



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
HALK SAĞLIĞI  
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

**COVID-19**  
**(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)**  
**ERİŞKİN HASTA**  
**TEDAVİSİ**

---

Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması

T.C. Sağlık Bakanlığı  
7 Mayıs 2021, Ankara





**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
HALK SAĞLIĞI  
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

**COVID-19**  
**(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)**

**ERİŞKİN HASTA**  
**TEDAVİSİ**

Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

7 Mayıs 2021



## İÇİNDEKİLER

TABLolar.....	4
ŞEKİLLER .....	4
1. AYAKTAN BAŞVURAN HASTALAR İÇİN KAPI TRİYAJI SORGULAMA KILAVUZU	5
2. BELİRLENEN COVID-19 POLİKLİNİĞİNDE ERİŞKİN HASTA YÖNETİMİ.....	6
2.1. Komplike olmamış hasta yönetimi.....	8
2.2. Pnömonili hasta yönetimi.....	9
2.2.1. Hafif-orta seyirli pnömoni.....	9
2.2.2. Ağır pnömoni .....	11
2.3. Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hastalar .....	12
3. COVID-19 ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ.....	13
3.1. COVID-19 Hastalarında SARS-CoV-2'ye Yönelik Tedavi.....	14
KAYNAKLAR .....	18

## TABLolar

Tablo 1. Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri.....	16
Tablo 2. Ayaktan İzlenecek Komplike Olmayan* veya Hafif-Orta Pnömonisi Olan** Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri.....	16
Tablo 3. Yatış Endikasyonu Olan Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri.....	17

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Ayaktan Başvuran Hastalar İçin Sorgulama Kılavuzu.....	5
---	---

## 1. AYAKTAN BAŞVURAN HASTALAR İÇİN KAPI TRİYAJI SORGULAMA KILAVUZU

Şekil 1. Ayaktan Başvuran Hastalar İçin Sorgulama Kılavuzu



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI


### AYAKTAN BAŞVURAN HASTALAR İÇİN OLASI COVID-19 VAKA SORGULAMA KILAVUZU

COVID-19 Vaka Algoritmasına uygun şekilde (**önlük, tıbbi maske, yüz koruyucu veya gözlük**) giyimli bir sağlık personeli tarafından triaj yapılır.

Ateşiniz veya ateş öykünüz var mı?  Evet  Hayır

Öksürüğünüz var mı?  Evet  Hayır

Nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal var mı?  Evet  Hayır

 Yukarıdaki sorulardan herhangi birisine verilen yanıt **EVET** ise **HASTAYA MASKE TAKILIR** ve **COVID-19** için ayrılmış alana yönlendirilir.


Yukarıdaki soruların tümüne verilen yanıt **HAYIR** ise hastaya aşağıdaki sorular sorulur.

Son 14 gün içerisinde yurt dışında bulundunuz mu?  Evet  Hayır

Son 14 gün içerisinde ev halkından birisi yurt dışından geldi mi?  Evet  Hayır

Son 14 gün içerisinde yakınlarınızdan herhangi birisi solunum yolu hastalığı nedeni ile hastaneye yattı mı?  Evet  Hayır

Son 14 gün içerisinde yakınlarınızdan COVID-19 hastalığı tanısı olan birisi oldu mu?  Evet  Hayır

 Herhangi birisine **EVET** cevabı verilir ise **COVID-19** riski olduğu için **HASTAYA MASKE TAKILIR** ve **COVID-19** için ayrılmış alana yönlendirilir.

Yukarıdaki soruların hepsine yanıt **HAYIR** ise COVID-19 açısından **düşük riskli** olarak kabul edilir ve şikayeti yönünde değerlendirilmek üzere ilgili bölüme yönlendirilir.

COVID-19 olası vaka tanımına uymayan ve diğer nedenlerle başvurup, sağlık kuruluşlarında değerlendirilen hastalara uygulanacak olan standart protokollerin, Sağlık Bakanlığının önerdiği standart önlemler alınarak rutin şekilde yürütülmesi gerekmektedir. Bu hastalara uygulanacak olan tanı ve tedavi girişimleri öncesinde acil servisler başta olmak üzere tüm kliniklerde ve yataklı servislerde, COVID-19 olmadığına dair konsültasyon notu veya toraks bilgisayarlı tomografisi talep edilmesi uygun değildir. Hem asemptomatik taşıyıcılarda hemde hastalarda PCR testinin negatif olabileceği dikkate alındığında, bir kişinin COVID-19 ile enfekte olmadığına kesin olarak söylenebilmesi mümkün değildir. Bu nedenle hasta olmasa bile herkesin COVID-19 bulaştırıcı olabileceği öngörülmelidir. Kişisel Koruyucu Ekipman Uygun Kullanım Önerileri ve COVID-19 Acil Anestezi Yönetimi rehberleri doğrultusunda önlük, tıbbi maske, gözlük/yüz koruyucu ve eldiven gibi kişisel koruyucu ekipmanlar standart ve bulaş yoluna yönelik önlemler kurallarına uygun olarak kullanılmalı, endikasyonu olan her türlü tıbbi bakım ve müdahale bu hastalara yapılmalıdır.

