



COVID-19 (SARS Cov-2) Tedavisi

COVID-19 (SARS Cov-2) Treatment

  Alper Şener

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Çanakkale

ORCID ID: Alper Şener 0000-0003-2774-8601

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Doç. Dr. Alper Şener, e-posta / e-mail: dr.alpersener@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16-04-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 21-04-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Şener A. COVID-19 (SARS Cov-2) Tedavisi. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;1(Özel Sayı):97-104

Öz

Korona virüs aralık 2019'un sonu itibari ile tüm dünyada yaygınlaşmış ve Mart 2020'den sonra ülkemizde de yaygın görülmeye başlamıştır. Tedavide uygulanan antiviral ilaçlardan sitokin reseptör antagonistlerine kadar çok geniş bir yelpazededir. Burada ayaktan hasta bakımındaki tedavi önerileri ile birlikte yoğun bakımdaki kritik hasta bakımı önerileri de yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler Covid 19, tedavi, ayaktan, yatan, kritik hasta bakımı

Abstract

Corona virus has become widespread all over the world as of the end of December 2019 and it has started to be seen in our country after March 2020. It is in a wide range from antiviral drugs used in treatment to cytokine receptor antagonists. Here, along with treatment recommendations in outpatient care, critical patient care recommendations in intensive care are also included.

Keywords Covid 19, treatment, outpatient, inpatient and critical patient care

GİRİŞ

Dünya'da salgının başladığı 2019 aralık ayından sonra, mart 2020 ile olguların Türkiye'de görülmesi ile birlikte hastalığın klinik tablosu ile deneyimlerimiz arttı. Tedavi için kullanılan ilaç ve yöntemler hala hazırda standart değildir. Bu nedenle hem ülkemizde, hem de dünyada uygulanan tedavi yaklaşımları bu bölümde ele alınmıştır.

Tedavi yaklaşımlarına değinmeden önce; klinik deneyimlerimize göre hastalık üç farklı klinik tabloda seyrediyor.

Özetlemek gerekir ise;

I-Hafif seyirli: Akciğer tutulumunun olmadığı, sadece ateş, boğaz ağrısı, öksürük, myalji gibi belli belirsiz semptomların eşlik ettiği tablodur.

II-Hafif/orta Viral Pnömoni: Akciğer tutulumunun eşlik ettiği ve BT ile gösterilebildiği tablodur. Bu hastalarda akciğer tutulumu alan olarak yaklaşık <%50'nin altında, takiplerinde O₂ saturasyonlarının >%90 (oda havasında) olduğu hastalardır.

III-Ağır Viral Pnömoni: Bu tablo iki farklı alt klinik tabloda görülmektedir.

a- Akciğer tutulumunun alan olarak BT'de >%50'den daha yaygın, takiplerinde O₂ saturasyonlarının <%90 düştüğü ancak O₂ desteği ile toparladığı klinik tablodur,

b- Akciğer tutulumunun hızlı ilerlediği ve PaO₂ <70mmHg olup, entübasyon gereken, sepsis, şok, çoklu organ yetmezliği, ARDS tablolarından birinin görüldüğü klinik tablodur,

Tüm bu tanımlanan klinik tablolarda arasında geçişlerin olduğu görülmüştür. Bu tabloların birbirini takip etmesi de olasıdır. Kinik tablonun ağır seyretmesi ihtimali yüksek olan gruplar tablo 1'de özetlenmiştir.

