

COVID-19 Tanısı İle Yoğun Bakımda İzlenen Bir Olgunun Medikal Süreçleri *Medical Processes of the Patient with COVID-19 in Intensive Care Unit*

İsmail ÖZTÜRK¹, Ahmet Göksel VAROL², Biricik Melis ÇAKMAK², Selda POLATDEMİR²,
Ünase BÜYÜKKOÇAK³

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Liv Hospital Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

²Liv Hospital, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

³Yüksek İhtisas Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Liv Hospital, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

ÖZ

Aralık 2019'da ilk olarak Çin'de ortaya çıkan ve ciddi akut solunum yetmezliğine neden olan Koronavirüs hastalığı (COVID-19) hızla tüm dünyaya yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından Mart ayında pandemi olarak bildirilmiştir.

COVID-19 tanısı ile Genel Yoğun Bakım Ünitesi (GYBÜ)'nde izlediğimiz 74 yaşındaki erkek hastanın hikayesinde şüpheli temas öyküsü vardı. Ek hastalığı olmayan hasta başlangıçta medikal tedavi ile servise izlendi. Solunum yetmezliği semptomlarının artması üzerine, yatışının 2. gününde GYBÜ'ne alınarak endotrakeal entübasyon yapıldı ve mekanik ventilasyon uygulandı. On altıncı günde ekstübe edilen hastada 3 gün sonra pnömotoraks gelişmesi üzerine tekrar entübe edildi. Hastaya yoğun bakım süreci içinde antiviral ve antimikrobiyal tedavilerin yanında, immün (konvalesan) plazma ve mezenkimal kök hücre tedavisi de uygulandı. Tedaviye cevap vermeyen hasta 26.günde eksitus oldu.

Henüz bu viral pandemi için onaylanmış bir tedavi ve aşı yoktur. Hastamızın tedavisinde de uyguladığımız bazı ilaçların klinik çalışmalarda etkili olduğu görülmekle birlikte, bu ilaçların dozlama, tedavi akışı ve yan etkilerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, SARS-COV2, antiviral tedavi, pnömotoraks

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) which was first identified in China in December 2019 and leading to severe acute respiratory failure, spread the World rapidly. It was announced as pandemic by the World Health Organisation in March 2020.

The male, 74 years old patient treated in General Intensive Care Unit (GICU) had suspicious contact history. Initially, the patient with no comorbidity was at the ward. On the second day of admission, the patient was accepted to the GICU and applied endotracheal intubation and mechanical ventilation, because of the increase in symptoms of respiratory failure. The patient was extubated on sixteenth day and reintubated after 3 days due to pneumothorax. Immune (convalescence) plasma and mesenchymal stem cell were applied beside antiviral, antimicrobial therapies. The patient with no response to treatment was died on 26th day.

Yet, there is no licensed treatment and vaccine for this viral pandemic. Although it is observed that some drugs we used in this patient, are effective, in several clinical studies, more studies are necessary for determination of dosage, treatment regimen and adverse effects.

Keywords: COVID-19, SARS-COV2, antiviral therapy, pneumothorax

Cite this article as: Öztürk İ, Varol AG, Çakmak BM, Polatdemir S, Büyükköçak Ü. COVID-19 Tanısı İle Yoğun Bakımda İzlenen Bir Olgunun Medikal Süreçleri. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:93-98.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirdi (1). Sonrasında 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlandı.

Koronaviruslar (CoV), basit soğuk algınlığından Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum

Sendromu (SARS-CoV) gibi daha ciddi hastalıklara kadar çeşitli hastalıklara neden olan büyük bir virüs ailesidir (2). İnsan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde respiratuvar, enterik, hepatik, nefrotik ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolara neden olabilmektedir.