## 2. BELİRLENEN COVID-19 POLİKLİNİĞİNDE ERİŞKİN HASTA YÖNETİMİ

Belirlenen COVID-19 polikliniğine **maske takılı olarak**, triyaj/yönlendirme alanından gelen hastaların COVID-19 olgu tanımı açısından değerlendirmesi yapılır.

Bu değerlendirme kapsamında;

- » COVID-19 olgu tanımına uyanlar, belirlenen alana alınır.
- » Sağlık personeli, uygun kişisel koruyucu ekipman (önlük, tıbbi maske, gözlük/yüz koruyucu, eldiven) giyerek hastanın bulunduğu alana girer.
- » Hastanın anamnezi alınır,
- » Muayenesi yapılır:
  - » Vital bulgularına bakılır (kalp hızı, ritmi, solunum sayısı, kan basıncı, vücut sıcaklığı ve şartlar uygun ise oksijen saturasyonu kontrol edilir),
  - » Genel durumu stabil olmayan hastanın; solunum desteği, dolaşım desteği sağlanarak ilgili servise yatırışı yapılır,
  - » Durumu stabil olan hastanın muayenesi yapılır.
- » Tetkikleri istenir;
  - » Kan tetkikleri: Tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, total bilirubin, LDH, CPK, D-dimer, ferritin, troponin, C-reaktif protein



değerleri istenir.

- » Görüntüleme: Akciğer grafisi çekilir ve değerlendirilerek, aşağıdaki tanımlanmış durumlarda uygun teknikle Akciğer BT çekilir.
- » Akciğer grafisi normal ve hastada aşağıda belirtilen ve ağır hastalık gösteren 4 kriterden biri yoksa BT çekilmesine gerek yoktur;
  1. Solunum sıkıntısı
  2. Oksijen saturasyonunun düşük olması ( $SpO_2 < \% 93$ )
  3. Solunum dakika sayısının  $\geq 24$  olması
  4. Solunum sistemi muayenesinde diğer patolojik bulguların varlığı.
- » Akciğer grafisi normal olup yukarıdaki 4 kriterden birisini taşıyanlara BT çekilebilir.
- » Akciğer grafisinde COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bilateral periferik konsolidasyon varsa BT çekilmesi gerekmeyebilir. Akciğer grafisi ile takip yapılabilir.
- » Akciğer grafisinde belirsiz veya viral pnömoni açısından tipik olmayan bulgular varsa BT gerekip gerekmediğine klinik-radyolojik uzlaşılı ile karar verilmelidir.
- » COVID-19 kuşkusu taşıyan gebelerde BT için kesin bir kontrendikasyon olmamakla beraber BT'den mümkün olduğunca kaçınılması önerilir. BT'nin zorunlu olduğu durumlarda ise hastadan aydınlatılmış onam alınarak, mümkün olan en düşük radyasyon dozu ile ve gerekli fetüs koruma önlemleri uygulanarak çekim yapılmalıdır. BT çekilemeyecek olan gebe hastalarda öykü ve muayene bulgularına göre klinik olarak karar verilir
- » Toraks BT:
  - » BT çekiminde kullanılan cihazın teknolojik alt yapısı ve hastanın fiziksel özellikleri elverdiği ölçüde radyasyon dozunun tanısıl kaliteyi etkilemeyecek biçimde azaltılması önerilir. Bu, radyasyona daha duyarlı olan çocuklarda genç hastalarda ve özellikle önemlidir. 50 yaşından genç hastalarda BT olabildiğince düşük radyasyon dozuyla çekilmelidir.
  - » COVID-19 pnömonisi için çekilen BT'lerde genellikle intravenöz kontrast madde gerekmez.
  - » Özellikle pulmoner emboli şüphesi gibi intravenöz opak madde

kullanılmasını gerektiren bir endikasyon var ise intravenöz kontrast madde verilir.

- » 20 yaş altındaki bireylerde BT çekilmesinden kaçınılmalıdır.
- » Çapraz bulaşı önlemek için her hastadan sonra BT cihazı uygun şekilde temizlenmelidir. Detaylı bilgi için COVID-19 Tomografi Üniteleri dokümanına bakınız.

