

Bitirilemeyen İnfeksiyonların Tanı ve Tedavisinde Kritik  
Kararlar

# COVID-19

Ceren ATASOY TAHTASAKAL  
SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
26.12.2024

# Sunum Planı

COVID-19 bitecek mi?

Tanısı

Tedavisi



# Değişen epidemiyoloji

Salgınlar insanlık tarihi kadar eski

- Kara veba – 75-200 milyon ölüm
- Çiçek – 56 milyon
- İspanyol Gribi - 40-50 milyon
- Jüstinyen vebası- 30- 50 milyon
- HIV/AIDS- 35 milyon
- Antonine salgını- 15 milyon
- 3. Veba – 12 milyon
- COVID -19 – 7milyon

**Covid-19'u diğer salgınlardan ayıran en önemli özellik sadece az gelişmiş ülkelerle gelişmekte olan ülkelerde yoğunlaşmaması ve gelişmişlik düzeyinin ötesinde bütün ülkeleri etkisi altına alması ve belirsizlik yaratmış olmasıdır.**



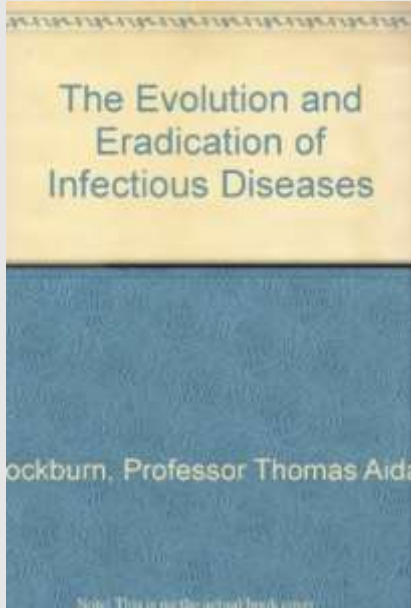
Ölümün zaferini tasvir eden 17. yüzyıl Alman "veba levhası"

# Eradikasyon

- **Latince** *radix* “kök” sözcüğünün ex+ ön ekiyle *eradicare* “köklemek, kökünü kazımak” fiilinden + tion ekiyle



İnsanlarda tek eradike edilen hastalık; ÇİÇEK



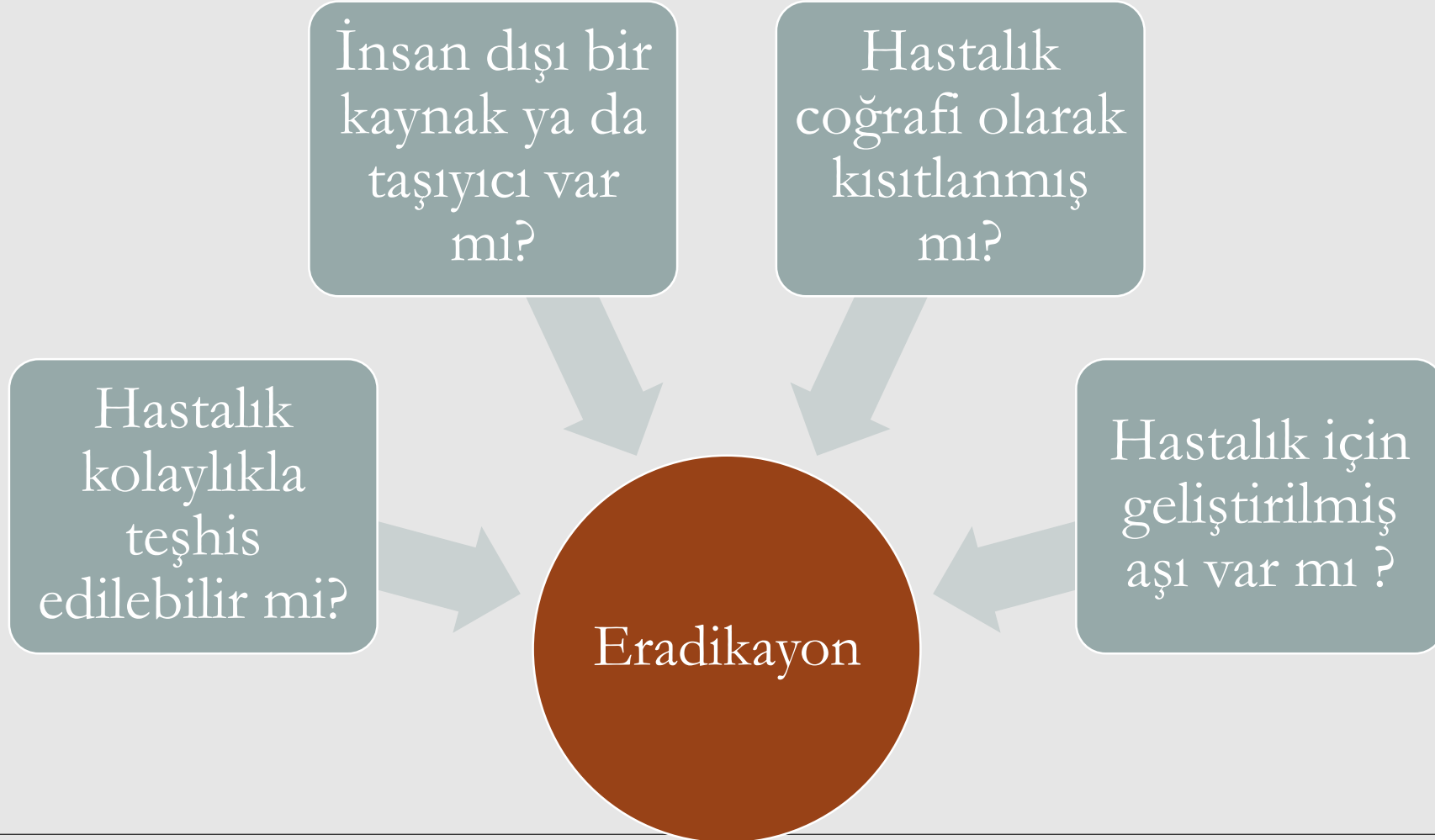
Thomas Aiden Cockburn,  
Antropolog

\* Hastalığa neden olan patojenin yok edilmesi



- Belirli bir ajanın neden olduğu dünya çapındaki enfeksiyon vakalarının kalıcı olarak sıfıra indirilmesidir

"The principles of disease elimination and eradication". *Bulletin of the World Health Organization*. 76 Suppl 2 (S2): 22-5. 1998. [PMC 2305684](#) \$2. [PMID 10063669](#).

