

Türkiye’de COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

The Agents Used in the Treatment in Turkey COVID-19

Ebru Yeşil¹ Nureddin Cengiz² Şencan Acar³

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ebru Yeşil

Sakarya Üniversitesi Korucuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, Korucuk, Sakarya

T: +90 542 577 13 88 E-mail: Ebruyesil96@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.09.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 30.03.2021

Orcid:

Ebru Yeşil <https://orcid.org/0000-0003-3685-3489>

Nureddin Cengiz <https://orcid.org/0000-0002-2486-5901>

Şencan Acar <https://orcid.org/0000-0001-8086-0956>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):452-457) DOI: 10.31832/smj.798697

Öz

COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019), insandan insana yüksek oranda bulaşma potansiyeli mevcut olan virüs kaynaklı bir enfeksiyondur. Asemptomatik kişilerin solunum yolu örneklerinde virüs tespit edilebilmekte, ancak esas bulaşmanın hasta bireylerden olduğu kabul edilmektedir. Ateş, öksürük, solunum güçlüğü hastalığın en yaygın görülen belirtilerini oluşturmaktadır. Yetişkin bireylerde klinik tablo soğuk algınlığından bronşit, pnömoni, ağır akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölümlle sonuçlanan çoklu-organ yetmezliğine kadar değişimle birlikte hastalık özellikle ileri yaş ve komorbid hastalığı olan kişilerde daha şiddetli ve mortal seyredebilmektedir. COVID-19’un şu ana kadar bilinen kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Esas olarak destekleyici ve ampirik tedavi uygulanmakta olup geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Semptomatik hastaların tedavisinde oseltamivir ve hidroksiklorokin kullanılmaktadır. Pnömonili olgularda antiviral tedaviye azitromisin de eklenebilmektedir. Oseltamivir ve hidroksiklorokine yanıt vermeyen hastalarda, ikinci seçenek tedavi olarak lopinavir/ritonavir kullanılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler

COVID-19; Türkiye’de tedavi; plazma uygulaması

Abstract

COVID-19 (coronavirus disease 2019) is a viral infection with a high potential for human-to-human transmission. Virus can be detected in respiratory tract samples of asymptomatic people, but it is accepted that the main contamination is from sick individuals. Fever, cough, and respiratory distress are the most common symptoms of the disease. Although the clinical picture in adult individuals ranges from the common cold to bronchitis, pneumonia, severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multi-organ failure resulting in death, the disease may be more severe and mortal, especially in elderly people and those with comorbid diseases. There is no known cure for COVID-19 so far. Supportive and empirical therapy is mainly applied and development work continues. Oseltamivir and hydroxychloroquine are used in the treatment of symptomatic patients. Azithromycin can also be added to antiviral therapy in cases with pneumonia. In patients who do not respond to oseltamivir and hydroxychloroquine, lopinavir / ritonavir can be used as second-line therapy.

Keywords

COVID-19; treatment in Turkey; plasma application

GİRİŞ

COVID-19, Çin'in Wuhan Eyaleti'nde 2019 yılı Ocak ayında tanımlanan bir virüstür. Bu virüs ilk olarak Wuhan'da yerel bir deniz ürünleri satan markette çalışan ve orayı ziyaret eden kişilerde görülmüştür. Daha sonra kişiden kişiye temasın ana yayılım yolu olduğu gözlenmiştir.¹ Ülkemizde de 11 Mart 2020'de ilk pozitif vakanın tanımlanmasıyla başlamış olan salgın süreci etkisini arttırarak devam etmekte iken alınan önlemler neticesinde ciddi bir azalma olmuştur. Virüse bağlı hastalık COVID 19, virüs ise SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak da adlandırılmaktadır. Enfeksiyonun ortalama kuluçka süresi, 5-6 gün (2- 14 gün)'dür.² Hasta bireylerin öksürmeleri ile ortama saçılan damlacıkların solunması ile bulaşmaktadır. Damlacıkla yaklaşık iki metreden fazla uzaklıkta bulaşamamakta ve havada çok asılı kalamamaktadır.