**Yukarıda açıklandığı üzere ilk değerlendirme sonucunda;**

### **2.1. Komplike olmamış hasta yönetimi**

- a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24, SpO<sub>2</sub> > %93 oda havasında) VE
- b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar

**Komplike olmamış hastalık tablosu olarak değerlendirilir ve;**

- » Görevli personel, solunum yolu örneği alınması sırasında COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için önerilen kişisel koruyucu ekipmanları (önlük, N95 maske, gözlük/yüz koruyucu, eldiven) kullanarak PCR testi için solunum yolu örneğini alır.
- » Olası vaka hastane dışında izolasyon önerisi ile; eve veya ilgili izolasyon alanlarına gönderilir (ilgili izolasyon alanı, gerektiğinde, İl/İlçe Sağlık Müdürlüğü tarafından belirlenir).
  - » Tedavi algoritması doğrultusunda antiviral tedavi başlanır (Tablo 2).
  - » Başlanılan tedavi, hastane eczanesi tarafından verilir.
  - » Muayene ve görüntüleme ile pnömoniyi destekler bulgusu olmayan ve hafif hastalık tablosu olan bu hasta grubunda antibiyotik tedavisi önerilmez.
- » Ayaktan hasta takiplerinin yapılması için belirlenen sağlık ekipleri tarafından telefon ile bu kişilerin semptom sorguları ve klinik durumları sorgusu yapılır. Gereken veya şüpheli durumlarda yerinde değerlendirme yapılır.
- » Hastanın genel durumunu izlemesi ve bulgularında kötüleşme olması durumunda tekrar hastaneye tıbbi maske takarak gelmesi hakkında bilgilendirilerek hastane dışında izleme alınır.
- » Test sonucu pozitif saptananlardan

- » Semptom ve bulguları düzelenler önerilen tedavi süresini tamamlar ve önerilen süre boyunca izole edilir.
- » Semptom ve bulguları devam eden veya klinik durumu kötüleşen hastalar yatırılarak izlem gereksinimi açısından değerlendirmek üzere hastaneye alınır, klinik durumuna göre evde izleme devam edileceğine veya hastaneye alınacağına karar verilir.
- » Test sonucu negatif saptananlardan
  - » Semptom ve bulguları düzelenler tedavi açısından değerlendirilir.
  - » Semptom ve bulguları devam eden, ateşi olmayıp ateşi çıkanlar, öksürük bulgusunda artış olanlar veya nefes darlığı gelişenler, tıbbi maske takarak, ikinci örnek alınma, yatış veya olası diğer nedenler açısından değerlendirmek üzere hastaneye alınır.

**NOT:** Ayaktan izlem kararı verilirken (evde veya ilgili izolasyon alanlarında) hastanın klinik tablosu ile birlikte destek tedavisi gereksinimi, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının işbirliğine uyup uyamayacağı gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalı ve bu hastaların hastanede izlenmesi gerekebileceği unutulmamalıdır.

- » Komplike olmamış hastalık tablosu olup ilgili hekimin uygun bulması nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenecek hastalara tedavi algoritması doğrultusunda antiviral tedavi başlanır (Tablo 3).

## 2.2. Pnömonili hasta yönetimi

### 2.2.1. Hafif-orta seyirli pnömoni

- a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO<sub>2</sub>>90 üzerinde olan, VE
- b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar

Hafif seyirli pnömoni (ağır pnömoni bulgusu olmayan) olarak değerlendirilir ve

- » Görevli personel, solunum yolu örneği alınması sırasında COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için önerilen kişisel koruyucu ekipmanları (önlük, N95 maske, gözlük/yüz koruyucu, eldiven) kullanarak PCR testi için solunum yolu örneğini alır.
- » Hafif seyirli pnömoni olarak değerlendirilen ve şu ölçütleri taşıyan olası

vaka;

- » Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı  $< 800/\mu\text{l}$  veya CRP  $> 10 \times$  Normal değer in üst sınırı veya ferritin  $> 500\text{ng/ml}$  veya D-Dimer  $> 1000 \text{ ng/ml}$ , vb) bulunmayan VE
- » Solunum sayısı  $< 24/\text{dakika}$  olan, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi  $> \%93$  olan hastalar VE
- » Akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın ( $> \%50$ ) tutulumu olmayanlar

**hastane dışında izolasyon önerisi ile;** eve veya ilgili izolasyon alanlarına gönderilebilir (ilgili izolasyon alanı, gerektiğinde, İl/İlçe Sağlık Müdürlüğü tarafından belirlenir).

