COVID-19
Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

Güncellenme Tarihi: 23.03.2020

COVID-19 ön tanısı ile başvuran pnömoni ve ağır pnömonisi olan hastalarda, bakteriler ve diğer virüsler dikkate alınarak ampirik tedavi planlanır. 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 atipik pnömoniyi de içerecek şekilde (beta-laktam antibiyotik+makrolid veya solunum kinolonu) planlanmalıdır. COVID-19 tanısı kesinleşen hastalarda, ek bakteriyel bir patojenin varlığına ilişkin klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığı sürece, azitromisin dışındaki antibakteriyeller kesilmelidir. Viral pnömoni düşünülen hastalarda oseltamivir de tedaviye eklenmelidir.

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

Antivirallerin randomize kontrollü çalışmalar çerçevesinde kullanımının daha akılcı olduğu bildirilmekle birlikte, içinde bulunulan durumun aciliyeti nedeniyle etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa kanıt bulunan antiviraller tüm dünyada yaygın bir şekilde bu hastaların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin erken başlanmasının daha yararlı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle olası COVID tanısı konulan semptomatik hastalardan akciğer grafisi veya toraks BT görüntülemesinde viral pnömoniyle uyumlu tutulum saptananlara ve kesin COVID-19 tanısı konulan en az ateş semptomu olan semptomatik hastaların tümüne antiviral tedavinin hemen başlanması önerilmiştir.

COVID-19 hastalarında antivirallerin kombine kullanımı, hasta bazında ve var olan ilgili literatürün tümü değerlendirilerek düşünülmeli, kullanılan ilaçların etkileşimleri ve istenmeyen etkileri konusunda tedbirli olunmalıdır.

Burada COVID-19'un antiviral 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 antiviral tedavisi konusunda yayımlanacak çalışmaların sonuçlarına göre bu önerilerin güncellenmesine devam edilecektir.

Ülkemizde şu anda bu amaçla kullanılabilecek ilaçlar, dozları ve endikasyonları Tablo'da verilmiştir.

Tablo 1: Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Antiviral Tedavi Önerileri

İlaç Adı	Günlük Erişkin Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Hastalığın Klinik Şiddetine Bakılmaksızın Birincil Tedavi		
Ateşi Olan Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi		
Oseltamivir tb 75 mg + Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x75 mg, oral 2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün 5 gün
Pnömonisi olan Olası /Kesin COVID 19 Olgularında Tedavi		
Oseltamivir tb 75 mg + Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x75 mg, oral 2x400 mg yükleme dozunu takiben 2x200mg tablet, oral	5 gün 5 gün
Hekimin kararına göre;		
Yukarıdakilere ilaveten ± Azitromisin[1]	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün
İlk Tedaviye Yanıt Vermeyen Ağır Seyirli[2] Olgularda Tedavi		
Favipravir[3] 200 mg tablet VEYA Lopinavir 200 mg/ ritonavir 50 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame 2x2 tablet, oral	5 gün 10-14 gün
Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan, Destek Tedavilerine Rağmen Organ Fonksiyonları Bozulmaya Devam Eden Kesin COVID-19 Tanısı Konulmuş Hastalarda Antiviral Tedaviye Ek Öneriler; Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastlarda yoğun bakım tedavi rehberine başvurunuz.		

[1] Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, günlük EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokinin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir. Hastaya azitromisin eklenme kararı bu bilgiler ışığında hekimin insiyatifine bırakılmalıdır.

[2] Ağır Seyirli Olgu: Takipnesi olup (≥ 30/dakika), oda havasında SpO2 düzeyi % 90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan veya akut organ disfonksiyonu gelişen hasta.

[3] 2 x 1000mg yükleme dozu, 2 x 400 mg idame dozu 5- 7 gün (gebe, lohusa veya emziren anne için)

Hidroksiklorokinin, COVID-19 profilaksisinde etkili olduğunu gösteren veri yoktur. Bu nedenle, hidroksiklorokinin mevcut bilgilerle temas öncesi profilakside kullanımı uygun ve akılcı bulunmamıştır.

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.

