



## COVID-19 Kliniği ve Yönetimi

### Clinical Features and Management of COVID-19

Ferit Kuşcu<sup>1</sup> , Yeşim Taşova<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

#### ABSTRACT

COVID-19, which first appeared as a viral pneumonia in Wuhan province of China in December 2019, has affected and continues to affect millions of people worldwide. Although the clinical signs and symptoms of the disease mainly belong to the respiratory system, it has been observed that it may affect many organs and systems and may present with different clinical presentations. In this article, the clinical features of COVID-19 and the management of the disease are described in the light of current literature data.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, clinical features, management, treatment

#### ÖZET

İlk kez 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan eyaletinde viral pnömoni olarak ortaya çıkan COVID-19, Dünya genelinde milyonlarca insanı etkilemiş ve etkilemeye devam etmektedir. Hastalığın klinik belirti ve bulguları ön planda solunum sistemine ait olsa da birçok organ ve sistemi etkileyebileceği ve farklı klinik prezentasyonlar ile de ortaya çıkabileceği görülmüştür. Bu makalede COVID-19'un klinik özellikleri ve hastalığın yönetimi güncel literatür verileri ışığında anlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, klinik özellikler, yönetim, tedavi

#### Giriş

Aralık 2019' da, Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kentinde kökeni bilinmeyen sıra dışı viral pnömoni olgularının kümelenmesi ilk kez tespit edilmiş ve bu viral pnömoniden yeni bir koronavirüsün sorumlu olduğu keşfedilmiştir. Hastalığın etkeni olan koronavirus, 2003 yılında SARS salgınına neden olan SARS-CoV ile yapısal benzerliklere sahip olması nedeniyle daha sonra SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır<sup>1</sup>. Çin dışındaki enfekte vakaların sayısı kıtalar arasında katlanarak artmıştır. 29 Ekim 2020 itibarıyla, dünya çapında 44,5 milyondan fazla doğrulanmış vaka ve 1,1 milyondan fazla COVID-19 ile ilgili ölüm bildirilmiştir<sup>2</sup>. SARS-CoV-2, zarflı, tek iplikli bir RNA'ya sahip bir beta koronavirüsdür. Bu oldukça bulaşıcı patojen, solunum damlacıkları ve aerosoller, mukozal zarflarının doğrudan teması ve muhtemelen fekal-oral yolla bulaşır<sup>3</sup>. Hastalığın en yaygın semptomları ateş, öksürük, yorgunluk, iştahsızlık, dispne, balgam ve miyaljidir. Ancak önemli sayıda enfekte vaka (%43,8) ilk başvuruda ateş veya radyolojik anormallikler göstermez<sup>4</sup>. Bu nedenle, insandan insana bulaşma, tanımlanamayan asemptomatik taşıyıcılar (özellikle sağlık hizmeti sağlayıcıları) tarafından inkübasyon süresi boyunca (genellikle 5-7 gün) kolaylıkla olabilmektedir<sup>5</sup>.

#### COVID-19 Klinik Özellikler

**İnkübasyon süresi:** COVID-19 için inkübasyon süresi genellikle temastan sonraki ilk 14 gündür, çoğu vakada ise semptomlar yaklaşık 4-5 gün sonra ortaya çıkmaya başlar<sup>6</sup>.

COVID-19 tanısı doğrulanmış 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan inkübasyon süresi dört gün bulunmuştur (IQR 2-7 gün)<sup>4</sup>. Çin'de, tespit edilebilen temas öyküsüne sahip 181 doğrulanmış vakadan alınan verileri kullanan bir modelleme çalışmasında, enfekte bireylerin %2,5'inde semptomların 2,2 gün içinde ve yüzde 97,5'inde ise 11,5 gün içinde gelişeceği hesaplanmıştır. Bu çalışmada ise medyan inkübasyon süresi 5,1 gün olarak bulunmuştur<sup>7</sup>.



**Semptom ve Bulgular:** Hafif veya orta şiddette hastalığı olan 1420 hasta üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışma, en yaygın semptomların baş ağrısı (% 70,3), koku kaybı (% 70,2), burun tıkanıklığı (% 67,8), öksürük (% 63,2), asteni (% 63,3), miyalji (% 62,5), rinore (% 60,1), tat alma bozukluğu (% 54,2) ve boğaz ağrısı (% 52,9) olduğunu göstermiştir. Ateş ise % 45.4 oranında bildirilmiştir<sup>8</sup>.

International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC), geniş bir klinik spektruma sahip ve hastanede yatan 25849 COVID-19 hastasında başvuru anında en sık görülen beş semptomun ateş, nefes darlığı, öksürük, yorgunluk / halsizlik ve konfüzyon olduğunu bildirmiştir<sup>9</sup>.

Çoğunluğu Çin'den dahil edilen 4203 hastadan elde edilen verilerin analizinde ateş, öksürük ve dispne (sırasıyla % 80,5, % 58,3 ve % 23,8) en yaygın klinik semptomlar ve hipertansiyon (%16,4), kardiyovasküler hastalık (%12,1) ve diyabet (%9,8) en yaygın komorbiditeler olarak bulunmuştur<sup>10</sup>.