(Yukarıdaki ölçütleri uymayan ve özellikle solunum sayısı  $\geq 24/\text{dakika}$  olan, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi  $\leq \%93$  olan hastaların yatırılarak izlenmesi tercih edilmelidir.)

- » Tedavi algoritması doğrultusunda antiviral tedavi başlanır (Tablo 2).
- » Başlanılan tedavi, hastane eczanesi tarafından verilir.
- » Ayaktan hasta takiplerinin yapılması için belirlenen sağlık ekipleri tarafından telefon ile bu kişilerin semptom sorguları ve klinik durumları sorgusu yapılır. Gereken veya şüpheli durumlarda yerinde değerlendirme yapılır. Evde izlem kararı alınan hafif-orta seyirli pnömoni olgularından  $\geq 65$  yaş olanlar, bağışıklığı baskılanmışlar (HIV'le enfekte, transplantasyon yapılmış olanlar, sistemik kortikosteroidler dahil immunosupresif ilaç kullananlar), kanser, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM gibi komorbiditesi olanlar, obezler, sigara içicisi ve gebe olanlarda hastalığın daha ağır seyredebilme riski yüksektir. Bu nedenle hastaların bu konuda bilgilendirilmesi ve evde takiplerinin daha yakından yapılması önerilir.
- » Hastanın, genel durumunu izlemesi ve bulgularında kötüleşme olması durumunda tekrar hastaneye maske takarak gelmesi hakkında bilgilendirilerek hastane dışında izleme alınır.
- » Test sonucu pozitif saptananlardan
  - » Semptom ve bulguları düzelenler önerilen tedavi süresini tamamlar ve önerilen süre boyunca izole edilir.
  - » Semptom ve bulguları devam eden veya klinik durumu kötüleşen hastalar yatırılarak izlem gereksinimi açısından değerlendirmek üzere hastaneye alınır, klinik durumuna göre evde izleme devam edileceğine

veya hastaneye alınacağına karar verilir.

- » Test sonucu negatif saptananlardan
  - » Semptom ve bulguları düzelenler tedavi açısından değerlendirilir.
  - » Semptom ve bulguları devam eden, ateşi olmayıp ateşi çıkanlar, öksürük bulgusunda artış olanlar veya nefes darlığı gelişenler, tıbbi maske takarak, ikinci örnek alınma, yatış veya olası diğer nedenler açısından değerlendirmek üzere hastaneye alınır.

**NOT:** Ayaktan izlem kararı verilirken (evde veya ilgili izolasyon alanlarında) hastanın klinik tablosu ile birlikte destek tedavisi gereksinimi, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının işbirliğine uyup uyamayacağı gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalı ve gerektiğinde bu hastaların hastanede izlenmesi gerekebileceği unutulmamalıdır.

- » Hafif-orta pnömoni olup ilgili hekimin uygun bulması nedeniyle **hastaneye yatırılarak izlenecek hastalara tedavi algoritması doğrultusunda antiviral tedavi başlanır** (Tablo 3).

### 2.2.2. Ağır pnömoni

- a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi ( $\geq 30$ /dakika) mevcut, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi  $\leq 90$  altında olan ve
- b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar

Aşağıda belirtilen kriterler doğrultusunda yoğun bakım ünitesine yatış açısından değerlendirilmek üzere yoğun bakım konsültasyonu istenir. \*Hastaların yoğun bakıma yatışına yoğun bakım sorumlu hekimi ile birlikte karar verilir.

- » Görevli personel, solunum yolu örneği alınması sırasında COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için önerilen kişisel koruyucu ekipmanları (önlük, N95 maske, gözlük/yüz koruyucu, eldiven) kullanarak PCR testi için solunum yolu örneğini alır.
- » Standart temas ve damlacık izolasyon şartlarına uygun olarak hasta izole edilir.
- » Tedavi algoritmasına uygun olarak antiviral tedavi başlanır (Tablo 3).
- » Test sonucu pozitif saptananlardan

- » Semptom ve bulguları düzelenler önerilen tedavi süresini tamamlar. Taburculuğuna karar verilen hastalar, taburcu olduktan sonra önerilen süre boyunca izole edilir.
- » Semptom ve bulguları devam eden veya klinik durumu kötüleşen hastalar klinik durumuna göre, diğer tedavi seçenekleri açısından yoğun bakım tedavi önerileri ile değerlendirilir.
- » Test sonucu negatif saptananlardan
  - » 24 saat sonra tekrar PCR örneği alınır,
    - » İkinci PCR (-) saptananlar alternatif tanılar yönünden değerlendirilir.
    - » İkinci PCR (+) saptananlar COVID-19 tedavisine devam eder.