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 (eğer imkan var ise tek kişilik, banyo ve tuvaleti olan bir odaya, imkan var ise negatif basınçlı odaya alınır, damlacık izolasyon önlemleri uygulanır).
2. Hastaya temas eden (refakatçi ve hasta yakınları) kişiler için temel kişisel koruyucu önlemler alınır. Odanın düzenli havalandırılması ve temizliği sağlanır.
3. Hasta vital bulguları (kalp hızı, ritmi, solunum sayısı, kan basıncı, vücut ısısı, oksijen satürasyonu) düzenli olarak takip edilir.
4. Hastalardan tam kan sayımı, C-reaktif protein, prokalsitonin, böbrek ve karaciğer parametreleri, kardiyak enzimler, koagülasyon parametreleri, arter kan gazı, laktat ve akciğer grafisi istenir ve sonuçları değerlendirilir. Antibiyotik tedavisi öncesinde kan kültürleri alınır.
5. Şok tablosu olmayan hastada konservatif sıvı tedavisi başlanır. Rutin idame serum fizyolojik gerekli değildir. Kontrolsüz uygulanan sıvı tedavisinin oksijenizasyonu kötüleştirebileceği unutulmamalıdır.
6. Hipoksemik hastalarda damlacık yolu ile enfeksiyon bulaşma riskinin azaltılması adına nazal oksijen kanülü üzerine cerrahi maske uygulanabilir.
7. 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.
8. Daha yüksek oksijen fraksiyonuna ihtiyaç duyulan durumlarda, ulaşılabiliyor ise, yeniden solumaya izin vermeyen, ekshalasyon filtresinin eklenmiş olduğu rezervuarlı maskeler kullanılabilir.
9. Laboratuvar ve klinik değerlendirmeye göre sepsis düşünülen hastalarda hastaneye kabulden sonra ilk bir saat içinde uygun ampirikantimikrobiyal 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 pnömonideatipikpnömoniyi de içerecek şekilde antibiyotik tedavisi planlanmalıdır. İnfluenza için risk faktörleri ve klinik duruma göre nöraminidaz inhibitörü de tedaviye eklenebilir.

10. Hem üst hava yollarından (nazofarengeal ve orofarengealsürüntü) hem de alt hava yollarından (balgam, endotrakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj) örnekleri alınmalıdır ve mümkün ise solunum yolu bakteriyel ve viral panel çalıştırılmalıdır.
11. Hastalar hızlı klinik kötüleşme gösterebileceğinden, ilerleyici solunum yetmezliği ve sepsis açısından yakın takipte tutulmalıdır.
12. Hastalar komorbid hastalıkları açısından değerlendirilmeli ve bu hastalıkları için aldıkları tedaviler de düzenlenmelidir.
13. Rutin olarak steroid tedavisinin kullanımı önerilmemektedir. Eşlik eden komorbid hastalıklar veya diğer nedenler doğrultusunda (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, refrakter septik şok, vb) uygulanmalıdır.
14. 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.

Yoğun Bakım Ünitesi Yatış Endikasyonları

- Solunum sayısı ≥ 30
- Dispne ve solunum güçlüğü bulguları
- 5 litre/dakika ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen oksijen saturasyonu %90'ın altında olan olgular
- 5 litre/dakika ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen parsiyel oksijen basıncı 70 mmHg'nın altında olan olgular
- PaO2/FiO2 < 300
- Laktat> 4 mmol/L
- Akciğer grafisi veya tomografidebilateralinfiltrasyonlar veya multi-lober tutulum

- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg, olağan SKB'den> 40 mmHg düşüş, ortalama arter basıncı < 65 mmHg)
- Cilt perfüzyon bozukluğu
- Böbrek fonksiyon testi, karaciğer fonksiyon testi bozukluğu, trombositopeni, konfüzyon gibi organ disfonksiyonu
- İmmünsüpresif hastalık varlığı
- Birden fazla özellikle kontrolsüz komorbidite varlığı
- Troponin yüksekliği, aritmi

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 PaO2/FiO2 < 300) ise toraks BT planlanır.