Koronaviruslar tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA

Correspondence Address/Yazışma Adresi: Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK, Yüksek İhtisas Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

E-mail: unaseb@yahoo.com; **Ü.B.:** <https://orcid.org/0000-0001-8472-6041>, **İ.Ö.:** <https://orcid.org/0000-0003-4790-5862>, **A.G.V.:** <https://orcid.org/0000-0003-3799-1437>,

M.Ç.: <https://orcid.org/0000-0002-6707-8393>, **S.P.:** <https://orcid.org/0000-0003-3572-3658>

Received/Geliş Tarihi: 25.06.2020, **Accepted/Kabul Tarihi:** 17.09.2020

©Copyright 2020 by Journal of Health Science Yüksek İhtisas University

©Telif Hakkı 2020 Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi

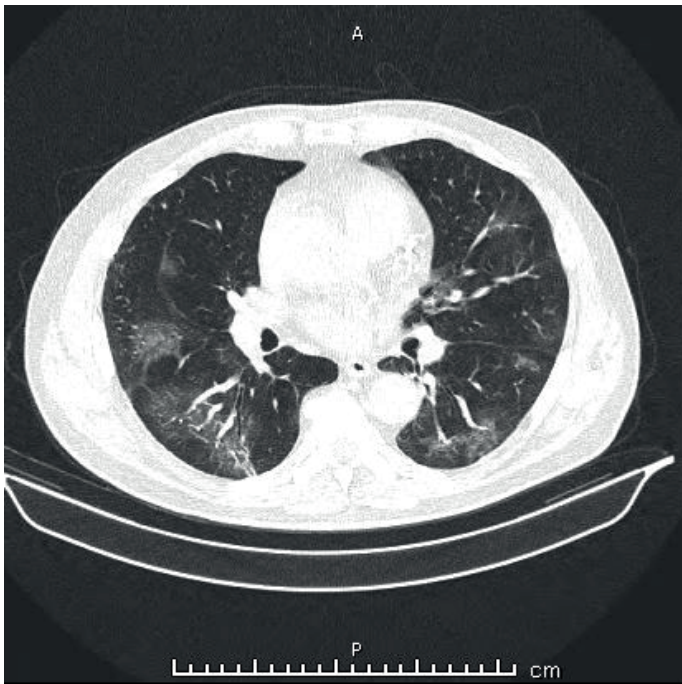
polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Yüzeylerinde çubuksu uzantıları vardır. Bu uzantıların Latince'deki "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere "Coronavirus" (taçlı virüs) ismi verilmiştir. İnsanda, yarasa, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılarda (evcil ve yabani hayvanlarda) bulunabilmektedirler (3).

COVID-19 kişiden kişiye bulaşması nedeniyle, hızla dünyaya yayılmıştır (4). Bu nedenle salgını kontrol etmek için acil, yüksek seviyeli ve koordineli çaba gerektiren, uluslararası bir halk sağlığı durumu haline gelmiştir (5).

Bu yazıda; medikal süreçleri çok değişken olan, önerilen çeşitli medikal tedavileri uyguladığımız, + COVID-19 tanısı ile Genel Yoğun Bakım Ünitesi (GYBÜ)'nde izlediğimiz bir olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Yetmiş dört yaşında erkek hasta ateş, nefes darlığı ve halsizlik şikayetleriyle hastanemiz Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvurdu. Hikayesinde şüpheli temas anlamında oğlunun 10 gün önce yurt dışından geldiği saptandı. Yaklaşık 1 haftadır düşmeyen ateşinin olduğu öğrenildi. Soygeçmiş ve özgeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesi; ateş: 37.0°C (parasetamol tablet peroral sonrası), oda havasında oksijen saturasyonu (SpO₂): 86, orofarenks hiperemik, dinlemekle akciğer sol orta ve alt bölgelerde ral (+++) sağ orta bölgede ral (+) alınıyordu. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde (Şekil 1) yaygın buzlu cam alanları izlenmesi üzerine COVID-19 ön tanısı ile servise yatırıldı. Hemogram, biyokimya, d-dimer, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, düzeyleri bakıldı.