**Ağır pnömonili hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilir.**

### **2.3. Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hastalar**

- » Dispne ve solunum distressi olan
- » Solunum sayısı  $\geq 30$ /dk
- »  $PaO_2/FiO_2 < 300$  olan
- » Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren
- » 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen  $SpO_2 < \% 90$  veya  $PaO_2 < 70$  mmHg olan
- » Hipotansiyon (sistolik kan basıncı  $< 90$  mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı  $< 65$  mmHg, taşikardi  $> 100$ / dk
- » Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
- » Troponin yüksekliği ve aritmi
- » Laktat  $> 2$  mmol
- » Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

Bu kriterlere sahip hastaların değerlendirilmesi için yoğun bakım sorumlu hekimlerinden konsültasyon istenmesi önerilir. Yoğun bakım ünitesine yatış kararı yoğun bakım sorumlusu ile birlikte verilir.

### 3. COVID-19 ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ

Hafif hastalık tablosuyla başvuran hastaların bu dönemde hastanede yatırılarak takibi gerekmeyebilir 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, ev takibine 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. Benzer şekilde evde takibe alınmış ve  $\geq 65$  yaş olanlar, bağışıklığı baskılanmışlar (HIV'le enfekte, transplantasyon yapılmış olanlar, sistemik kortikosteroidler dahil immunosupresif ilaç kullananlar), kanser, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM gibi komorbiditesi olanlar, obezler, sigara içicisi ve gebe olanlarda da ağır hastalık gelişme riski daha yüksektir; bu hastaların da evde takipleri daha yakından yapılmalı ve nefes darlığı gelişmesi, ateşin düşmemesi gibi durumlarda mutlaka hastaneye başvurması gerektiği bildirilmelidir.

Aşağıda belirtilmiş ve hastalığın ağır seyrettiğini gösteren ölçütleri bulunan hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilir:

- » Hafif-orta seyirli pnömonisi olup solunum dakika sayısı  $\geq 24$  ve SpO<sub>2</sub>  $\leq$  %93 olanlar
- » Hafif-orta pnömonisi olup, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı  $< 800/\mu\text{l}$  veya serum CRP  $> 10 \times$  Normal değer üst sınırı veya ferritin  $> 500\text{ng/ml}$  veya D-Dimer  $> 1000 \text{ ng/ml}$ , vb) saptananlar.
- » Ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı olanlar, solunum dakika sayısı  $\geq 30$ , oda havasında SpO<sub>2</sub>  $\leq$  % 90, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın ( $> 50$ ) tutulumu olanlar)
- » Hipotansiyon ( $< 90/60 \text{ mmHg}$ , ortalama kan basıncı  $< 65 \text{ mmHg}$ ), taşikardi ( $> 100$ )

- » Sepsis, septik şok,
- » Myokardit, akut koroner sendrom, aritmi,
- » Akut böbrek hasarı,

COVID-19 ve influenza ko-enfeksiyonunun nadiren görüldüğü bildirilmektedir. Bu nedenle COVID-19 olgularında sadece influenza tanısının doğrulanması halinde tedaviye oseltamivir eklenmelidir. Bununla birlikte favipravirin influenzaya karşı da etkili olması nedeniyle favipiravir alan hastalara oseltamivir eklenmesi gerekmez. Oseltamivirin COVID-19 tedavisinde yeri yoktur.

COVID-19'da bakteriyel koenfeksiyon sıklığı oldukça düşük olup yapılmış çalışmalarda olguların sadece %3,5 kadarında koenfeksiyon olduğu ve COVID-19 hastalarında ampirik antimikrobik eklenmesinin klinik sonuçlara olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisiyle uyumlu olan hastalarda ampirik antibiyotik kullanımı önerilmez. Bu hastalarda CRP değerlerinin, makrofaj aktivasyon sendromu gelişme sürecinde daha fazla olmak üzere yükselebileceği bilinmeli, tek başına yüksek CRP seviyelerinin varlığı antibiyotik başlanması için bir gerekçe oluşturmamalıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde prokalsitonin seviyelerinde CRP artışına eşlik eden hafif düzeyde yükselmelerin olabileceği de akılda tutulmalıdır. Sadece bakteriyel enfeksiyon düşündürecek klinik bulguları, görüntüleme (lober pnömoni vb) veya mikrobiyolojik inceleme sonuçları (balgam Gram boyaması, kültür sonucu vb), özellikle enfeksiyonun ilk haftalarında olmak üzere prokalsitonin değeri de anlamlı yüksek olan veya sepsis bulguları bulunan hastalarda ampirik antimikrobik eklenmesi düşünülebilir. Ampirik antimikrobik başlanmasına karar verilen hastalarda 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 pnömoniyi de içerecek şekilde (beta-laktam antibiyotik+makrolid veya solunum kinolonu) planlanmalıdır. Antibiyotikler, herhangi bir şekilde bakteriyel enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda, gereksiz yan etkilere yol açarak klinik seyri de kötü etkileyebileceğinden kesinlikle başlanmamalıdır.

