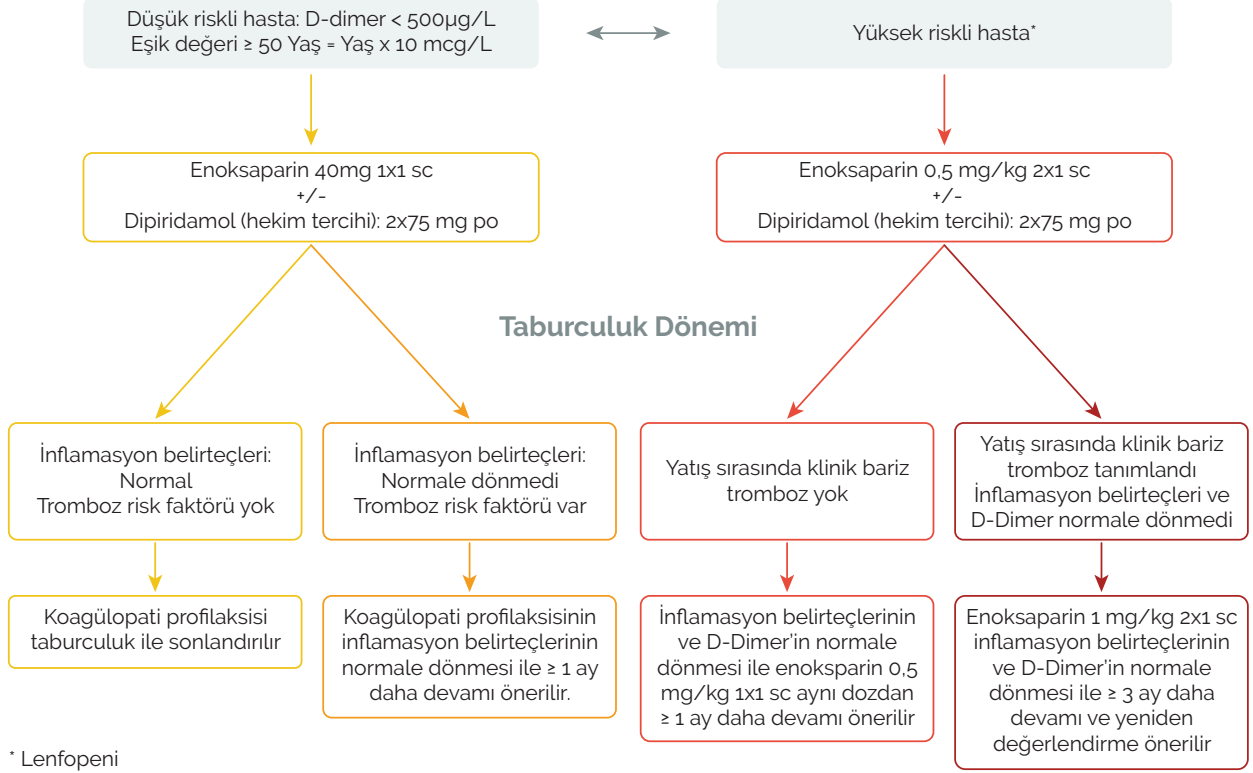
### **Antiviral ajanların kanamaya eğilimde rolü olabilir:**

**Ribavirin:** warfarin dozunu etkiler.

**Lopinavir/ritonavir:** CYP3A aracılı ilaçların (rivaroksaban ve apşksaban) birlikte kullanılması sırasında doz azaltılmalı veya birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca P2Y12 inhibitörleri üzerine CYP3A4 inhibisyonu aracılı etkirler. Böylelikle klopidogrel ve prasugrel in aktif metabolit serum konsantrasyonunda azalmaya yol açarlar. Ticagrelorun ise düzeyi artar

# COVID-19 KOAGÜLOPATİ TEDAVİSİ

Her hastaya düşük moleküler ağırlıklı heparin kontrendikasyon olmadığı sürece başlanmalıdır



\* Lenfopeni  
Pnömoni ağır derecede  
D-Dimer yüksek  
Yaşlı ve/veya yandaş hastalıkları olan hastalar

**NOT:** Düşük moleküler ağırlıklı heparin dozu hekimin klinik gözlemi, hastanın Beden Kitle İndeksi ve CrCl durumuna göre ayarlaması önerilir