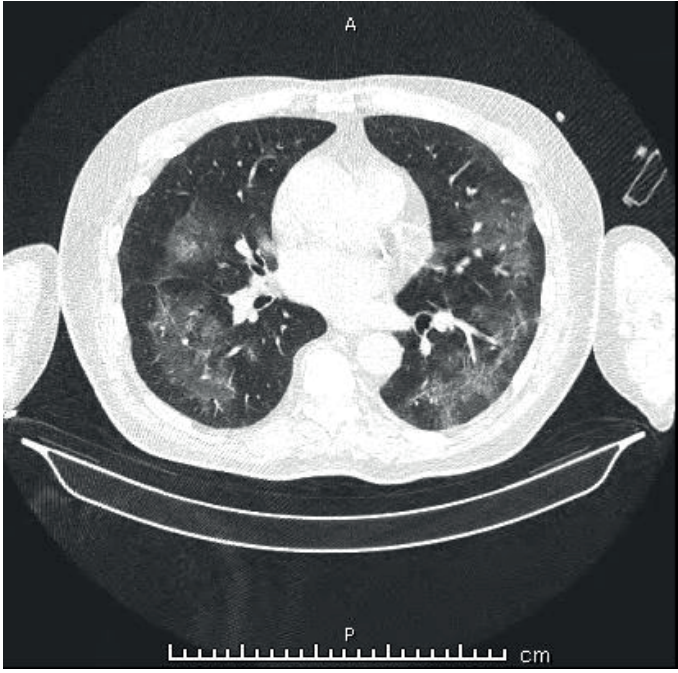
Şekil 1. Toraks BT'de yaygın buzlu cam alanları

COVID-19 gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) sonucu negatif çıktı. Hastaya nazal O₂ (2/Lt), hidroksiklorokin sülfat 2x400 tablet (tb), oseltamivir 2x75 tb, azitromisin 1x500 tb peroral (po) ve meropenem 3x1 gr intravenöz (iv) başlandı. Lüzum halinde parasetamol po verildi. Servise yatışının ikinci gününde 10/Lt/dk nazal O₂'e rağmen SpO₂ değerinin %78'in üzerine çıkmaması, beraberinde bilinç değişiklikleri olması üzerine Akut Solunum Yetmezliği tanısı ile GYBÜ'ne transfer edildi. Fizik muayene bulguları; genel durumu kötü, ateş: 37,2°C, nabız: 100/dk, kan basıncı (KB): 130/70, takipneik (>36/dk), desatüre (SpO₂: 78) ve siyanoze idi. Dinlemekle bilateral ral ve ronküsleri vardı. Nörolojik muayene; bilinç konfü, Glasgow koma skalası (GKS): 8, pupiller izokorik, ışık refleksi ++ şeklinde idi. Propofol 150 mg ve rokuronyum bromür 40 mg iv uygulanarak endotrekeal entübasyon yapıldı. Ventilator ayarları; "PCV-VG" (basınç kontrole ventilasyon, volüm garanti) modunda, inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO₂): %100, "PEEP" (ekspiryum sonu pozitif basınç): 7, tidal volüm (TV): 450, solunum sayısı (SS): 20/dk şeklinde ayarlandı. Takibinde arteriyel oksijen basıncı (PaO₂)/FiO₂ (P/F): 126-138 arasında seyretti. Rokuronyum bromür ve midazolam aralıklı iv uygulandı. İnvaziv KB ve idrar takibi yapıldı. Sol subklavian vene santral kateter takıldı. Nazogastrik sonda ile enteral beslenmeye başlandı. Medikal tedavisi; piperasilin-tazobaktam 3x4,5 gr iv, azitromisin 1x500 mg, hidroksiklorokin sülfat 2x200 mg, oseltamivir 2x75 mg po şeklinde tekrar düzenlendi. Hastanın günlük muayene ve tetkik sonuçlarına göre ventilator ayarları ve tedavisi planlandı.