### **3.1. COVID-19 Hastalarında SARS-CoV-2'ye Yönelik Tedavi**

SARS-CoV-2'nin 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz



bulunmamaktadır.

Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi, SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin erken başlanması daha yararlı olduğunu düşündürdüğü için de antiviral ilaçların mümkün olduğunca erken başlanması önerilmiştir. 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.

COVID-19 salgınının başlangıcında, ülkemizde ve başta Avrupa ve ABD olmak üzere diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral olarak, insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, bu endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV'ye etkili olduğu belirlenmiş hidrosiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar yeniden konumlandırılarak önerilmiş ve kullanılmış olup, halen pek çok ülkede bu ajanların farklı kombinasyonlarının kullanımına devam edilmektedir. İlerleyen süreçte bu ajanların yaygın kullanımıyla klinik sonuçlarının daha yaygın bir şekilde ortaya çıkması ve COVID-19'daki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmaların yayımlanmasıyla tedavi önerileri gözden geçirilerek güncellenmiştir. Ancak COVID-19'a karşı etkili anti-viral bulunması konusunda halen çok fazla sayıda klinik çalışma devam ettiğinden, bu çalışmaların sonuçları yakından izlenip, virüsün geçirdiği mutasyonlar ve bu mutasyonların klinik bulgulara yansması da takip edilerek tedavi rehberinde gerektiğinde tekrar güncellemeler yapılabilecektir.

Salgının ilk dönemlerinde yapılmış çalışmalarda gebe olmanın ağır seyirli COVID-19 için fazladan risk yaratmadığı bildirilmiş olmakla birlikte, son dönemde yapılmış bazı çalışmalarda gebelerde enfeksiyonun daha ağır seyredebileceği görülmüştür. 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. Gebelerde etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Favipiravir gebelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır. COVID-19'lu gebelerde antiviral tedavi kararı, hastanın durumuna göre ilgili hekim tarafından hastayla birlikte alınmalıdır.

**Tablo 1. Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri**

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Favipiravir <sup>1</sup> 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün

<sup>1</sup> Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Olası/Kesin COVID-19 hastalarına yönelik tedavi önerileri Tablo 2 ve 3'de verilmiştir. Bu ilaçların farklı nedenler ile kullanılamadığı hastalarda, literatürde klinik sonuçlara olumlu etkileri olduğuna dair randomize kontrollü çalışması bulunan alternatif ajanlar ilgili literatür desteğiyle hasta özelinde değerlendirilebilir.

**Tablo 2. Ayaktan İzlenecek Komplike Olmayan\* veya Hafif-Orta Pnömonisi Olan\*\* Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri**

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Favipiravir <sup>1</sup> 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün

**NOT:** Nadir de olsa literatürde COVID-19 ve influenzanın ko-enfeksiyon şeklinde görülebildiği bildirilmektedir. Bu nedenle COVID-19 olgularında influenza tanısı doğrulanır ise tedaviye oseltamivir eklenmelidir. Bununla birlikte favipiravirin influenzaya karşı da etkili olması nedeniyle favipiravir alan hastalara oseltamivir eklenmesi gerekmez.

- \* a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (solunum sayısı < 24, SpO<sub>2</sub> > 93 oda havasında)
- b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar
- \*\* a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi >% 90 üzerinde olan,
- b. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/ $\mu$ l veya CRP 10 x Normal değer üst sınırı veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan,
- c. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni (<%50 tutulum) bulgusu olan hasta

<sup>1</sup> Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

**Tablo 3. 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>		
Favipiravir <sup>1</sup> 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
<b>Hafif-Orta Seyirli Pnömonili** (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi</b>		
Favipiravir <sup>1,2</sup> 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün
<b>Ağır Pnömonili*** Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi</b>		
Favipiravir <sup>1,2</sup> 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün
<b>Servis takibinde MAS geliştiği düşünülen hastanın tanınması ve tedavisi için ilgili bölüme bakınız.</b>		

**NOT:** Nadir de olsa literatürde COVID-19 ve influenzanın ko-enfeksiyon şeklinde görülebildiği bildirilmektedir. Bu nedenle COVID-19 olgularında influenza tanısı doğrulanır ise tedaviye oseltamivir eklenmelidir. Bununla birlikte favipiravirin influenzaya karşı da etkili olması nedeniyle favipiravir alan hastalara oseltamivir eklenmesi gerekmez.