Uygun hava koşullarında SARS-CoV-2 yüzeylerde yaşayabilir ancak sodyum hidroklorür, hidrojen peroksit gibi dezenfektanlarla temizlenebilir.³ COVID-19 ile enfekte insan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde solunum sistemi, gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek hasarı ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolar görülmektedir.⁴ Bağışıklık ve kardiyopulmoner sistemlerdeki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak gebe kadınların solunum yolu virüsleri ile enfekte olmaları, daha şiddetli hastalık geliştirme riskini beraberinde getirir. Ancak bugüne kadar gebe kadınların COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlı oldukları veya COVID-19 enfeksiyonu olanların daha şiddetli pnömoni geliştirmeye yatkın olduğuna dair bir kanıt yoktur.⁵ COVID-19 bulaşan kişilerin yaklaşık yarısında ciddi olmayan veya gözden kaçabilecek semptomlar oluşurken, diğer yarısında başlıca semptomlar ateş, yorgunluk, kuru öksürük, miyalji ve dispne'dir.^{6,7} Hastaların yaklaşık yarısında hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi yandaş hastalıklar bulunmaktadır.⁷ En sık laboratuvar bulgusu lökopeni ve lenfopenidir. Laktat dehidrogenaz ve kreatinin kinaz yüksekliği de görülebilir. Hastaların yarısında alanin aminotransferaz (ALT) ya da aspartat

aminotransferaz (AST) yüksekliği gibi anormal karaciğer fonksiyon testleri bulunabilir. Hastaların çoğunda normal serum prokalsitonin seviyeleri görülmesine karşılık C-reaktif protein (CRP) düzeyleri normal aralığın üzerinde saptanmıştır. Hastaların üçte birinde D-Dimer yüksektir.^{8,9} Dünyada ve ülkemizde COVID-19 yayıldıkça, bu hastalığın tedavisi için kullanılan hastaneler aynı zamanda bulaş açısından da riskli bölgeler haline gelmiştir. Sağlık çalışanları, bu hastalığın tedavisinde rol aldıkça hastalığa maruz kalma ve hastalanma riskleri artmakta, aynı zamanda bu durum, COVID-19 salgını ile mücadelede azalan sağlık insan gücü riskini de gündeme taşımaktadır.¹⁰

Türkiye'de COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

COVID-19 tedavisinde önerilen ilaçlar olan hidroklorokin, oseltamivir, azitromisin, lopinavir-ritonavir, favipiravir ve tosilizumab ülkemizde ruhsatlı beşerî tıbbi ürünler olup hepsi kısa ürün bilgilerinde (KÜB) tanımlanmış olan onaylı endikasyonlarında kullanılan ilaçlardır.

Rehberde yer alan ilaçlardan favipiravirin durumu ise farklıdır. Favipiravir, daha önceleri Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu kapsamında işlem görmektedir, Sağlık Bakanlığı tarafından "Yurt Dışı İlaç Kullanımı" çerçevesinde acil durumlarda toplu temin yoluyla tedarik edilmekte ve tedavideki yerini almakta idi.¹¹

Klorokin (K) / Hidroksiklorokin (HK)

Klorokin (K) ve Hidroksiklorokin (HK) sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlardır. SARS CoV ile yapılan çalışmalarda Keyaerts ve ark.¹² yeni doğan farelerde klorokinin hücre içi SARS-CoV replikasyonunu inhibe ederek SARS-CoV enfeksiyonunda oldukça etkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak Barnard ve ark.¹³ tam tersine farelerde klorokinin virüs replikasyonunu inhibe etmediğini bildirmişlerdir. Vincent ve ark.¹⁴ tarafından ise klorokinin, virüsün ACE reseptörüne bağlanmasını azaltarak, viral yayılımı azalttığı bildirilmiştir. Nazofarengal sürüntü PCR (+) olan COVID-19 hastalarında 5 gün süre ile 400 mg/gün hidroksiklorokin kullanımının sürüntü negatifleşme süresine

etkisi gösterilememişken, hafif olgularda yapılan başka bir çalışmada 10 gün süre ile günde üç kez 200 mg (600 mg/gün) hidroksiklorokin tedavisi kullanan COVID-19 hastalarında 7. günde kontrol grubuna göre sürüntü negatifleşme oranı belirgin olarak yüksek saptanmıştır (%70 vs. %12,5)^{15,16} Ancak hastanede yatarak takip edilen PCR (+) COVID-19 pnömonisinde hidroksiklorokin tedavisinin mortalite, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranında düzelmeye üzerine bir etkisi gösterilmemiştir. Ayrıca bu çalışmada hidroksiklorokin kullananlarda solunum desteği ihtiyacının arttığı gösterilmiştir. Bazı in vivo çalışmalarda ki antiviral etkinliğe rağmen insanda klorokin ve hidroksiklorokin tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edilmiş akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu yoktur.¹⁷ SARS-CoV-2 tedavisinde klorokin mi yoksa hidroksiklorokin mi daha etkili konusu tartışmalıdır. Hidroksiklorokin yan etkilerinin daha az olması tedavide daha öncelikli tercih sebebidir.^{18,19}