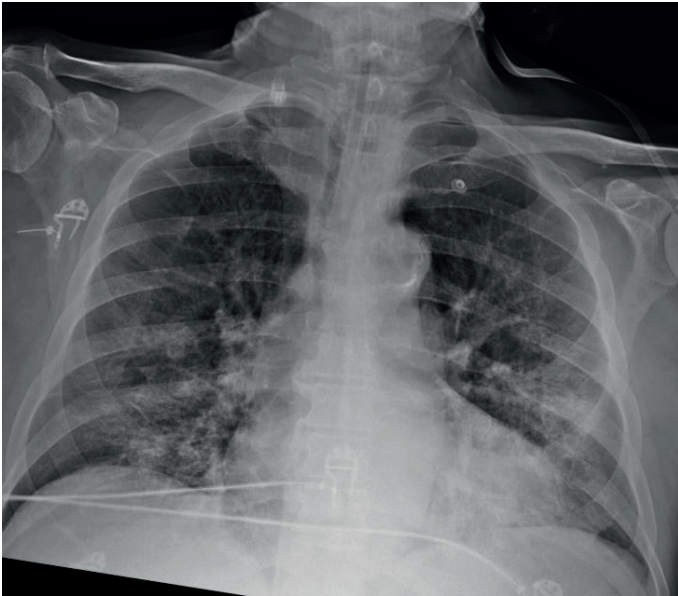
Günlük takip edilen CRP değerleri başlangıç değerlerine göre sürekli yükselme eğilimi gösterdi ve GYBÜ'ne yatışının 3.gününde 461,2 mg/L oldu. Beraberinde prekalsitonin değerleri de artarak 0,591 ng/mL değerine ulaştı. Hemoglobin (Hb) değeri 12.5 gr/dL iken sonraki günlerde 7.5 e kadar düşüş gösterdi. Aralıklı eritrosit süspansiyonu (ES) verildi. Sodyum (Na) değeri artarak 4. günde 150 mEq/L değerine ulaştı ve hipotonik sıvı tedavisi başlandı. Alanin aminotransferaz/aspartat aminotransferaz (AST/ALT) değerleri 3.günde 42/61 iken 10. günde 89/137 (U/L) oldu ve sonraki günlerde normal değerlerine indi. Yoğun bakım tedavisinin 2.ve 8. gününde alınan sürüntü ve derin trakeal aspirat materyali örneklerinde de PCR testleri negatif geldi.

Dördüncü günde çekilen kontrol toraks BT'sinde (Şekil 2) buzlu cam görüntüsü ve posteroanterior akciğer grafisinde (PA-AC) (Şekil 3) yaygın infiltrasyonlar devam ediyordu. P/F: 95'ti. Ayrıca tedaviye favipiravir 200 mg tb 2x1 po eklendi ve 5 gün uygulandı. Yedinci günde tedaviye moksifloksasin 1x400 mg iv eklendi. Sekizinci günde medikal tedavi; meropenem 3x500mg, linezolid 2x600 mg ve kaspofungin asetat 1x70 mg ve tosilizumab 400 mg (2 gün) iv şeklinde düzenlendi.

Onuncu günde hastaya 1 ünite immün (konvalesan) plazma uygulandı. Albumin değerinin 2.4 gr/dL olması üzerine ayrıca



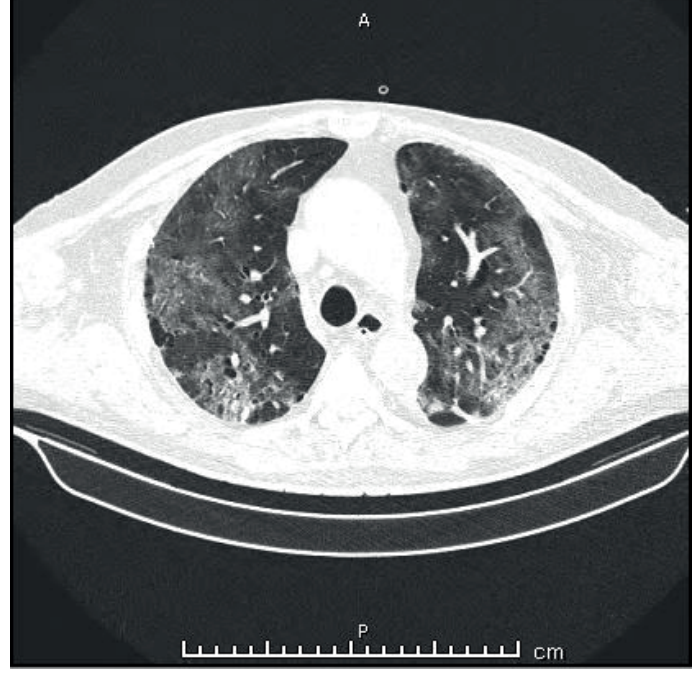
Şekil 2. Tedavi sırasında çekilen kontrol toraks BT'de devam eden buzlu cam görüntüsü



Şekil 3. Tedavi sırasında çekilen kontrol PA akciğer grafisinde görülen yaygın infiltrasyonlar

4 adet taze donmuş plazma (TDP) verildi. Yoğun bakım tedavisinin 11. gününde trekeal aspirattan alınan kültürde *A. baumannii complex* üredi ve tedaviye tigesiklin 2x50 mg iv eklendi. Onbeşinci günde yapılan sürüntü ve derin trakeal aspirat materyali sonucunda PCR testi pozitif olarak geldi.