Epidemiyolojik Risk Kategorisi	Vital Bulgular Risk Kategorisi	Laboratuvar Risk Kategorisi
Yaş >55	SS>24/dk	D dimer>1000ng/L
Önceden AC Hastalığı	NBZ>125/dk	CPK>2xNÜS
KBY	Satürasyon <%90	CRP>100
Diyabet (HbA1C>7)		LDH>245
HT öyküsü		Troponin Yüksek
KVS hastalığı		Lenfopeni
Biyolojik ajan kullanımı		Ferritin >300 Mg/L
Organ Nakli Öyküsü		
Tüm HIV hastaları (CD4'ten bağımsız)		

AC: Akciğer ; KBY: Kronik böbrek yetmezliği;HT: hipertansiyon; KVS: Kardiyovasküler sistem
SS: Solunum Sayısı; NBZ: Nabız Sayısı
CPK: Kreatinin fosfokinaz; CRP: C reaktif protein; LDH: Laktat dehidrojenaz

Hastaların ilk değerlendirmesini bu kategorilere yapılması önerilir. Elli beş yaş üstünde olup, epidemiyolojik risk kategorisi/ vital bulgular risk kategorisi/ laboratuvar risk kategorilerinden ek bir risk faktörü olmayan hastalarda klinik tablonun hafif seyretmesi olasıdır. Bu hastalarda ayaktan/ yatarak takipte ilaçsız izlem daha akla yatkın görünmektedir. Yaştan bağımsız olarak risk kategorilerinden en az biri var ise hastane şartlarında takip ve ilaç tedavisi başlanması uygundur. Çünkü takip edilen hastalarda görülmüştür ki, aslında en önemli strateji %100 ölümcül seyreden ARDS'yi önlemek olmalıdır.

Etkili ilaç tedavisi konusunda çok farklı yaklaşımlar ve rehberler mevcuttur. Etkisi gösterilmiş etken maddeler tablo 2'de özetlenmiştir;

Tablo 2: Etken Madde-Etkinlik Çalışmaları

Etken Madde	İn Vitro Etkinlik			İnvivo Etkinlik (Deney Hayvanı Modeli)		Olgu serisi COVID-19	Olası Etki Mekanizması
	SARS CoV-1	MERS CoV	COVID-19	SARS CoV-1	MERS CoV		
Remdesivir ⁴	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Viral polimeraz inhibisyonu
Klorokin fosfat ^{5,6} (500 mg klorokin fosfat=300 mg klorokin baz)	+++	++	++	+/-	Çalışma yok	Çalışma yok	Füzyonblokaı, lizozomal alkalizasyon, ACE2 res etkileşimi (immün modülasyon?)
Hidroksi klorokin ^{5,6}	+/-	Çalışma yok	+++	Çalışma yok	Çalışma yok	+++	Klorokin benzeri etki
Lopinavir/ Ritonavir ⁷	+/-	-	Çalışma yok	Çalışma yok	+/-	+/-	SARS CoV-2 proteaz inhibisyonu
Favipravir ⁸	Çalışma yok	Çalışma yok	++	Çalışma yok	Çalışma yok	+++	Viral RNA Polimeraz inhibitörü
Umifenovir ⁹	Çalışma yok	Çalışma yok	+	Çalışma yok	Çalışma yok	++	Viral RNA Polimeraz inhibitörü
Galidesivir ⁹	Çalışma yok	Çalışma yok	+	Çalışma yok	Çalışma yok	+	Viral RNA Polimeraz inhibitörü

Tedavi seçenekleri iki aşamada ele alınmalıdır.¹⁰ Birinci seçenek erken dönemde antiviral tedavi ile virüsü baskılamak diğeri ise ilerlemiş hastalık tablosunda (yoğun bakım) IL-1 ve IL-6'nın sebep olduğu sitokin fırtınasını kontrol etmektir. Özellikle ikinci aşamada kullanılacak ilaçların seçimi ve başlanma zamanı çok kritiktir. Buna karar ver-

mek için Sitokin Salınım Sendromu (Makrofaj Aktivasyon Sendromu) evresine karar verilmelidir.¹¹ Bu evreleme ve genel yaklaşım tablo 3'de özetlenmiştir. Ağır hastalık tablosunda IL-1 ve IL-6'nın yüksek olduğunun gösterilmesi durumunda sitokin antagonistlerinin kullanılması tedavide hayat kurtarıcı olacaktır.