# Eradikasyon için ne gerekli?



## The WHO has declared the end of pandemic phase of COVID-19: Way to come back in the normal life

Rapty Sarker<sup>1</sup> | A. S. M. Roknuzzaman<sup>1</sup> | Nazmunnahar<sup>2</sup> | Mohammad Shahriar<sup>1</sup> |  
Md. Jamal Hossain<sup>3</sup>  | Md. Rabiul Islam<sup>1,4</sup> 

- 5 Mayıs 2023'te COVID-19'un küresel halk sağlığı acil durumu olarak sona erdi
- DSÖ'nün 13 Haziran 2023'te açıkladığı gibi, COVID-19 hala öngörülebilir bir sıklıkta görülmemekte, halen gripten en az iki kat daha ölümcül olup, salgın olarak devam etmekte ve henüz endemik düzeye ulaşmamıştır.

Coronavirus Cases:

**699,409,797**


[view by country](#)

Deaths:

**6,954,508**

Recovered:

**669,292,761**

 Turkey

Coronavirus Cases:

**17,232,066**

Deaths:

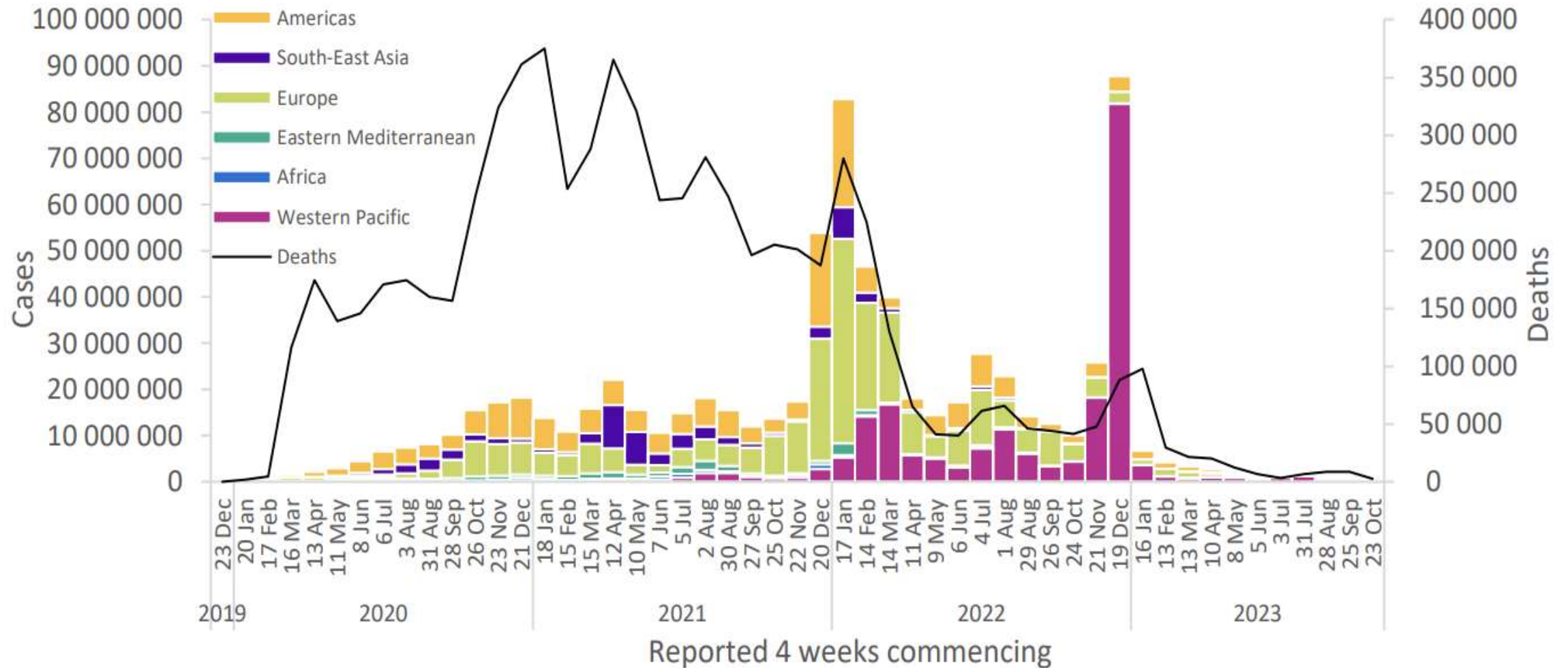
**102,174**

Recovered:

**N/A**

**Figure 1. COVID-19 cases reported by WHO Region, and global deaths by 28-day intervals, as of 19 November 2023 (A); 8 May to 19 November 2023 (B)\*\***

**A**





# Coronavirus (COVID-19) Vaccinations

[Home](#) > [Coronavirus](#) > [Vaccinations](#)

**70.6%** of the world population has received at least one dose of a COVID-19 vaccine.

**13.53 billion doses** have been administered globally, and **4,341** are now administered each day.

**32.9%** of people in low-income countries have received at least one dose.

Our international COVID-19 vaccination [dataset](#) is updated each morning (London time), with data up to the previous day. Last update: 2 days ago. © Reu

## GÜNLÜK COVID-19 AŞI TABLOSU

18 Aralık 2023, Pazartesi 19:00

### 2.DOZ AŞI YAPILMA ORANI

**% 85,70**

1.DOZ AŞI YAPILMA ORANI: % 93,38

### 1.,2. VE 3. DOZ TOPLAMI

**152.731.053**

1.DOZ UYGULANAN	57.959.796
2.DOZ UYGULANAN	53.194.884
3.DOZ UYGULANAN	28.236.408

- Aşılama veya doğal bağışıklık ile;
- Ölüm oranları tüm gruplarda %0,6-1'den %0,06-0,1'e
  - Hastanede yatan hastalarda %15,1'den %4,9'a azaltmıştır.