Onaltıncı günde kliniği düzelen, toraks BT görüntüleri (Şekil 4) ve laboratuvar değerleri gerileyen hastanın ventilatör modu önce "SIMV-PC" (senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon, basınç kontrole) olarak ayarlandı ve sonrasında aralıklı olarak "CPAP" (sürekli pozitif hava yolu basıncı) uygulandı. P/F oranları 146'ya kadar yükseldi. Hasta ekstübe edildi ve solunum egzersizi başlatıldı. Nazal ve maske O₂ (8/Lt) ile saturasyon değerleri



Şekil 4. Onaltıncı günde çekilen kontrol toraks BT görüntüleri

92-98 arasında seyretti. Mobilize edildi. Hb değerlerinin düşük olması nedeni ile ES ve TDP replasmanı yapıldı.

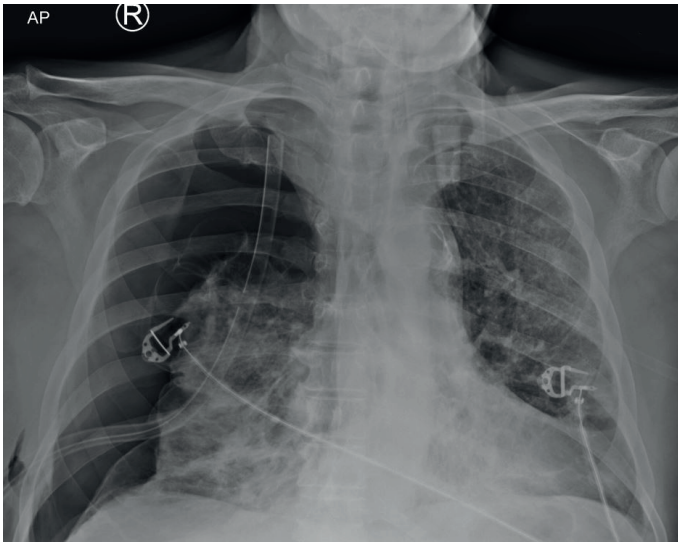
GYBÜ'deki tedavisinin 17. gününde d-dimer değerleri tedricen yükselerek 5469 ngr/mL oldu. Prokalsitonin değeri 2.01 ngr/mL ölçüldü. Balgam kültüründe *K. pneumoniae* üredi.

Hasta yattığı ilk günden itibaren antikoagülan tedavi aldı. Antibiyotik tedavisi Enfeksiyon hastalıkları ve Göğüs hastalıkları uzmanlarıyla birlikte planlandı. Enteral ve parenteral olarak beslendi. İntravenöz vitamin desteklerine devam edildi.

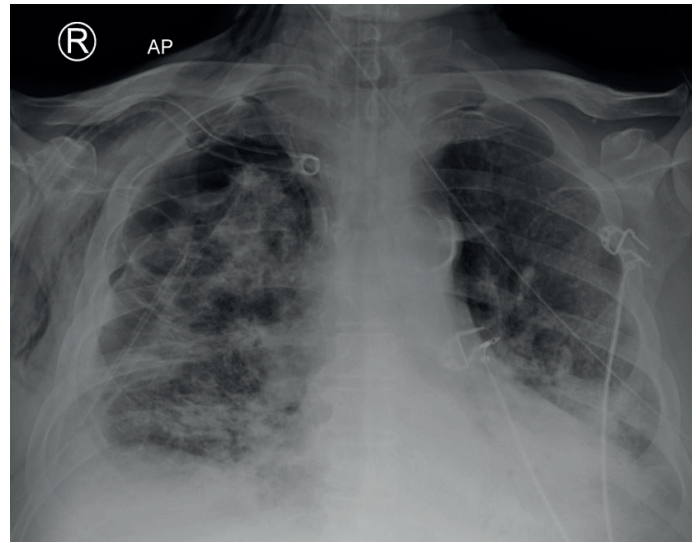
Ondokuzuncu günde hastanın solunum sıkıntısı olması, SpO₂ değerlerinin düşmesi üzerine çekilen PA-AC grafisinde sağ pnömotoraks tespit edildi. Hasta iv anestezi altında entübe edilerek ventilatöre bağlandı ve sağ göğüs tüpü takıldı (Şekil 5). Ventilatör ayarları, PCV-VG mod, FiO₂: 100, TV: 500, SS: 14 olarak düzenlendi. P/F oranı 69'a indi. Hastaya tedavisinin 20. gününde hipotansif seyrettiği için noradrenalin 0,05 mcg/kg/dk iv infüzyonu başlandı. Yirmiikinci günde ikinci kez 1 ünite immün (konvalesan) plazma verildi. Noradrenalin infüzyonuna devam edildi.