Tablo 3: Sitokin Salınım Sendromu (Makrofaj Aktivasyon Sendromu)

Sitokin Salınım Sendromu Evresi (Penn Sınıflaması)	Önerilen
Grade1:Hafif reaksiyon	Tedavi yok.
Grade 2:Orta reaksiyon; ateş, sıvı tedavisine ihtiyaç (hipotansiyon yok. Hafif satürasyon düşük	Serum IL-6 düzeyi ölçülür. Takipte karar verilir.
Grade 3:Ciddi reaksiyon; KC ve renal hasar, sıvı +vazopressör gerekliliği (düşük doz), oksijen desteğine ihtiyaç var (CPAP, BİPAP)	Serum IL-6 düzeyi ölçülür; toclizumab başlanır, yanıt yok ise iki kez daha doz tekrarlanır 8 saat ara ile, yanıt yok ise KSD düşünülür
Grade 4: Hayati tehdit; mekanik ventilasyon, yüksek doz vazopressör	

COVID 19 tedavisinde kullanılan ilaç ve kombinasyonlarının çeşitliliği nedeniyle gerek ülkemizde, gerek dünyada deneyim birikimi ile rehber tedavi şemaları ortaya çıkmıştır. Bu rehberlerin genel kıyaslaması tablo 4'de yer almaktadır.

Sitokin antagonistleri dışında tedavide kritik seyreden hastalarda interferonların parenteral veya inhalasyon ile uygulanması MERS CoV ve COVID 19 için uygulamaları vardır⁹. İnterferon uygulanması yanında vücutta IFN salınımının uyarılmasını sağlayan ilaçların (Nitazoxanide) kul-

Tablo 4: Avrupa ile Türkiye Rehber Özetleri Tedaviye Genel Bakış

HASTALIK ve RİSK DURUMU	İTALYA	FRANSA	HOLLANDA	İSVİÇRE	TÜRKİYE
Hafif –Orta Hastalık Risk YOK (Dispne YOK)	Antivirale gerek yok	Antivirale gerek yok	Antivirale gerek yok	Antivirale gerek yok	HQ
Hafif –Orta Hastalık Risk VAR1 Veya Klinik Şüphe2 + Dispne VAR	LPV/r+ HQ veya HQ (5-7 gün)	LPV/r	Q (5 gün)	Yorum yok	HQ±Azitromisin± Diğer ABler ve/veya klinik duruma göre + Favipravir
Ciddi Hastalık3 (≥1 pozitif) - Solunum sayısı≥30 (çocukta ≥ 40) - Satürasyon Kan O2 <%93; - PaO2 / FiO2 <300 - Akciğerin >%50'sında infiltrasyon (24-48 saatte)	-RDV +Q /HQ (5-20 gün) -RDV yok ise LPV/r+ HQ	RDV (viral atılma göre süreye karar verilir)	-Q (600 mg)-D1 Sonrasında 300 mg 2x1 D2-D5 -LPV/r(10-14 gün)	-LPV/r -ATV/r	Favipravir + HQ± Azitromisin ± Diğer ABler
Kritik Hasta -ARDS -MOF -Sepsis	-RDV+Q / HQ (5-20 gün) -RDV yok ise LPV/r+HQ	RDV (viral atılma göre süreye karar verilir)	RDV (10 gün) + Q (5 gün)	-RDV(10 gün) - LPV/r (+HQ eğer >65y komorbidite var ise ve RDV yok ise) -Tosilizumab (MOF ve inotrop desteğinde hasta ise)	Favipravir + HQ± Azitromisin ± Diğer ABler ± Tosilizumab ± konvelesan plazma tedavisi
1-Risk VAR: >65 y ve/veya altta yatan son organ yetmezliği olanlar (akciğer, kalp vb) DM, KAH, KOAH, HT 2-Klinik Şüphe: BT görüntüsü destekliyor 3-Olası diğer etkenlere yönelik AB / Antifungal/Antiviral LPV/r: Lopinavir/ritonavir; ATV/r:atazanavir/ritonavir; RDV:Remdesivir; Q:Klorokin; HQ:Hidroksiklorokin					

lanılmasının işe yarayacağına yönelik hipotezlerde dikkate değerdir.¹² Diğer bir ilginç tedavi protokolu ise statinlerin tedavide antiinflamatuvar etkilerinin görülmesi üzerine, erken aşamada kullanılmasının etkili olacağını iddia eden verilerin olmasıdır.¹³