# Covid 19 biter mi?

## **Engeller**

- Yeni varyantlar
- Mutasyonlar
- Aşı etkinliğinin azalması
- Aşıya erişimde adaletsizlik
- Kaynak kontrolü
- Etkin tedavi ve dirençli varyantlar

# COVID-19 Tanısl



# Klinik Şüphe

- Öksürük
- AteŐ
- Myaljiler
- Baş ağrısı
- Dispne
- Bođaz ağrısı
- İshal
- Bulantı- kusma
- Anosmi
- Rinore, burun tukanıklığı
- ÜŐüme titreme
- Bilinç bulanıklığı, konfüzyon
- Göğüs ağrısı

# Kimleri test edelim?

- Semptomatik
- Asemptomatik olanların
  - COVID-19'lu bir bireyle yakın temastan
  - Ciddi hastalık riski taşıyan bireylerin barındığı toplu yaşam tesislerinde
  - Özellikle prevalansın yüksek olduğu yerlerde ( $\geq$  % 10 PCR +) cerrahi veya aerosol üreten prosedürlerden önce hastanede yatan hastaların taraması.
  - İmmünsüpresif tedavi almadan önce (transplantasyon öncesi dahil)
- Önceki üç ay içinde SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmiş olan bireylerde NAAT kaçınılmalı

Maruziyet sonrası COVID-19 testi için en uygun zaman belirsizdir  
CDC; 5 gün sonra

# COVID-19 Testi

- **NAAT tabanlı testler;**
  - Duyarlı (>%95) ve spesifik (>%95).
  - Spike gen mutasyonu?
  - COVID-19 teşhisinde altın standart olan RT-PCR
  - Pozitif NAAT sonucu tanıyı doğrularken, negatif sonuç genellikle tanıyı dışlar
    - Şüphe devam ediyorsa 24-48 saat sonra tekrar.
- Varyant belirleme; klinik karar vermede rutin olarak gerekli değil

Haftalar boyunca üst solunum yolu örneklerinde RNA'sı saptanabilir, ancak mutlaka devam eden bulaşıcılığı göstermez

COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO). [cited September 17, 2023]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>

# COVID-19 Testi

- **Antijen testi;**
  - Özgüllük % 99
  - Duyarlılık semptomların gün/haftasına göre değişken
    - İlk hafta %81 , ikinci hafta %54'lerde
  - Hızlı sonuç, yüksek özgüllük semptomların ilk zamanlarında tanıda avantajlı
  - Negatiflik durumunda tekrarı
- Nukleoproteini hedef aldığından spike mutasyonlarından etkilenmez

# COVID-19 Testi

- **Serolojik test;**
  - Hastalığın seyrinden üç ila dört hafta sonra başvuran ve NAAT negatif olan hastalar için
  - Reaktif bir IgG, COVID-19'u düşündürür,
  - Negatif sonuç; olasılığın azaldığını gösterebilir.
  - Serolojik test sonucunun güvenilirliği spesifik teste ve hastalığın süresine bağlıdır



# Diğer tetkikler




- Tam kan sayımı
- Günlük temel metabolik panel
- Karaciğer paneli iki günde bir (veya yüksekteyse veya yoğun bakım ünitesindeyse her gün)
- C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin
- Laktat dehidrogenaz
- Protrombin zamanı (PT)/ tromboplastin zamanı (PTT)/fibrinojen/D-dimer
- Troponin
- QTc uzatan herhangi bir ajana başladıktan sonra en az bir test tekrarı ile birlikte
- Elektrokardiyogram
- HbsAg, HCV, HIV
- Sekonder bakteriyel infeksiyon
  - iki set kan kültürünü ve balgam Gram boyamasını ve kültürünü

# Radyolojik tetkikler

- PAAG, gerekirse BT (Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), COVID-19 taraması veya tanısı için göğüs BT'sinin kullanılmamasını ve tedavi için gerektiğinde hastaneye yatırılan hastalar için saklanmasını önermektedir
  - Buzlu cam opaklaşması – yüzde 83
  - Karışık konsolidasyonla buzlu cam opaklaşmaları – yüzde 58
  - Bitişik plevral kalınlaşma – yüzde 52
  - İnterlobüler septal kalınlaşma – yüzde 48
  - Hava bronkogramları – yüzde 46
- Rutin EKO yok
  - Hemodinamik bozulmayla birlikte artan troponin seviyeleri veya kardiyomiyopatiyi düşündüren diğer kardiyovasküler bulgular varsa

Research Article

# Early diagnosis of COVID-19 patients using deep learning-based deep forest model

Dilbag Singh , Vijay Kumar, Manjit Kaur & Rajani Kumari  

Pages 365-375 | Received 23 Sep 2020, Accepted 13 Dec 2021, Published online: 06 Jan 2022

- Yapay zeka ile erken teşhis
- Erken dönem PCR negatifliği
- Görüntülemelere Önceden öğretilmiş deep learning modeli
- Önerilen modelin COVID-19 enfeksiyonunu %99,4 'e varan doğrulukla etkili bir şekilde teşhis ettiğini göstermektedir.

Neural Processing Letters (2023) 55:3551–3603

<https://doi.org/10.1007/s11063-022-11023-0>



## Application of Deep Learning Techniques in Diagnosis of Covid-19 (Coronavirus): A Systematic Review

Yogesh H. Bhosale<sup>1</sup> · K. Sridhar Patnaik<sup>1</sup>

# Yatan hastaya yaklaşım

Last updated June 26, 2023 and posted online at [www.idsociety.org/COVID19guidelines](http://www.idsociety.org/COVID19guidelines).  
Please check website for most updated version of these guidelines.

Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

## Clinical management of COVID-19

Living guideline  
18 August 2023



REVIEW ARTICLE

Infect Dis Clin Microbiol 2023; 5(3): 165-87

### COVID-19: An Update on Epidemiology, Prevention and Treatment, September-2023

Serap Sirmişel-Yavuz<sup>†</sup>

<sup>†</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul University School of Medicine, Istanbul, Türkiye

# Yatış endikasyonu

## NEFES DARLIĞI !

- Hipoksemi (oda havasında oksijen doygunluğu  $\leq$  yüzde 94)
- Oksijenasyon veya solunum desteği ihtiyacı

Abnormality	Possible threshold
<b>Elevations in:</b>	
▪ D-dimer	>1000 ng/mL (normal range: <500 ng/mL)
▪ CRP	$\geq$ 75 mg/L (normal range: <8.0 mg/L)
▪ LDH	>245 units/L (normal range: 110 to 210 units/L)
▪ Troponin	>2× the upper limit of normal (normal range for troponin T high sensitivity: females 0 to 9 ng/L; males 0 to 14 ng/L)
▪ Ferritin	>500 mcg/L (normal range: females 10 to 200 mcg/L; males 30 to 300 mcg/L)
<b>Decrease in:</b>	
▪ Absolute lymphocyte count	<800/microL (normal range for age $\geq$ 21 years: 1000 to 4800/microL)



## Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review

Chepkoech Buttia<sup>1,16,21</sup> · Erand Llanaj<sup>2,3,21,25</sup> · Hamidreza Raeisi-Dehkordi<sup>1,24</sup> · Lum Kastrati<sup>1,7,22</sup> · Mojgan Amiri<sup>4</sup> · Renald Mecani<sup>5,23</sup> · Petek Eylvul Taneri<sup>1,6</sup> · Sergio Alejandro Gómez Ochoa<sup>1</sup> · Peter Francis Raquindin<sup>1,20,26</sup> .

- 353 prognostik model, 314 çalışma
- Mortalite tahmin; en iyi tahmin eden model
  - 24 saat ila 90 gün tahmin süresi
  - yaş, lenfosit sayısı, d-dimer, CRP ve kreatinin dahil olmak üzere başvuru sırasında edinilen bilgiler
- Ciddiyeti tahmin ; en uzun takip süresi 30 gün
  - Prokalsitonin, [T + B + NK hücresi] sayımı, IL-6, CRP, IL-2, CD4/CD8 T lenfosit'i temel alan birleşik bir makine öğrenme modeli en iyi öngörü performansı

Received: 8 October 2020

Revised: 9 December 2020


Accepted: 16 December 2020

DOI: 10.1002/jmv.26751

**RESEARCH ARTICLE**

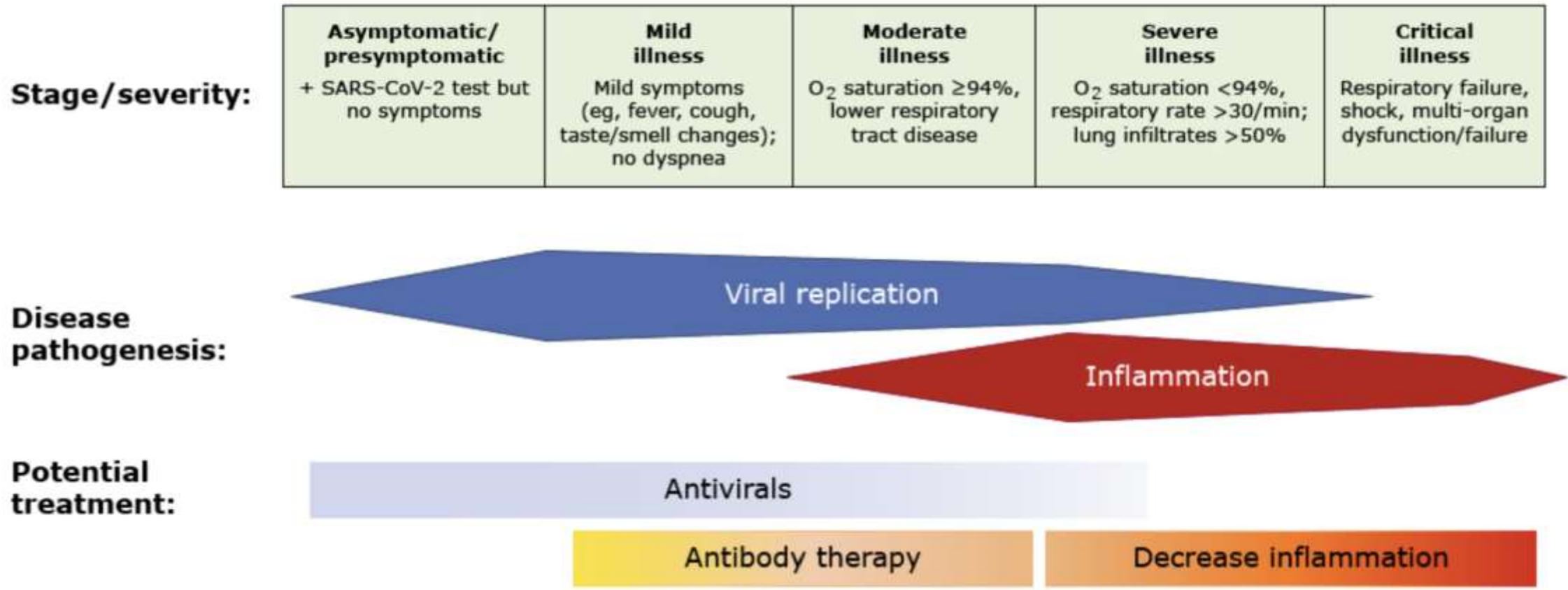
JOURNAL OF  
MEDICAL VIROLOGY WILEY

## Could we predict the prognosis of the COVID-19 disease?

Ceren A. Tahtasakal<sup>1</sup>  | Ahsen Oncul<sup>1</sup> | Dilek Yıldız Sevgi<sup>1</sup> | Emine Celik<sup>1</sup> |  
Murat Ocal<sup>2</sup> | Hakkı M. Turkkan<sup>1</sup> | Banu Bayraktar<sup>2</sup> | Sibel Oba<sup>3</sup> |  
Ilyas Dokmetas<sup>1</sup>

- 534 hasta,
- Klinik seyrin ciddi olacağı öngörüsü; sırasıyla
  - Başlangıç NLR >3,69, CRP>46 mg/L , troponin I >5.3, LDH >325, d-dimer>574, ferritin>303, NE>4.99, LE<1.04
- Ciddi kritiklerde de mortalite tahmini;
  - roponin I >7.4, yaş>62, SO 2 <89, PCT >0.21, üre>40, CK-MB>2.6