Bilaterallobüler 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 radyolojikseyrine 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 plevralefüzyon, kollaps veya nodüler bilateral opasiteler
- Kalp yetmezliği veya volüm fazlalığı ile açıklanamayan solunum yetmezliği
- Hafif ARDS: 200 < PaO2/FiO2 ≤ 300 (PEEP ≥ 5 cmH20)
- Orta ARDS: 100 < PaO2/FiO2 ≤ 200 (PEEP ≥ 5 cmH20)
- Ağır ARDS: PaO2/FiO2 ≤ 100 (PEEP ≥ 5 cmH20)

Sepsis

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

Septik Şok

Sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon, ortalama arteriyel basıncın ≥ 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. Hipoksemik solunum yetmezliğinin erken dönemde tanınması gereklidir. Bu hastaların solunum iş yükündeki artış ve hipoksemi konvansiyonel oksijen tedavisine rağmen artış gösterir.
2. Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteği seçilmiş hipoksemik solunum yetmezliği olgularına uygulanabilir. Ancak bu hastalar klinik kötüleşme açısından yakın takip edilmeli, ilk bir saatte olumlu yanıt alınamamışsa (refrakter hipoksemi, takipne, tidalvolüm> 9 ml/ ideal kg), hastalar invaziv mekanik ventilasyon açısından değerlendirilmelidir. Yüksek akımlı oksijen tedavisinin viralenfeksiyonlarda damlacık yoluyla bulaşı artırabileceğine dair görüş bildirilmiştir.
3. NIMV uygularken mümkünse helmet (miğfer) maske kullanılması önerilir. Yoğun bakım ventilatörleri veya çift devre ventilatörlerle uygulanmalıdır; devreye viral/ bakteriyel filtre eklenmelidir.
4. Sekresyonların kontrol edilemediği, aspirasyon riski olan, hemodinamik bozukluğu olan, multiorgan yetmezliği olan veya bozulmuş mental durumu olan hastalara NIMV'den kaçınılmalıdır.
5. Endotrakeal entübasyon eğitimli ve tecrübeli kişilerce, hızlı ardışık entübasyon protokolü ile uygulanmalıdır. Entübasyon mümkünse video larengeskop ile uygulanmalıdır. Zor havayolu olduğu düşünülen hastalara fleksible bronkoskopi eşliğinde entübasyon uygulanabilir. Mümkünse preoksijenizasyon esnasında balon-maske kullanımından kaçınılmalıdır. Balon maske uygulamasında da filtre kullanılmalıdır.
6. Entübasyon öncesi öksürüğü baskılamak için nöromuskuler bloker kullanılabilir.

7. Endotrakeal kaf şişirilmeden, pozitif basınçlı ventilasyona başlanmamalıdır.
8. Nemlendirici filtre yerine aktif nemlendirme tercih edilmelidir.
9. 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 nebülizasyon yerine ölçülü doz inhaler tercih edilmelidir.
10. ARDS kliniği gelişen hastalarda, düşük tidalvolümler (4-6 ml/ideal kg) ve düşük inspiratuar basınçlar (plato basıncı < 30 cmH2O) uygulanmalıdır. Hedef tidal volümlere ulaşılabilmesi için derin sedasyon uygulanması gerekebilmektedir.
11. Kontrol edilemeyen yan etkiler ve pH< 7.15 olduğu durumlarda tidalvolümler 8 ml/kg'a çıkılabilir. Aksi durumda permisif hiperkapniye izin verilebilir.
12. Ağır ARDS olgularında (PaO2/FiO2<150) günlük 12 saatten fazla prone pozisyonu uygulanmalıdır.
13. Doku hipoperfüzyon bulguları yoksa konservatif sıvı desteği verilmelidir.
14. Atelektotravmaların önleyecek ve alveol açıklığını sağlayacak ancak overdistansiyona neden olmayacak basınçlarda PEEP (ekspiryum sonu pozitif basınç) titrasyonu uygulanabilir. Orta ve ağır dereceli ARDS hastalarında yüksek PEEP uygulanabilir.
15. Nöromusküler bloker ajanların kullanımı rutin olarak önerilmese de, orta-ağır ARDS'desedasyona rağmen ventilator uyumsuzluğunda, dirençli hipoksemi veya hiperkapni varlığında uygulanabilir.
16. Akciğer koruyucu ventilasyona rağmen refrakter hipoksemisi olan hastalarda ekstrakorporeal yaşam desteği (ECMO) düşünülebilir, uygun hastaların deneyimli merkezlere sevki sağlanmalıdır.

Tidalvolum hesaplama için ideal kg

Erkek 50 + (0.91 × [Boy cm − 152.4])

Kadın 45.5 + (0.91 × [Boy cm − 152.4])

Düşük PEEP

FiO2	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

FiO2	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. İlk 1 saatte 30 ml/kg izotonikkristaloid sıvı (serum fizyolojik veya ringerlaktat) uygulanmalıdır.
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.