Oseltamivir

Oseltamivir influenza tedavisinde kullanılan ve viral partiküllerin hücreden salınımını bloklarak yayılımını engelleyen bir nörominidaz inhibitörüdür.²⁰ Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) salgını esnasında %30'lara varan eşlik eden influenza enfeksiyonları nedeniyle tedavide oseltamivir kullanılmıştır.²¹ Ancak COVID-19 hastalarının yaklaşık %4,3'ünde eş zamanlı influenza enfeksiyonu saptanmıştır.²² Bu nedenle oseltamivirin COVID-19 tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Literatürde lopinavir, oseltamivir ve ritonavir kombine tedavisinin COVID-19 hastalarında 48 saat içinde virülanı kontrol altına aldığını gösteren çalışma dışında, oseltamivirin COVID-19 hastalarında etkinliğini gösteren bir çalışma yoktur.²³ Dünya Sağlık Örgütü ve ülke kılavuzlarında oseltamivirin influenza şüphesi olmadan rutin kullanımı önerilmemektedir. Sağlık Bakanlığı ilk COVID-19 rehberlerinde oseltamiviri semptomatik olan tüm hastalara 5 gün süre ile 2x75 mg kullanım şeklinde önermekteydi. Son rehberde ise oseltamiviri yalnızca influenza şüphesi olan hastalarda önermektedir ayrıca favipiravir ile birlikte kullanımını uygun görmemektedir.²⁴

Azitromisin

Makrolidlerin antibakteriyal özellikleri yanında proinflatuvar sitokinlerin down regülasyonu, adhezyon moleküllerinin inhibisyonu gibi antiinflatuvar özellikleri bilinmektedir.²⁵ Azitromisinin influenza enfeksiyonlarında erken dönemde virüsün konak hücre içine girişini ve sonrasında virüsün endositik aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir ve bu etkilerinden dolayı COVID-19 tedavisinde kullanılabilir olduğu düşünülmüştür.²⁶ Azitromisinin SARS-CoV-2 üzerine etki mekanizması bilinmemektedir. COVID-19 hastalarında 10 gün boyunca günde üç kez 200 mg HK ve 5 gün boyunca ilk gün 500 mg/gün takip eden 4 gün 250 mg/gün azitromisin kullanan hastalarda, tek başına HK kullanan hastalara göre daha fazla virüs eliminasyonu olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %57,1 vs. %12,5).²⁷ Avrupa rehberlerinde de azitromisin ile ilgili bir öneri yoktur.²⁸ Sağlık Bakanlığı'nın rehberinde yatış endikasyonu olan hastalarda azitromisinin HK ile birlikte kullanımı tercihe bırakılarak 5 gün boyunca ilk gün 500 mg/gün, takip eden 4 gün 250 mg/gün olacak şekilde önerilmektedir.²⁹

Lopinavir ve Ribavirin (LPV/r)

Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) ve MERS salgınlarında proteinaz inhibitörleri tedavide kullanılmıştır. LPV/r, lopinavir ve ribavirin kombinasyonundan oluşan proteinaz inhibitörleridir. LPV/r'nin antiviral aktivitesi, tek başına LPV'nin aktivitesine benzer, bu da etkinin büyük ölçüde LPV tarafından yönlendirildiğini göstermektedir. Bu nedenle ribavirin SARS tedavisinde lopinavir ve interferon ile birlikte kullanılmakta olup tek başına kullanılmamaktadır.^{30,31} COVID-19 hastalarında LPV/r kullanımı ile ilgili yayınlar sınırlıdır. COVID-19'lu dört hastada lopinavir/ritonavir/arbidol kombinasyonunun hastaların semptomlarında iyileşmeye sağladığı gösterilmiştir.³² Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu sadece hastanede orta seviyeli hastalarda progresyon bulgusu olması durumunda LPV/r kullanımını önerirken, Avrupa rehberleri ise orta ve ağır vakalarda kullanımını önermektedir. Sağlık Bakanlığı rehberinde ise gebe has-

talarda 10-14 gün süre ile günde iki kez, her seferinde 2 kapsül şeklinde kullanımı önerilmektedir.^{33,34}