## Potential targets of COVID-19 therapies by stage of infection





# O2 ihtiyacı olmayan hastalar

- COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırılan ve ciddi hastalık riski taşıyan kişilere

**REMDESİVİR** 200mg ilk gün, 100 mg /gün 5-10 gün

- IDSA, NIH ve WHO

Böbrek yetmezliğinde doz ayarı yok

Yan etki; yutma güçlüğü, baş ağrısı, bulantı kusma

- **Hastaneye başvuruyu ve mortaliteyi yaklaşık %90 oranında azaltma**

Original Investigation | Infectious Diseases

## Association of Remdesivir Treatment With Mortality Among Hospitalized Adults With COVID-19 in the United States

Anand P. Chokkalingam, PhD; Jennifer Hayden, MS; Jason D. Goldman, MD, MPH; Hu Li, MBBS, PhD; Julius Asubonteng, PhD; Essy Mozaffari, PharmD, MPH, MBA; Christopher Bush, MPH; Jocelyn R. Wang, MS; Amanda Kong, PhD; Anu O. Osinusi, MD, MPH; Robert L. Gottlieb, MD, PhD

- 24.856 remdesivir alan ve 24.856 remdesivir almayan hastaneye yatırılan hastalar
- Retrospektif kohort
- Ortalama yaş; 66.8, remdesivir alan grupta ort takip 6 gün, 28 günlük ölüm izlemi
- **Remdesivir ile tedavi edilen hastalarda ölüm oranları %17 daha az (HR, 0.83 [95% CI, 0.79-0.87])**

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 11, 2021

VOL. 384 NO. 6

## Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results

WHO Solidarity Trial Consortium\*

Hastanede kalış süresinde veya mortalitede bir azalma olduğunu gösteremedi

## THE LANCET Infectious Diseases

Volume 22, Issue 2, February 2022, Pages 209-221

Articles

**Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRY): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial**



Remdesivir ve standart bakımı karşılaştıran iki büyük RKC  
- 7 günden fazla semptomatik olan ve oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalarda remdesivir kullanımından herhangi bir klinik fayda gözlenmedi.

Research



## ⊕ Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial

Karim Ali, Tanweer Azher, Mahin Baqi, Alexandra Binnie, Sergio Borgia, François M. Carrier, Yiorgos Alexandroa Cavayas, Nicolas Chagnon, Matthew P. Cheng, John Conly, Cecilia Costiniuk, Peter Daley, Nick Daneman, Josh Douglas, Catarina Downey, Erick Duan, Emmanuelle Duceppe, Madeleine Durand, Shane English, George Farjou, Evra Fera, Patricia Fontela, Rob Fowler, Michael Fralick, Anna Geacua, Jennifer Grant, Luke B. Harrison, Thomas Havey, Holly Hoang, Lauren F. Kelly, Yoav Kevnan, Kosar Khw



Systematic review

# Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis

Todd C. Lee<sup>1 2 3</sup>  , Srinivas Murthy<sup>4</sup>, Olivier Del Corpo<sup>5</sup>, Julien Sen cal<sup>5</sup>,  
Guillaume Butler-Laporte<sup>3</sup>, Zahra N. Sohani<sup>1</sup>, James M. Brophy<sup>3 6</sup>, Emily G. McDonald<sup>2 7</sup>

Show more 

- o 10.751 benzersiz hastayı kapsayan (2.473 oksijensiz, 7.266 oksijen desteği alan) **sekiz** araştırma
- o Oksijene ihtiyaç duyanlarda (kritik olmayanlar) %93,8
- o Mekanik ventilasyona bağlı olanlarda %14,8. Mekanik ventilasyona ihtiyaç duymadan oksijene ihtiyaç duyan hastalarda %77,4 mortalite azaldığı gösterilmiş

# Düşük akışlı O2 ihtiyacı olanlar

## Yüksek doz steroid verelim mi ?

RECOVERY çalışması; günlük 20 mg deksametazon, hipoksi ile hastaneye yatırılan ve oksijene veya oksijene ihtiyaç duymayan hastalarda olağan günlük 6 mg deksametazon tedavisine kıyasla ölüm riskini önemli ölçüde arttırdı.

MEDEAS çalışması; 677 COVID-19 pnömonisi, %50'si NIMV, %50'si O2 ihtiyacı, RKÇ  
Günlük 80 mg prednizolon, 6 mg deksatmetazona üstünlüğü yok

# İnhaler kortikosteroid

- 2490'ı hafif COVID-19, 3607 katılımcıyı içeren üç RKC
- Hastaneye kabulü veya ölümü azaltır (30 güne kadar)
- Muhtemelen 14. Günde tüm başlangıç semptomlarının düzelmesini artırır
- Semptomların düzelmesine kadar geçen süreyi kısaltabilir (30. Güne kadar)
- Advers olay ve mortalite ?

Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, Stegemann M, Fichtner F, Metzendorf MI, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of

# Düşük akışlı O<sub>2</sub> ihtiyacı olanlar

- İnflamatuvar belirteçleri yüksek olan,
- Deksametazon başlatılmasına rağmen artan oksijen gereksinimleri olan
  - 24 saat içinde 6 L/dk veya daha fazla hızlı bir artış, 10 L/dk veya daha fazla ihtiyaç veya nazal kanülün ötesine yükselme
- Hastaneye kaldırıldıktan sonraki 96 saat içinde,
  - **Baricitinib 4 mg /gün oral, 14 gün**
  - **Tocilizumab 8mg/kg tek doz**

# Yüksek akışlı O2 ihtiyacı/NIMV olanlar MV/ECMO

- **Düşük doz deksametazon** ( 6mg ve eş değerleri)
- **+/- Remdesivir** 200mg ilk gün, 100 mg /gün 5-10 gün
- Yoğun bakım ünitesine kabul edildikten veya yoğun bakım düzeyinde bakım aldıktan sonra 24 ila 48 saat içinde olan ve hastaneye kaldırıldıktan sonraki 96 saat içinde olanlar için;
  - **Baricitinib** 4 mg /gün oral, 14 gün
  - **Tocilizumab** 8mg/kg tek doz
    - Deksametazona baricitinib veya tocilizumab eklenmesinin mortaliteyi daha da azalttığını göstermektedir