Yirmibeşinci günde düşük Hb ve SpO₂ değerleri nedeni ile kan ürünleri replasmanı tekrarlandı. PA-AC grafisinde pnömotoraksın düzelmemesi ve akciğerin yeterli ekspanse olmaması üzerine hastaya sağdan ikinci göğüs tüpü takıldı (Şekil 6). Noradrenalin 0,2 mcg/kg/dk infüzyonuna dopamin ve dobutamin infüzyonu da eklendi.

Yirmialtıncı günde genel durumu daha kötüleşen ve yüksek doz dörütlü inotrop (adrenalin, noradrenalin, dopamin ve dobutamin)



Şekil 5. Sağ pnömotoraks gelişen ve sağ göğüs tüpü takılan hastanın PA akciğer grafisi



Şekil 6. İkinci göğüs tüpü takıldıktan sonra çekilen kontrol PA akciğer grafisi

alan hastaya mezenkimal kök hücre tedavisi uygulandı. Ancak tedavilere rağmen aynı gün kardiyak arrest olan hasta yapılan kardiyo pulmoner resüsitasyona (KPR) yanıt vermedi.

Tartışma

COVID-19 çok hızlı bir şekilde “Acute respiratory distress syndrome” (ARDS)’una yol açan ciddi bir viral pnömoni nedenidir. Wan ve arkadaşlarının (6) 135 hastadan oluşan bir olgu serisinde, hastaların %88,9’unda ateş ve %76,5’inde öksürük olduğu belirtilmiştir. Yorgunluk ve miyalji (%32.5), baş ağrısı (%17.7) ve dispne (%13.3) daha az bildirilmiştir. Bu semptomlar bizim hastamızda da vardı. COVID-19 testleri beklenirken, toraks BT taraması enfekte hastalarda bulguların eğilimini karşıladığı için değerlidir. Bu olgu serisinde tüm hastalarda toraks BT taraması yapılmış ve bilateral tutulum ile çoklu düzensiz veya buzlu cam görünümü birincil bulgu olarak saptanmıştır. Huang ve arkadaşları (7), BT taramalarının %98’inde bilateral tutulum ve multilobüler konsolidasyonların olduğu benzer bulgular bildirmişlerdir. BT taramalarında bu bulgular viral pnömoni için alışılmadık bir durum değildir.

Çörtük ve arkadaşları (8) 2009 yılındaki Influenza A (H1N1) pandemisinde, 92 hastayı retrospektif olarak gözden geçirmişler ve H1N1’li hastaların %69.6’sında bilateral düzensiz pnömonik infiltratlar ve %41.3’ünde bilateral buzlu cam opasitesi saptamışlardır (8).

İnsan bağışıklık sistemini geliştirdiği ve pnömoni dahil olmak üzere solunum yolu enfeksiyonlarının süresini kısaltmaya, sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olduğu bilinen C ve B vitamini tedavisi (9,10) olgumuzda da kullanıldı.