Tedavi stratejisi hastanın altta yatan hastalığın varlığına ve klinik tablonun 48-72 saatteki seyrine göre belirlenmelidir. Eğer satürasyonda hızlı değişim yok ise, hidroksiklorokinli kombinasyonların tedavi yanıtı iyidir. Altta yatan has-

talığı olan grupta, akciğer parenkim infiltrasyonu >%50 olan ve satürasyonu stabil seyretmeyen grupta favipravirin erken dönemde başlanması hastaların yoğun bakıma gidişini azalttığı gözlenmiştir. Yoğun bakım şartlarında takip edilen hastalarda eğer mekanik ventilasyon ihtiyacı yok ise; prone pozisyonda hastayı tutmanın tedavi yaklaşımında pratik ve sonuç veren bir öneridir. Gebe hasta gruplarında HQ veya LPV/r dışında bir seçenek uygun değildir. Özellikle kardiyak aritmi öyküsü olan hastalarda QT mesafesine göre günlük yan etki takibi yapılmalı ve >300ms

olduğunda HQ ve/veya Azitromisin kesilmelidir. İlaçların doz ve süreleri tablo 5'de özetlenmiştir.

İlaç	Doz	Süre	Uyarı
HQ 200 mg	2x400 mg yükleme, sonrasında 2x200 mg	5 gün	-Hafif tabloda yükleme dozuna gerek yok -Kardiyak aritmiye dikkat -Gebede güvenilir
Azitromisin 500 mg	500 mg yükleme, sonrasında 1x250 mg	5 gün	-Kardiyak aritmiye dikkat
Favipravir 200 mg	2x1600 mg yükleme, sonrasında 2x600 mg	5 gün	-HQ alırken ağırlaşanlarda tedavî 10 gün olmalı
LPV/r 200/50 mg	2x2	10-14 gün	-Gebe hastada veya HQ kul- lanılmayan ve Favipravire ulaşamadığı durumlarda

İlk yaptığımız sınıflama üzerinden hasta yönetimine genel olarak bakmak gerekir ise;

Hafif seyirli: Genel durumu iyi, ayakta takibe uygun, akciğer tutulumunun olmadığı düşünülen hastalarda;

- Boğaz sürüntüsü ile PCR örneği alınır (KKE uygulamasında FFP2 veya 3 olmalıdır)
- Kan testleri istenir (Tam kan sayımı, AST, ALT, LDH, D-dimer, ferritin, CRP, troponin, BUN, kreatinin, Na, K)
- Akciğer grafisi veya düşük doz BT çekilir. BT için karar verirken tablo 1'de özetlenmiş olan risk kategorileri dikkate alınır,

İlk değerlendirme sonucunda; takipne, SpO₂ <%93 olmayan, tablo 1'de özetlenen risk faktörlerinden herhangi birine uymayan ve görüntülemesi normal hastalar ayakta takip edilebilir. Bu süreçte 14 gün izolasyon ve PCR sonucu ile yeniden değerlendirilmesi esastır.

Eğer ilk değerlendirme sonucunda; BT görüntülemesinde <%50 tutulum olan ve SpO₂ >%90 olan tablo 1'de özetlenen risk faktörlerinden birisi olan hastalar yatış yapılarak takip edilir. Ampirik olarak HQ ±Azitromisin ana şemasına özel durum varlığında (akciğer parenkim hastalık öyküsü veya BT'de ayırt edilemeyen pnömoni imajı var ise) başka bir antibiyotik gerekli durumlarda antifungal (amfizem, bronşektazi, organ nakli hastası vb) ve mevsim uygun ise oseltamivir eklenmelidir.