---

# Baricitinib in hospitalised patients with COVID-19: A meta-analysis of randomised controlled trials

Vijairam Selvaraj,<sup>a,b\*</sup> Arkadiy Finn,<sup>a,b</sup> Amos Lal,<sup>c</sup> Mohammad Saud Khan,<sup>d</sup> Kwame Dapaah-Afryie,<sup>a,b</sup> and Gerardo P. Carino<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine, Warren Alpert School of Medicine at Brown University, Providence, RI, USA

<sup>b</sup>The Miriam Hospital, Providence, RI, USA

- RCT'ler için 31 Mart 2022'ye kadar olan 4 çalışma, 10815 hasta
- 28 günlük mortalite, MV veya ECMO'ya ilerleme, pozitif basınçlı ventilasyon gerektiren solunum yetmezliğine ilerleme, ölüm, hastanede kalış süresi ve taburcu olma süresi
- 28 günlük mortalitenin azalma var %20, ancak IMV veya ECMO'ya ilerlemede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmadı



- Şiddetli COVID-19 hastası olan 251 hasta arasında 28. günde ölüm veya MV bileşik sonucu açısından Baricitinib Tocilizumab'a non-inferior

## **KOMBİNE KULLANALIM MI?**

RECOVERY Baricitinib çalışmasında; 2659 hastada deksametazon, IL-6 reseptör blokerleri ve baricitinibin üçlü kombinasyonu sağkalımda artış

COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO). [cited September 17, 2023]

Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 [Internet]. Arlington: Infectious Diseases Society of America (IDSA). [cited July 18, 2023]

# Alternatif immünomodulatorlerin rolleri sınırlıdır

- Infliximab
- Abatacept
- IL-1 inhibitörleri ( anakinra)
- Vilobelimab



Remdesivir

**Vaccines, monoclonal antibodies**  
 -Tixagevimab  
 -Cilgavimab\*

**Monoclonal antibodies**  
 -Casirivimab  
 -Imdevimab\*

**Oral antivirals**  
 -Nirmatrelvir/ritonavir  
 -Molnupiravir

**Monoclonal antibodies**  
 -Bebtelovimab\*  
 -Sotrovimab  
 -Cas/imdevimab\*  
 -Bamlavimab/etesevimab\*

**High-titer convalescent plasma**

Dexamethasone

Tosilizumab

Sarilumab

Anakinra

Tofasitinib

Barisitinib

\* Effective for previous variants of SARS-CoV-2, but not XBB.1 subvariants and not recommended for the treatment of COVID-19 at the moment.

Şimşek-Yavuz S. COVID-19: An update on epidemiology, prevention and treatment, September-2023. Infect Dis Clin Microbiol. 2023;3:165-87

Drug	WHO (14)			IDSA (46)			NIH (133)			ESCMID (135)						
Targeting the virus																
	PEP <sup>1</sup>	Mild	Severe	Critical	PEP	Mild	Severe	Critical	PEP	Mild	Severe	Critical	PEP	Mild	Severe	Critical
Convalescent plasma		XXX	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>		++ <sup>3</sup>	XXX <sup>4</sup> , X <sup>5</sup>	XXX <sup>4</sup> , X <sup>5</sup>						XXX	XXX	XXX
Monoclonal ab		XXX	XXX	XXX										+		
Nirmatrelvir/ritonavir		+++				++				+++						
Remdesivir		+	+	X		++	++	X		++	++			++	+	X
Molnupiravir		+				++				+						
Favipiravir														?	?	?
Ensiletrevir																
Fluvoxamin		X <sup>2</sup>				X <sup>2</sup>										
Ivermectin		X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>		XXX	XXX	XXX						XXX	XXX	XXX
Hydroxychloroquine	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX						XXX	XXX	XXX
Lopinavir/ritonavir		XXX	XXX	XXX		XXX	XXX	XXX								
Metformin																
Interferon β															XXX	
Esomeprazole		XX	XX			XX		XX								
Targeting the immune system																
Dexamethasone		X	+++	+++		XX	+++ <sup>6</sup>	+++ <sup>6</sup>		XXX	++	+++		+++	+++	
Inhaler steroids						XXX										
Colchicin		XXX				XXX	XXX	XXX						XXX	XXX	
Tocilizumab			+++ <sup>7</sup>				++	++			++	++		++	++	
Sarilumab			+++ <sup>7</sup>				+	+								
Baricitinib			+++ <sup>7</sup>				++ <sup>8</sup>	+++ <sup>9</sup>			++	++				
Tofacitinib			X <sup>10</sup>	X <sup>10</sup>			++									
Ruxolimitid			X <sup>10</sup>	X <sup>10</sup>												
Anakinra							XX									
Targeting the platelet and coagulation system																
Heparin <sup>11</sup> , prophylactic dose										+		+++				
Heparin <sup>11</sup> , therapeutic dose											+	XX		+	XX	

## Diğer tedaviler

- Grip mevsiminde grip için ampirik tedavi
- Seçilmiş hastalarda bakteriyel pnömoni için ampirik tedavi
- Venöz tromboembolizmin önlenmesi ve değerlendirilmesi
- NSAID kullanımı
- Nebülize ilaçlar
- Kronik ilaçları yönetmek

## COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda açık bir klinik faydası olmadığı görülen ajanlar

- Hidroksiklorokin
- Kolşisin
- Çinko
- C vitamini,
- Famotidin
- Fluvoksamin
- SSRI
- Daklatasvir, sofosbuvir, HCV antiviralleri
- Azitromisin
- İnterferon beta
- lopinavir-ritonavir

# Ayaktan takip edilecek hastalara yaklaşım



# Kimlere tedavi?

- Aşılama durumuna veya ciddi hastalık için diğer risk faktörlerine bakılmaksızın 65 yaş ve üzeri yetişkinler
- Aşılama durumundan bağımsız olarak,
  - İmmüsuprese durumu olan her yaştaki yetişkinler.
  - Ciddi hastalığa ilerleme açısından birden fazla risk faktörüne sahip olan her yaştaki yetişkinler
- Risk faktörlerine bakılmaksızın aşılanmamış 50 yaş ve üzeri yetişkinler.