Vitamin ve mineral takviyelerine ek olarak, hidroksiklorokin ve azitromisin COVID-19’un tedavisi için büyük ilgi görmüştür. İyi bilinen bir anti-sıtma ve otoimmün ilaç olan hidroksiklorokin,

nispeten ucuzdur ve COVID-19 tedavisinde kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Çalışmalarda, hidroksiklorokin koronavirus reseptörlerinin glikozilasyonuna müdahale edebileceği ve endozomal pH’yı artırabileceği, böylece viral füzyonu inhibe edebileceği ve viral yükü azaltabileceği öne sürülmüştür (11,12). Gautret ve arkadaşları (13) viral eliminasyonda ve azalan viral yükte hidroksiklorokin ve azitromisin kullanılarak sinerjistik etki bildirmişlerdir. Bu kanıtlara rağmen, viral enfeksiyonlar için hidroksiklorokin kullanımı sorgulanmıştır. Roques ve arkadaşları (14), akut faz sırasında küratif klorokin tedavisinin sitokin düzeylerini azalttığı ve böylece periferik viral yük üzerinde herhangi bir baskılayıcı etki olmaksızın adaptif immün yanıtın gecikmesine neden olabileceğini bildirmişlerdir.

Anti-interlökin-6 reseptör monoklonal antikorları olan tosilizumab, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu monoklonal antikor ile interlökin-6 fonksiyonu bloke edilir. Böylelikle T yardımcı hücrelerinin ve B hücrelerinin farklılaşması inhibe edilmiş olur (15). COVID-19’lu hastalarda gözlenen sitokin fırtınasının kontrol edilmesi ve yönetilmesi zor olmuştur. Bu da artan mortaliteye yol açar, tosilizumab bu nedenle bağışıklık tepkisini ve sitokinlerin yol açtığı hasarı azaltmaya yardımcı olur (7,16). Sitokin yükünü azaltmak amaçlı hastamıza iki gün tosilizumab verdik.

COVID-19 için şimdiye kadar devam eden klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bunlardan remdesivir (GS-5734, Gilead Sciences Inc.) ve favipiravir (T-705) ilgi odağı haline gelmiştir. Remdesivir, viral replikasyonda erken sonlandırmaya neden olan ve viral RNA’ya dahil olan bir adenosin analogudur (10,14). Ebola, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında viral replikasyonun inhibe edilmesinde etkili bulunmuştur (11,17,18). Remdesivirin halen birkaç deney çalışması devam etmektedir ve tüm yan etkileri henüz tanımlanmamıştır. RNA’ya bağlı bir RNA polimeraz inhibitörü

olan favipiravir 15 Şubat 2020'de Çin'de COVID-19'un tedavisi için onay almıştır (19). Çalışmalar, favipiravirin RNA polimeraz aktivitesini inhibe ettiğini ve böylece COVID-19 gibi RNA virüslerinin replikasyonunu minimal yan etkilerle önlediğini göstermiştir. Bizim hastamızda favipiravir 5 gün süreyle kullanılmıştır. COVID-19 hastalarda remdesivir, favipiravir ve diğer ilaçların rolünü tam olarak anlamak için daha fazla klinik çalışma gereklidir.

COVID-19 sonrası iyileşen donörlerden alınan immün plazma profilaktik olarak veya semptom başladıktan kısa bir süre sonra (14 gün içinde) kullanıldığında tedavi için umut verici olabileceği belirtilmiştir (20-23). Hastamızda da iki kez immün plazma tedavisi uygulanmıştır.

Çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olan COVID-19 vakalarının en ciddi komplikasyonları, trombosit azalması ve protrombin zamanındaki artışlardır. Bununla birlikte fibrin yıkım ürünleri ve esas olarak d-dimer gibi pıhtılaşma fonksiyon bozukluğu ön plandadır. Heparin tedavisinin yüksek d-dimerli COVID-19 hastalarının mortalitesini azalttığı bildirilmiştir (24,25).

SARS-COV-2'nin pıhtılaşma kaskatını aktive eden ve tromboza yol açan sitokin fırtınasına neden olduğu gösterilmiştir (23,26). Şiddetli sepsiste bulgulara benzer şekilde, intravasküler trombusun genel birikimi birkaç organın kan akışını tehlikeye atarak organ yetmezliğine yol açar (27). Olgumuzda ilk günden itibaren enoksaparin sodyum 0.4mL (4000 IU) subkutan uygulandı.

Hastamızda gözlediğimiz yüksek CRP, ALT ve AST gibi bazı laboratuvar anormalliklerini çoklu organ yetmezliğine bağladık, ancak viral enfeksiyonlarda görülen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar da bu değişiklikleri yapabilmektedir (28).