Orta/ağır viral pnömoni /entübe: BT görüntülemesinde >%50 tutulum olan ve SpO₂ <%90 veya ilk değerlendirmede bu durum tesbit edilememiş ancak hastalık öyküsüne bakıldığında takip eden 48-72 saat içinde ağırlaşma ihtimali görülen hastalar yoğun bakım şartları hazır takip edilmelidir. Genellikle 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO₂<90 ve PaO₂<70 olan bu hastalara ampirik olarak Favipravir'li ilaç kombinasyonları öncelikli düşünülmelidir. Bu hastalarda öncelikle aralıklı prone pozisyon yararlıdır.

ARDS durumunda PEEP basınçlarının aşağıdaki gibi ayarlanması önerilir;

- Hafif ARDS:** 200 < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 (PEEP ≥ 5 cmH₂O)
- Orta ARDS:** 100 < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 (PEEP ≥ 5 cmH₂O)
- Ağır ARDS:** PaO₂/FiO₂ ≤ 100 (PEEP ≥ 5 cmH₂O)

Oksijen desteğinde temel yaklaşım; konvansiyonel düşük akım (< 15 L/dk) veya yüksek akım nazal kanül ile uygulanabilir. Amaç SpO₂ > %92 olmasıdır. Nazal kanül ile en fazla 6 L/dk oksijen verilebilir ve ulaşılan FiO₂ %45'i geçmez. Bu nedenle 6 L/dk üzeri oksijen ihtiyacı olan hastalarda; önce basit yüz maskesi ve tekrar-solumasız (valfli) rezervuarlı (torbalı) maske ile oksijen uygulanmalıdır. Basit yüz maskesi ile 5 L/dk oksijen ile başlanır, en fazla 8 L/dk'ya kadar çıkarılır. Ulaşılan FiO₂ en fazla %60'tır. Tekrar-solumasız (valfli) rezervuarlı (torbalı) maske ile 10-15 L/dk akım hızı ile > %85 FiO₂ elde edilir. Ancak > 6 saat, FiO₂ > %60 uygulamanın kendisinin de oksijen toksisite-

sine yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu yöntemlerle oksijenizasyonun düzeltilemediği durumlarda yüksek akım nazal kanül sistemi ile mümkünse akımı arttırıp (en fazla 60 L/dk), FiO₂'nin < %60 olması sağlanacak şekilde oksijen uygulanır.¹⁴ Özellikle yüksek akım oksijen uygulamanın aerosol oluşturma riski nedeni ile mümkünse negatif basınçlı odalarda, yok ise tek kişilik odalarda maksimum KKE ile uygulanması veya hasta yatağına oluşturulan geçici çadır ile saçılımın kontrolü altına alınması gerekmektedir.

Eğer hastanın hemen entübasyon ihtiyacı yok ise, noninvasif mekanik ventilasyon (NIMV) denenebilir. Hastalar klinik kötüleşme açısından yakın takip edilmeli, ilk bir kaç saatte olumlu yanıt alınmamışsa (refrakter hipoksemi, takipne, tidal volüm >9 ml/ideal kg), hastalar invaziv mekanik ventilasyon açısından değerlendirilmelidir. NIMV oro-nazal, tam yüz veya helmet (miğfer) maske ile uygulanabilir. Yoğun bakım ventilatörleri veya çift devre ventilatörlerle uygulanmalıdır; devrelerin inspirasyon ve ekspirasyon çıkışlarına viral/bakteriyel filtre eklenmelidir. Sekresyonların kontrol edilemediği, aspirasyon riski olan, hemodinamik bozukluğu olan, multiorgan yetmezliği olan veya bozulmuş mental durumu olan hastalarda NIMV'den kaçınılmalıdır. NIMV aerosol oluşturma riski nedeni ile mümkünse negatif basınçlı odalarda, yok ise tek kişilik odalarda maksimum KKE ile uygulanması gerekmektedir.¹⁴