# Tedavi endikasyonu

- İmmumkompetan, hiçbir risk faktörüne sahip olmayan sağlıklı bireyler
- Asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişiler
- Rebound yaşayan kişiler; başlangıç semptomları için halihazırda COVID-19'a özgü tedavi almış olan COVID-19 hastaları

Drug	WHO (14)			IDSA (46)			NIH (133)					
	PEP <sup>1</sup>	Mild	Severe	Critical	PEP	Mild	Severe	Critical	PEP	Mild	Severe	Critical
<b>Targeting the virus</b>												
Convalescent plasma		XXX	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>		++ <sup>3</sup>	XXX <sup>4</sup> , X <sup>5</sup>	XXX <sup>4</sup> , X <sup>5</sup>				
Monoclonal ab		XXX	XXX	XXX								
Nirmatrelvir/ritonavir		+++				++				+++		
Remdesivir		+	+	X		++	++	X		++	++	
Molnupiravir		+				++				+		
Favipiravir												
Ensiletrevir												
Fluvoxamin		X <sup>2</sup>				X <sup>2</sup>						
Ivermectin		X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>		XXX	XXX	XXX				
Hydroxychlorquine	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX				
Lopinavir/ritonavir		XXX	XXX	XXX		XXX	XXX	XXX				
Metformin												
Interferon β												
Famotidin		XX	XX			XX		XX				
<b>Targeting the immune system</b>												
Dexamethasone		X	+++	+++		XX	+++ <sup>5</sup>	+++ <sup>6</sup>		XXX	++	+++
Inhaler steroids						XXX						
Colchicin		XXX				XXX	XXX	XXX				
Tocilizumab			+++ <sup>7</sup>				++	++			++	++
Sarilumab			+++ <sup>7</sup>				+	+				
Baricitinib			+++ <sup>7</sup>				++ <sup>8</sup> +++ <sup>9</sup>				++	++
Tofacitinib			X <sup>10</sup>	X <sup>10</sup>			++					
Ruxolimitid			X <sup>10</sup>	X <sup>10</sup>								
Anakinra							XX					
<b>Targeting the platelet and coagulation system</b>												
Heparin <sup>11</sup> , prophylactic dose										+ <sup>11</sup>		+++
Heparin <sup>11</sup> , therapeutic dose											+ <sup>11</sup>	XX

- **Nirmatrelvir/Ritona vir**
- Remdesivir
- Molnupravir
- Konvelasan plazma

Şimşek-Yavuz S. COVID-19: An update on epidemiology, prevention and treatment, September-2023. Infect Dis Clin Microbiol. 2023;3:165-87

# *Nirmatrelvir/Ritonavir*

İlk olarak Nisan 2022'de DSÖ

SARS-CoV-2-3CL proteaz aktivitesini bloke

DSÖ, NIH, IDSA

- Hafif COVID-19'lu aşılanmamış yüksek riskli hastalarda ilk tercih
- Semptomların ilk beş gününde
- Oral, 2x 300mg
- GFR göre doz ayarı
- Yan etki; bulanık görme, baş ağrısı ve dönmesi

Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 [Internet].  
Arlington: Infectious Diseases Society of America (IDSA). [cited July 18, 2023].

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 14, 2022

VOL. 386 NO. 15

**Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults  
with Covid-19**

Jennifer Hammond, Ph.D., Heidi Leister-Tebbe, B.S.N., Annie Gardner, M.P.H., M.S.P.T., Paula Abreu, Ph.D.,  
Weihang Bao, Ph.D., Wayne Wisemandle, M.A., MaryLynn Baniecki, Ph.D., Victoria M. Hendrick, B.Sc.,  
Bharat Damle, Ph.D., Abraham Simón-Campos, M.D., Rienk Pypstra, M.D., and James M. Rusnak, M.D., Ph.D.,  
for the EPIC-HR Investigators\*

- Şiddetli hastalık için en az bir risk faktörüne sahip 2246 **aşılanmamış** yetişkin ayakta tedavi gören hastayı içeren randomize EPIC-HR
- Semptomların başlangıcından sonraki üç ve beş gün içinde nirmatrelvir-ritonavir
- 28 günde hastaneye kaldırılma veya ölüm riskini plaseboya kıyasla **% 89**

JOURNAL ARTICLE

## Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir on Coronavirus Disease 2019–Associated Hospitalization Prevention: A Population-based Cohort Study in the Province of Quebec, Canada

Get access >

Jean-Luc Kaboré, Benoît Laffont, Mamadou Diop, Melanie R Tardif, Alexis F Turgeon,

- 8402 ayaktan tedavi
- **Aşılama durumundan bağımsız** nirmatrelvir/ritonavir tedavisi hastaneye yatış riskinde %69 oranında azalma
- Alt grup analizi

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge

Ronen Arbel, Ph.D., Yael Wolff Sagy, Ph.D., Moshe Hoshen, Ph.D.,

- **Omicron**
- Nirmatrelvir alan 65 yaş ve üzeri hastalarda Covid-19 nedeniyle hastaneye kaldırılma ve ölüm oranları, almayanlara göre önemli ölçüde daha düşüktü

# 'Rebound'

## Nirmatrelvir-ritonavir tedavisinden sonra

- İyileşme ve testlerin negatifliği sonrası yeniden semptomatik ve test pozitifliği
- İnsidans – belirsiz; çalışmalar yaklaşık yüzde 1 ila 2 arasında
- Nirmatrelvir-ritonavir durdurulduktan sonraki ilk 10 gün içinde
- Semptomlar genellikle hafif, ciddi komplikasyonlar nadir
- Hem aşılanmış hem de aşılanmamış hastalarda

### Rebound yönetimi

- Antijen testi yapılmalı, tekrar pozitif çıkanlara izolasyon sürecini yeniden
- İmmüsuprese hastalara beş günlük nirmatrelvir-ritonavir kürü ile yeniden tedavi