Ekstübasyon sonrası gelişen pnömotoraks, COVID-19 pnömoni hastalarda, mekanik ventilasyon uygulanmasa da diffüz alveoler hasar ve alveol rüptürüne bağlı, geç dönemde görülen, prognozu kötüleştirilen ve yaygın olmadığı belirtilen bir komplikasyondur (29,30).

Sonuç

COVID-19; ciddi pnömoni, ARDS ve bunun yanında dünya çapında ölümlere yol açan ciddi bir enfeksiyondur. Pandemiye neden olan bu viral enfeksiyon için henüz onaylanmış bir tedavi ve aşı yoktur. Bazı ilaçların klinik çalışmalarda etkili olduğu görülmekle birlikte, bu ilaçların dozlama, tedavi akışı ve yan etkilerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Önerilen çeşitli semptomatik tedavileri uygulamamıza rağmen gelişen sekonder enfeksiyonlar ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle hastamızı kaybettik. Dünyada vaka sayısı ve ölümler artmaya devam ettikçe, bu hastaları hızlı bir şekilde teşhis ve tedavi etmek için daha hızlı test yöntemleri geliştirme ve aşı

bulma yarışı, küresel sağlık sisteminin odak noktası olmaya devam edecektir.

Kaynaklar

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-1207.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu Het al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-574.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel bilgiler, Epidemiyoloji ve tanı, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması 1 Haziran 2020
4. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C et al. .Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970-971.
5. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91:157-160.
6. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020;92(7):797-806. doi:10.1002/jmv.25783.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
8. Çörtük M, Acat M, Yazici O, Yaşar Z, Kiraz K, Ataman SY et al. Retrospective review of epidemic viral pneumonia cases in Turkey: A multicenter study. *Exp Ther Med* 2017;13:1431-7.
9. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* 2017;9(11):1211. doi: 10.3390/nu9111211.
10. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* 2006;50(2):85-94. doi:10.1159/000090495.
11. 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(3):269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
12. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
13. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
14. Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F et al. Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses* 2018;10(5):268. doi: 10.3390/v10050268.
15. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(9):1972-1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909.
16. Mehta P, Mc Auley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
17. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381-5. doi: 10.1038/nature17180.
18. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9(396):eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
19. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Disc Therap* 2020;14:58-60.
20. Brown BL, McCulloughb J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci* 2020;59(3):102790. doi: 10.1016/j.transci.2020.102790.
21. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL et al. Deployment of Convalescent Plasma for the Prevention and Treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130(6):2757-2765. doi: 10.1172/JCI138745.
22. Basu-Ray I, Soos MP. Cardiac manifestations of coronavirus (COVID-19). *Stat Pearls*. 2020
23. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı, Covid-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi, Nisan 2020, Ankara

24. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe Coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Tromb Haemost* 2020;1-6.
25. Negri EM, Piloto BM, Morinaga LK, Jardim CVP, Lamy SAE-D, Ferreira MA et al. Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients - a case series. *São Paulo*; 2020. doi: 10.1101/2020.04.15.20067017.
26. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31(5):1003-1008. doi: 10.1111/jce.14479.
27. Burzynski LC, Humphry M, Pyrrillou K, Wiggins K, Chan CNE, Figg N et al. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1 α by thrombin. *Immunity* 2019;50(4): 1033-1042.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.003.
28. Song JY, Cheong HJ, Heo JY, Noh JY, Yong HS, Kim YK et al. Clinical, laboratory and radiologic characteristics of 2009 pandemic influenza A/H1N1 pneumonia: primary influenza pneumonia versus concomitant/secondary bacterial pneumonia. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011;5:e535-e543.doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00269.x.
29. Ferreira JG, Rapparini C, Gomes BM, Pinto LAC, freire MSSE. Pneumothorax as a late complication of COVID-19. 2020;62:e61. *Rev Inst Med Trop São Paulo* doi: 10.1590/s1678-9946202062061.
30. Quincho-Lopez A, Quincho-Lopez DL, Hurtado-Medina FD. Case Report: Pneumothorax and pneumomediastinum as uncommon complications of COVID-19 Pneumonia-Literature Review. *Am J Trop Med Hyg* 2020;103(3):1170-1176. doi: 10.4269/ajtmh.20-0815.