- \* a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24, oda havasında SpO<sub>2</sub> > %93 olan)
  - b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar
  - \*\* a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi >% 90 üzerinde olan,
  - b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif/orta (<%50 tutulum) pnömoni bulgusu olan hasta
  - c. Hastanede yatırılarak izlenmesi gereken pnömonili hastalarda Favipiravir tedavisi 10 güne uzatılabilir.
  - \*\*\* a. Takipnesi olup (≥ 30/dakika), oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi ≤ %90 olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın (>%50 tutulum) pnömoni bulgusu saptanan hasta
  - b. Hastanede yatırılarak izlenmesi gereken pnömonili hastalarda Favipiravir tedavisi 10 güne uzatılabilir.
  - c. Oksijen ihtiyacı olanlarda 6mg/gün deksametazon (veya eşdeğeri glukokortikoidler örneğin 40 mg/gün prednisolon veya 32 mg/gün metilprednisolon) 10 gün kadar kullanılabilir
- On gün süreyle kullanılan kortikosteroidler adrenal supresif bir etki yapmadığından, tedavi sonunda doz azaltma şeması uygulanmadan kesilebilir.
- <sup>1</sup> Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.
- <sup>2</sup> >50 yaş ve komorbiditesi olan hastalarda favipiravir dozu 2X1800 mg yüklemeyi takiben 2X800 mg, toplamda 10 gün olacak şekilde uygulanabilir.

## KAYNAKLAR

Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, Van't Hooft J, Abd-Elsalam S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun.* 2021 Apr 15;12(1):2349. doi: 10.1038/s41467-021-22446-z. PMID: 33859192

Appili Therapeutics. First patient dosed in Appili therapeutics' Phase 3 clinical trial of Avigan® Tablets (Favipiravir) for the treatment of COVID-19 in the United States. December 2, 2020. <https://www.appilitherapeutics.com/newsfeed/First-Patient-Dosed-in-Appili-Therapeutics%E2%80%99-Phase-3-Clinical-Trial-of-Avigan%C2%AE-Tablets-%28Favipiravir%29-for-the-Treatment-of-COVID-19-in-the-United-States>

Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy* 2020. doi: 10.1002/phar.2398

Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Ge L, et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2021 Apr 26;373:n949. doi: 10.1136/bmj.n949. PMID: 33903131.

Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>.

Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2019014

Chen C, Huang J, Cheng Z, Zhang Y, Cheng Z et al. (2020). Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [online]. medRxiv preprint doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>

Chen L, Zhang ZY, Fu JG, Feng ZP, Zhang SZ, Han QY, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20136093>

Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S et al. Efficacy of hydrochloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized trial; 2020: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>).

Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D Pui K, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research* 2020; 178: 104786. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786

Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 2013–2014 doi:10.1093/jac/dkaa171

Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Dr.Reddy's and GRA announce Avigan Pivotal Studies Update Study for hospitalized moderate to severe cases in Kuwait terminated, while study for out-patient mild to moderate cases continues in North America. January 27, 2021; [https://www.drreddys.com/media/g28938/2021-01-avigan-trial-update\\_v1.pdf](https://www.drreddys.com/media/g28938/2021-01-avigan-trial-update_v1.pdf).

Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019 nCoV Infection. *Clin. Pharmacol. Ther* 2020; 108: 242-7

Fan, J, Xinyuan X, Liu J, Yang Y, Zheng N, Liu Q, et al., (2020) Connecting hydroxychloroquine in vitro antiviral activity to in vivo concentration for prediction of antiviral effect: a critical step in treating COVID-19 patients. *Clinical Infectious Diseases* , ciaa623, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa623>

Favipiravir Observational Study Group. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf)

Fiolet, A., Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology & Infection* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>.

FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd. Anti-influenza drug Avigan® tablet meets primary endpoint in phase III clinical trial in Japan for COVID-19 patients. September 23, 2020 <[https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/5451?\\_ga=2.10224\\_8257.19488\\_31102.1612073055-48278\\_478.16120\\_73055](https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/5451?_ga=2.10224_8257.19488_31102.1612073055-48278_478.16120_73055)>.

Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 2017; 93 (7): 449-62

Glenmark Pharmaceuticals Ltd., 2020; Glenmark Announces Top-Line Results From Phase 3 Clinical Trial of Favipiravir in Patients with Mild to Moderate COVID-19. <https://www.glenmarkpharma.com/sites/default/files/Glenmark-Announces-Top-Line-Results-From-Phase-3%20-Clinical.pdf>

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

Hoffmann H, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature* 2020; <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2575-3>

Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of Molecular Cell Biology* (2020), 00(00), 1-4.

Ivashchenko AA, Dimitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 202, ciaa1176, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>

Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery* 2020. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.15

Lou Y, Liu L, Qui Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial; medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20085761>

Lu CC, MY, Chen, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *Journal of the Chinese Medical Association* 2020. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318

Madelain, V., Nguyen TH, Olivo A, Lamballerie X, Guedj J, Taburet Am, et al. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(8):907-23. doi: 10.1007/s40262-015-0364-1

Madelain V, Oestereich L, Graw F, Huyen T, Nguyen T, Lamballerie, et al. Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. *Antiviral Res* 2015;123:70-7

Maisonnasse, P., Guedi J, Contreas V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* 2020; <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2575-3>

org/10.1038/ s41586-020-2558-4

Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias a, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized- Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2020; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa100929>

Mitjà O, Corbacho M, G-Beiras C, Tebe C, Tobias A, Ballana E, et al. Hydroxychloroquine alone or in combination with Cobicistat-boosted Darunavir for treatment of mild Covid-19: a cluster-randomized clinical trial. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3615997](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3615997)

Mitjà O, Ubals M, Corbacho-Monné M, Alemany A, Suñer C, Tebe C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Prevention 1 of Covid-19 Transmission and Disease. *medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20157651>*

Nguyen, L.S., Dolladille C, Drici MD, Fenioux C, Alexandre J, Mira JP, et al., 2020 Cardiovascular Toxicities Associated With Hydroxychloroquine and Azithromycin An Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation*. 2020;142:303–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238

Önal U., Akalin H. Coronavirus disease 2019 and antibiotic stewardship—antibiotic usage in adult patients: is it necessary? when should it be concerned? *Balkan Med J* 2021;38

PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021 Mar 20;397(10279):1063-1074. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00461-X. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676597; PMCID: PMC7972318.

PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv preprint* 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.10.21254672>

Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr 9;S2213-2600(21)00160-0. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0. Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Apr 14;: PMID: 33844996; PMCID: PMC8040526.

Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world Experience with Favipiravir for Treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a Multi-center Observational Study. *medRxiv preprint* 2020 ;doi:doi.org/10.1101/2020.06.24.20133249

RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2030-2040.

RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 Feb 13;397(10274):605-612. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33545096; PMCID: PMC7884931.

Schrezenmeie E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology . *Nature Reviews Rheumatology* 2020; 16 (3): 155- 166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x

Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 1;324(21):2165-2176. doi:10.1001/jama.2020.22240. PMID: 33165621; PMCID: PMC7653542.



Shirato K., Kawase M, Matsuyama S. Wild-type human coronaviruses prefer cell-surface TMPRSS2 to endosomal cathepsins for cell entry. *Virology* 2018; 517: 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.11.012>.

Shannon, A., Selisko, B., Le, N.T.T, Huchting, J., Touret, F., Piorkowski, G., et al., (2020) Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.098731>

Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan;27(1):61-66. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.041. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33010444; PMCID: PMC7527308.

Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-4207>.

Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Hassan Saadat S, et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacol.* 2021 Mar 11;95:107522. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107522. Epub ahead of print. PMID: 33735712; PMCID: PMC7951885.

Stevenson, A., Kirresh A, Conway S, White L, Ahmad M, Little C., 2020 Hydroxychloroquine use in COVID-19: is the risk of cardiovascular toxicity justified? *Open Heart* ;7(2):e001362. doi: 10.1136/openhrt-2020-001362.

Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial *BMJ* 2020;369:m1849 | doi: 10.1136/bmj.m1849

Ueda M, Tanimoto T, Murayama A, Ozaki A, Kami M. Japan's Drug Regulation During the COVID-19 Pandemic: Lessons From a Case Study of Favipiravir. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Apr 21. doi: 10.1002/cpt.2251. Epub ahead of print. PMID: 33882157.

Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020; 30: 269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0

WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 –Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England J Medicine* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2023184

Yao X, Ye F, Zhang Z, Cui C, Huang B et al. 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* 2020; ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa2371)



[saglik.gov.tr](https://saglik.gov.tr)

[f](#) [v](#) [t](#) [i](#) /SaglikBakanligi