(ID-19) in High-Risk Persons.  
Shah A

# Alternatif tedaviler

## **REMDESİVİR**

- Nirmatrelvir-ritonavir yoksa
- Remdesivir 1.gün 200 mg, 2 ve 3. gün 100 mg
- Semptomların ilk yedi gününde
- Etkinlik, güvenlik
- Uygulama zorluğu-İV

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 27, 2022

VOL. 386 NO. 4

**Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19  
in Outpatients**

- Son 7 gün içinde Covid-19'e bulaşmış ve hastalığının başlangıcına göre yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalara, 3 günlük remdesivir kürü kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip ve plaseboya kıyasla hastaneye kaldırılma veya ölüm riski %87 daha düşük
- Hastaların hastaneye kaldırılma veya ölüm riski plaseboya kıyasla %87 daha düşük
- Birincil end nokta, Covid-19 ile ilgili tıbbi müdahalede bulunulan bir ziyaretin veya 28. güne kadar herhangi bir nedenden kaynaklanan ölüm
- İkincil son nokta, Covid-19 ile ilgili tıbbi müdahalede bulunulan bir ziyaretin veya 28. güne kadar herhangi bir nedenden kaynaklanan ölüm



ORIGINAL ARTICLE

## VV116 versus Nirmatrelvir–Ritonavir for Oral Treatment of Covid-19

Z. Cao, W. Gao, H. Bao, H. Feng, S. Mei, P. Chen, Yueqiu Gao, Z. Cui, Q. Zhang,

822 katılımcı, 771'i VV116 (384 katılımcı) veya nirmatrelvir-ritonavir (387) katılımcı randomize

- Faz 3
- İlerleme riski taşıyan hafif-orta şiddette Covid-19'lu yetişkinler arasında VV116, daha az güvenlik kaygısıyla birlikte, sürdürülebilir klinik iyileşme süresi açısından nirmatrelvir-ritonavirden daha aşağı değildi.

# Molnupravir

- **Nükleozid analogu, replikasyon inhibisyonu**
- **Nirmatrelvir/ritonavir veya remdesivir'in bulunamaması durumunda hafif Covid-19 tedavisi için molnupiravir önerilir.**

Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 [Internet]. Arlington: Infectious Diseases Society of America (IDSA). [cited July 18, 2023]

- COVID-19 tanısı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede ve semptomların başlamasından sonraki beş gün içinde başlanmalı. (2x800mg, 5 gün )
- Böbrek veya karaciğer yetmezliğine bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir.
- Molnupiravir'in kemik ve kıkırdak toksisitesi nedeniyle 18 yaşından küçük hastalarda kullanılması kontrendikedir. Hamilelik ve emzirme döneminde de tavsiye edilmez

**Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study**

Carlos K H Wong, Ivan C H Au, Kristy T K Lau, Eric H Y Lau, Benjamin J Cowling, Gabriel M Leung

**Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial**

Christopher C Butler\*, F D Richard Hobbs\*, Oghenekome A Gbinigie, Najib M Rahman, Gail Hayward, Duncan B Richards, Jienchi Dorward,

5383 molnupiravir, 6464 nirmatrelvir-ritonavir  
Her ikisinin de erken başlanması mortalite ve hastane içi progresyonu azaltır  
Pavloksid ayrıca hastaneye yatışı da azaltıyor

12.821'i molnupiravir artı standart bakım, 12.962'si yalnızca standart bakım ve 628'i diğer tedavi  
Molnupiravir, yüksek riskli aşlanmamış yetişkinler arasında COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış veya ölüm sıklığını azaltmadı.

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 10, 2022

VOL. 386 NO. 6

**Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients**

A. Jayk Bernal, M.M. Gomes da Silva, D.B. Musungaie, E. Kovalchuk, A. Gonzalez, V. Delos Reyes, A. Martín-Ouirós, Y. Caraco, A. Williams-Diaz, M.L. Brown, I. Du, A. Pedlev, C. Assaid, I. Strizki, J.A. Grobler,

Faz 3, çift kör, randomize, plasebo kontrollü  
716'sı molnupiravir , 717'si ise plasebo  
Molnupiravir ile erken tedavi, risk altındaki, aşlanmamış Covid-19 erişkinlerinde hastaneye kaldırılma veya ölüm riskini azalttı

# Konvelesan Plazma



Yüksek titreli konvelesan plazma, ayaktan semptomatik hastalar için COVID-19'a özgü tedavi için alternatif bir seçenek ( özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış olanlar)



Dezavantajı: Plazmanın yüksek titreli olarak toplanması, taranması ve doğrulanması için bir süreç gerektirir



COVID-19 tanısını takiben mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır; mümkün olduğu kadar erken ve en geç semptomların başlamasından sonraki sekiz gün içinde uygulanmasını önerilmektedir.

## Coronavirus Disease 2019 Convalescent Plasma Outpatient Therapy to Prevent Outpatient Hospitalization: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From 5 Randomized Trials

- Ayaktan takip edilen KP verilen
- 5 RCT metanalizi
- CP tedavisi, tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış oranını %30,1, %12,2'den %8,5'e düşürdü.
- Erken transfüzyon veya yüksek titrede plazmaya sahip olanlarda en fazla

## Convalescent plasma and all-cause mortality of COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis

Nora Mihalek<sup>1,2</sup>, Dragana Radovanović<sup>1,2</sup>, Otto Barak<sup>1</sup>, Petar Čolović<sup>3</sup>, Markus Huber<sup>4</sup> &

17.021 hasta, 19 RKC'nin meta-analizinde, Ağır veya kritik hasta, hastanede yatan, immunkompetan Sağkalıma etkisi yok

## Sınırlı veya belirsiz fayda sağlayan tedaviler

- Molnupiravir
- İnhale kortikosteroidler
- Monoklonal antikorlar
- Pegile interferon lambda
- Vitamin ve mineraller

## Önerilmeyen tedaviler

- Hidroksiklorokin ve azitromisin
- Lopinavir/ritonavir
- Ivermektin
- Fluvoksamin
- Kolşisin
- Steroid
- Antikoagölasyon/antitrombosit tedavisi
- Metformin



# Özet

‘Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow’

*Albert Einstein*

# Teşekkürler

Ceren Atasoy Tahtasakal

[cerenatasoy.i@gmail.com](mailto:cerenatasoy.i@gmail.com)