Tosilizumab

COVID-19 hastalarında Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS)'na gidiş ve ölümden aşırı proinflatuvar sitokinlerin tetiklediği hemofagositik lenfositosis, bir başka ifade ile "sitokin fırtınası" sorumlu tutulmaktadır. Sitokin fırtınası için sürekli ateş, sitopeni, ferritin yüksekliği ve akciğer tutulumu temel özelliklerdir. Kesin bir tanımı yoktur ancak tanı açısından bazı skorlamalar tanımlanmıştır. IL-6'nın COVID-19 ile indüklenen sitokin fırtınalarında yer alan en önemli sitokinlerden biri olduğu gösterilmiştir.³⁵ Tosilizumab IL-6 reseptörüne özgü monoklonal antikordur.

SARS-CoV-2'ye bağlı sitokin fırtınası tedavisinde tosilizumabın akut faz reaktanlarını düşürerek hastaları stabil hale getirdiği ve COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.³⁶ Ağır ve kritik (solunum sayısı ≥ 30 /dk, oda havasında $SpO_2 \leq \%93$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ olan hastalar veya herhangi bir mekanik ventilasyon desteği gerektiren solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, şok tablosu olan hastalar) COVID-19 hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise tosilizumab kullanımının hızlı bir şekilde semptomları azalttığı hipoksiyi düzelttiği ve radyolojik iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir.³⁷ Sağlık Bakanlığı rehberinde hastalık şiddetine bağlı olarak tosilizumabın tek seferde maksimum 800 mg da verilebileceği, ilk doz 400 mg olarak uygulanan hastalarda tedaviye yanıt alınamaması durumunda ikinci dozun 12-24 saat arasında yapılabileceği belirtilmektedir.³³ Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu yaygın tutulumları olan mekanik ventilatördeki kritik hastalara sitokin fırtınası bulguları olması durumunda tosilizumab kullanımını önermektedir.¹⁹ American Thoracic Society (ATS) ve diğer rehberlerde tosilizumab ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır.^{38,39}

Favipiravir

Favipiravir Japonya'da influenzaya karşı kullanılan ancak Ebola, Nörovirüs, Enterovirüs gibi birçok RNA virüsüne de etkili olduğu gösterilen, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü (RBRİ) olan bir pürin analogudur. Bir RNA virüsü olan ve SARS ve MERS ile benzer yapıda RBRİ içerdiği bilinen SARS-CoV-2 virüsünde de etkin olabileceği düşünülerek tedavide kullanılmaya başlanmıştır.⁴⁰ Favipiravirin arbidol ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 7. günde klinik olarak iyileşme açısından her iki grup arasında fark saptanmasa da favipiravir grubunda öksürük ve yüksek ateşteki azalmanın daha kısa sürede olduğu gösterilmiştir.

Favipiravir grubunda en sık yan etkiler karaciğer enzim ve ürik asit yüksekliği, davranış bozuklukları ve gastrointestinal yakınmalar olarak raporlanmıştır.⁴¹ COVID-19 tedavisinde kullanımı Çin'de onaylanmasına rağmen tedavi rehberinde favipiravir kullanımından bahsedilmemiştir.⁴² Avrupa ve ATS rehberlerinde de tedavide favipiravir kullanımı yoktur. Sağlık Bakanlığı rehberinde ağır pnömonisi olan veya hidrosiklorokin tedavisi altında progrese olan hastalara, 1. günde 3200 mg/gün (2x1600 mg/gün) yükleme dozu, 2. günden itibaren 1200 mg/gün (2x600 mg/gün) olarak önerilmektedir.^{34,39,43}

İmmün Plazma Tedavisi

Pasif Antikor Tedavisi (PAT-immun plazma tedavisi), söz konusu patojene karşı immün sistemi aktive olmuş bireylerden patojene karşı duyarlı bireylere tedavi veya profilaksi amacıyla antikorların aktarılması olarak tanımlanmaktadır.⁴⁴ İmmün plazma tedavisinin etkinliği için olası bir açıklama, immün plazmadan alınan antikorların viremiyi baskılayabilmesidir. Schoofs ve arkadaşları, HIV-1'e karşı geniş bir nötralize edici antikor olan 3BNC117 aracılı immünoterapinin, konakçı humoral bağışıklığını arttırdığını bildirmiştir. Bir in vivo çalışma ayrıca bu antikorum etkilerinin sadece viral klirens ve yeni enfeksiyonu engelleme ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda enfekte olmuş hücre klirensinin hızlanmasını da sağladığını göstermiştir.