Sitokin Salınım Sendromu (Makrofaj Aktivasyon Sendromu) yönetimi; IL-6 ölçülemediği durumlarda ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşır. Tosilizumab 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değerlerdeki değişimler göz önüne alınarak 12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz

tekrarı yapılabilir. Toplam 800 mg uygulamaya yanıt alınmakla beraber, hala MAS bulguları devam eden hastalarda bir kez daha (200 veya 400 mg) tosilizumab uygulaması konusunda dikkat edilmeli ve mutlaka romatoloji ve/veya hematoloji uzmanları ile yapılacak konsültasyon ile ve alternatif tedavi olasılıkları göz önüne alınarak karar verilmelidir. Gebelik, nötropeni (<500/mm³), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir.¹⁴ Bu tedaviler standart tedaviye yanıt vermeyen COVID-19 pnömonili hastalar için bir alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmamalıdır ve bu tedavileri alan hastalar, sekonder ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

Koagülopati yönetimi; COVID -19 vakalarında tromboemboli sık olur. Koagülopatinin vireminin 7. Gününde maksimum olduğu gözlenmiştir. Tüm hastalara heparin profilaksisi uygulanmalıdır.¹⁴ Bunun için D-dimer düzeyine göre şema uygulanır;

a. Eğer D -dimer <1000ng/ml ve CrCl >: 30ml/dk ve BMI <40kg/m²: Enoksaparin 40mg/gün BMI > 40/kg/m²: Enoksaparin 40mg 2x1 sc uygulanır. CrCl < 30ml/dk ise; düşük molekül ağırlıklı heparin önerilmez. Standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3 x1 veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

b. Eğer D-dimer >1000ng/ml veya ağır hastalık hali olan hastalarda; Enoksaparin: 0.5mg/kg 12 saatte bir sc ve CrCl < 30ml/dk ise Standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3 x1 veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

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

Kanama riski ve yönetimi; COVID 19 hastalarında 7. Günden sonra fibrinojen düzeyinde düşme meydana gel-

mektedir. Pıhtılaşma faktörü replasmanı gerekli olmadıkça kanama olmayan hastalarda yapılmamalıdır. DIK tanısı ile majör kanama varsa kan ürünü replasmanı düşünülmesi daha uygundur.¹⁴

a. Trombosit transfüzyonu: Trombositopeni $<50.000/\mu\text{l}$ olması halinde 1 aferez ünitesi veya 4'lü 1 havuz ünitesi kullanılır.

b. Taze donmuş plazma: Kanama ve PT (3sn) ve/veya aPTT uzaması (5 sn) durumunda taze donmuş plazma 10 – 15ml/kg yaklaşık 4 ünite 6-8 saatte bir şekilde verilir.

c. Hipofibrinojenemi ($<150\text{mg/dl}$): 4 ünite taze donmuş plazma veya 1Ü/10kg kriyopresipitat, veya 3-4gram fibrinojen verilebilir.

Kaynaklar

1. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; Feb 6;43(0):E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
2. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; Apr 13. pii: 137244. doi: 10.1172/JCI137244.
3. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
4. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30(3):269-271.
5. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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). *Clin Infect Dis* 2020; Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
6. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label nonrandomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
7. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212(12):1904-1913.
8. Vincent Madelain V, Mentré F, Baize S, Anglaret X, Laouénan C. Et al. Modeling favipiravir antiviral efficacy against emerging viruses: from animal studies to clinical trials. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 202; Mar 20. doi: 10.1002/psp4.12510.
9. Zumla, A. et al. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2016; 15, 327–347
10. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; Mar 16. pii: ciaa272. doi: 10.1093/cid/ciaa272.
11. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol*. 2018; Mar 2:11(1):35. doi: 10.1186/s13045-018-0571-y.
12. Rossignol, J. F. Nitazoxanide: a first-in-class broadspectrum antiviral agent. *Antiviral Res*. 2014. 110, 94–103.
13. www.massgeneral.org/ MGH COVID19 Treatment Guideline Version 1.0.
14. www.saglik.gov.tr/covid19rehber/ 12.04.2020.