Viremi, çoğu viral hastalıkta enfeksiyonun ilk haftasında zirve yapmaktadır. Hasta genellikle 10-14. günlerde birincil bağışıklık yanıtı geliştirir ve bunu virüs klirensi izler. Bu nedenle, teorik olarak, iyileşme plazmasının hastalığın erken evresinde uygulanması daha etkili olmalıdır.⁴⁵ SARS-CoV-2'yi hedefleyebilecek en hızlı tedavi seçeneklerinden biri ve en kolay görüleni bu hastalığı atlatan insanların bu virüse karşı antikor içerdiği kabul edilen serum veya plazmalarının gerek koruyucu ve gerekse de tedavi amaçlı olarak kullanılmasını içermektedir. Bu kullanım aşından farklı olarak pasif antikor tedavisi sınıfına girmekte olup fayda ve riskleri de bünyesinde bulundurmaktadır.⁴⁴ PAT tedavisi doğrudan virüsü hedefleyen başka bir tedavinin olmadığı koşullarda, örneğin günümüz koşullarında COVID-19 tedavisi için kullanılabilir görülürken iyileşme süreci sonrası hastalığın tekrar bulaşmasını etkilemeyecektir. Bununla birlikte COVID-19 pozitif ağır ve kritik ileri evre hastalarda da immün plazma uygulaması ile klinik ve laboratuvar iyileşme gerçekleştiği de gösterilmiştir.

SONUÇ

Çin'in Vuhan Eyaleti'nde 2019 yılı Aralık ayının sonlarında bir grup insanda COVID-19 tanılı enfeksiyon tespit edilmiştir. Hızla yayılan ve küresel bir sorun haline gelen COVID-19'un kesin tedavisi olmamakla birlikte uygulamada olan ilaçların hastalarda dikkatli değerlendirilmesi ve hastanın bu konuda bilgilendirilmesi gereklidir. Alınan tüm önlemlere rağmen onaylanmış vaka ve yoğun bakım tedavi ihtiyacı oluşan hasta sayısı ülkemizde ve dünyada artmaktadır. Bu artıştan sağlık personelleri de etkilenmektedir.

Sağlık personelinde saptanan COVID-19 vaka sayısının artmaması, erken teşhisi ve böylece sağlık hizmetlerinde yaşanacak aksaklıkların önüne geçilebilmesi için sağlık personelinin kişisel koruyucu ekipmanlarını etkin ve doğru bir şekilde kullanımı sağlanmalıdır. Şüpheli/kesin COVID-19 vakaları ile çalışan personellerde tarama yapılmalıdır. Ayrıca COVID-19 pandemisinin ülkemizde seyri ve etkilerini anlayabilmek için daha geniş araştırmalar plan-

lanmalıdır. Güncel verilere göre kesin tanı RT-PCR tekniği ile konulmakta olup tedavi ajanları üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Sağlık çalışanlarının sıklıkla değişen güncel bilgilere ulaşmak için Sağlık Bakanlığının "[https:// covid19.saglik.gov.tr/](https://covid19.saglik.gov.tr/)" adresinden yayınlanan rehberi takip etmelerinde fayda vardır.

Kaynaklar

- World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2, January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-22019-ncov.pdf> (Accessed on January 23, 2020).
- COVID-19 (SARS-CoV2) Enfeksiyonu Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması). T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. T.C. Sağlık Bakanlığı. (https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf) Erişim Tarihi: 12 Nisan 2020.
- McIntosh K, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), UpToDate, retrieved from "[https:// www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19.pdf](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19.pdf) (Accessed on March 27, 2020).
- COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi, 2020. https://covid19.saglik.gov.tr/depo/tedavi/COVID19-Hasta_Yonetimi_ve_Tedavisi.pdf (Erişim Tarihi: 27.03.2020)
- AYLAZ, R., & YILDIZ, E. (2020). Yeni Koronavirüs Hastalığının Toplum Üzerine Etkileri ve Hemşirelik Yaklaşımları. İnönü Üniversitesi Yayinevi, 38.
- Maintaining Trauma Center Access & Care during the COVID-19 Pandemic: Guidance Document for Trauma Medical Directors. American College of Surgeons Committee on Trauma. Available online at: <https://www.facs.org/quality-programs/trauma/maintaining-access>
- About the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Updated March 21, 2020 FACS Bulletin: COVID-19 Surgery Information and Resources. Available online at: <https://www.facs.org/aboutacs/covid-19>
- Guidance for surgeons working during the COVID-19 pandemic. Royal College of Surgeons. Published: 12pm, 20 March 2020. Available at: <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/joint-guidance-for-surgeons/>
- SAGES Recommendations Regarding Surgical Response to COVID-19 Crisis March 19, 2020 by Julie Miller. Available at: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>
- Ti LK, Ang JS, Foong TW, et al. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anesth/ Can Anesth Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* volume 67, pages756,758(2020)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu (2020) <https://tictk.gov.tr/storage/Archive/2020/legislation/7136bf82-e9d1-4e4d-ac43-01f6c1b3d885.pdf>
- KEYAERTS, E., LI, S., LEEN, V., RYSMAN, E., VERBEECK, J., MAES, P., et al. (2009). Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice. *American Society For Microbiology*, 1-6.
- L BARNARD, D., W DAY, C., BAILEY, K., HEINE, M., MONTGOMERY, R., Lauridsen, L., et al. (2006). Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-CoV inhibitors for inhibition of SARS-CoV replication in BALB/c mice. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 1-10.
- J VINCENT, M., BERGERON, E., BENJANNET, S., R ERICKSON, B., E ROLLIN, P., G KŚIAZEK, T., et al. (2005). Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viroloji Dergisi* Ses 2, 1-10.
- Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. (2020). A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, volume 49, number 2 : 215-219 DOI: 10.3785 / j.issn.1008-9292.2020.03.03
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Temmuz 105949
- Touret F, De Lamballeirre X. Of Chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 2020;177:104762
- YAO, X., YE, F., ZHANG, M., CUI, C., HUANG, B., NIU, P., et al. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*, 1-8.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269– 271.
- Uyeki TM. Oseltamivir treatment of influenza in children. *Clin Infect Dis* 2018;66:1501– 1503.
- Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, Boutolleau D, Guillot H, Vallois D, et al. Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016. *BMC Infect Dis* 2018;18:331.
- Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhuan, China. *J Med Virol* 2020; <https://doi.org/10.1002/jmv.25781>
- Muralidharan N, Sakthivel R, Velmurugan D, Gromiha MM. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 Protease against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn* 2020: Received 17 Mar 2020, Accepted 30 Mar 2020, Accepted author version posted online: 06 Apr 2020, Published online: 16 Apr 2020; <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1752802>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid -19 Rehberi. 14.04.2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>
- Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615.
- Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15- membered macrolide antibiotics, inhibits influenza A(H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot* 2019;72:759-768.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Temmuz 105949
- Kamps BS and Hoffmann C. The new mini-textbook by Kamps & Hoffmann. Steinhauser Verlag. Second Edition (6 April 2020) Volume : 22, Issue 4, Page : 35-44
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid -19 Rehberi. 14.04.2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>
- S. MORSE, J., LALONDE, T., XU, S., & RAY LIU, W. (2020). Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *CHEMBIO-CHEM*, 1-9.
- TIAN YAO, T., DAN QIAN, J., YAN ZHU, W., WANG, Y., & QIANG WANG, G. (2020). A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *Journal Of Medical Virology*, 1-8.
- WANG, Z., CHEN, X., LU, Y., CHEN, F., & ZHANG, W. (2020). Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *BioScience Trends Advance Publication*, 1-5.
- Joseph T, Moslehi MA. International pulmonologist's consensus group on COVID-19. 2020. s 21.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid -19 Rehberi. 14.04.2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-1034
- Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25801.
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4c-bf874a9.pdf>.
- Wilson KC, Chotirmall SH, Bai C, Rello J. COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. Last updated April 3,2020. Available at 74 www.thoracic.org/professionals/clinicalresources/disease-related-resources/covid-19-guidance.pdf.
- Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics* 2020;14:58-60.
- De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem Asian J* 2019;14:3962–3968.
- Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID 19: a trial. *bioRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia, The 7th ed. (Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020) [http:// www.nhc.gov.cn/jzyj/s/7653p/202002/8334a8326d](http://www.nhc.gov.cn/jzyj/s/7653p/202002/8334a8326d)
- Kamps BS and Hoffmann C. The new mini-textbook by Kamps & Hoffmann. Steinhauser Verlag. Second Edition (6 April 2020). s115.
- Casadevall, Arturo; Scharff, Matthew D. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC284624/#> 1994 Aug; 38(8): 1695–1702 doi: <https://dx.doi.org/10.1128%2Faac.38.8.1695>
- Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398-400. doi: 10.1016/S1473- 3099(20)30141-9.