İngiltere, Galler ve İskoçya'daki hastanelerde yatan 20133 hastada yapılan bir araştırmada, semptomların üç farklı kümede yoğunlaştığı belirlenmiştir:

1. Solunum semptomları kümesi: Öksürük, balgam, nefes darlığı ve ateş içeren bir semptom kümesi;
2. Kas-iiskelet sistemi semptomları kümesi: Miyalji, eklem ağrısı, baş ağrısı ve yorgunluğun eşlik ettiği semptomlar kümesi
3. Enterik semptomlar kümesi; karın ağrısı, kusma ve ishal ile birlikte bir dizi enterik semptomlar kümesi<sup>5</sup>.

Hastaların %29'u (5384/18605) başvuru sırasında, çoğunlukla solunum semptomları ile bağlantılı olarak gastrointestinal semptomlar ile başvururken, hastaların % 4'ünün sadece gastrointestinal semptomlarla başvurduğu gözlenmiştir. Koku alma ve tat alma disfonksiyonu, Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'dan 1627 hastadan oluşan toplam örneklem büyüklüğüne sahip 10 çalışmada % 52.73 havuzlanmış prevalansla ortak semptomlar olarak tanımlanmıştır<sup>6</sup>. Benzer şekilde, 817 hasta ile yapılan beş çalışmanın havuzlanmış bir analizinde COVID-19 hastalarının % 49.8'inde tat duyusunda değişiklik bulunmuştur<sup>7</sup>.

## Risk Faktörleri

COVID-19 hastalığında ciddi seyir açısından risk faktörleri, ileri yaş, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, diyabet ve obezitedir<sup>11</sup>. Düşük sosyoekonomik düzey ve erkek cinsiyet de bazı çalışmalarda risk faktörü olarak gösterilmektedir<sup>12,13</sup>. Hastalığın ciddi seyirli olabileceğini destekleyen bazı laboratuvar parametreleri de tanımlanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1. COVID-19 hastalarında ciddi seyir açısından risk faktörleri**

<b>1. İLERİ YAŞ</b>
<b>2. KOMORBİDİTELER</b>
a) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
b) Kardiyovasküler hastalık (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomyopati vb)
c) Tip 2 Diyabet
d) Obezite (vücut kitle indeksi>30)
e) Orak hücre anemisi
f) Kronik böbrek yetmezliği
g) Solid organ yetmezliğine bağlı immünkompromize durum
h) Kanser
<b>3. LABORATUVAR PARAMETRELERİ</b>
a) D-dimer (>1000 ng/mL)
b) CRP (>100 mg/L)
c) LDH (>245 units/L)
d) Troponin (Normalin üst sınırının >2×)
e) Ferritin (>500 mcg/L)
f) CPK (Normalin üst sınırının >2×)
g) Mutlak lenfosit sayısı (<800/microL)

## COVID-19 Yönetimi

COVID-19 hastalığı, asemptomatik bir seyirden, yoğun bakıma yatışı gerektirecek ve fatal seyredebilecek spektrumda bir klinik ile ortaya çıkabilmektedir. Çok fazla hasta sayılarının görülmesi nedeniyle hastaların yatırılarak mı ayaktan mı takip edileceğinin kararı çok iyi verilmelidir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan COVID-19 rehberine göre hastaların ayaktan, serviste veya yoğun bakımda takip edilme kriterleri şu şekilde sınıflanmaktadır<sup>14</sup>;

### a) Komplike olmamış hastalık tablosu

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 akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar, komplike olmamış hastalık tablosu olarak değerlendirilir ve PCR testi için solunum yolu örneğini alır.

Olası vaka hastane dışında izolasyon önerisi ile; eve veya ilgili izolasyon alanlarına gönderilir<sup>14</sup>.

### b) Hafif seyirli pnömoni

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı  $< 30$ /dakika olan, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi  $> \%90$  üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar hafif seyirli pnömoni (ağır pnömoni bulgusu olmayan) olarak değerlendirilir ve başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı  $< 800$ /microL CRP  $> 10$  x Normal değer üst sınırı veya ferritin  $> 500$ ng/ml veya D-Dimer  $> 1000$  ng/ml, vb) bulunmayan ve solunum sayısı  $< 24$ /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 tedavi algoritması doğrultusunda antiviral tedavi başlanarak eve gönderilir<sup>14</sup>.

Hafif-orta pnömoni olup ilgili hekimin uygun bulması nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenecek hastalara tedavi algoritması doğrultusunda antiviral tedavi başlanır.

### c) Ağır Pnömoni

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 akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalardan aşağıda belirtilen kriterler doğrultusunda yoğun bakım ünitesine yatış açısından değerlendirilmek üzere yoğun bakım konsültasyonu istenir<sup>14</sup>.

- Dispne ve solunum distressi olan
- Solunum sayısı  $\geq 30$ /dk
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $< 300$  olan
- Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO<sub>2</sub>  $< \% 90$  veya PaO<sub>2</sub>  $< 70$  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

## Tedavi Seçenekleri

### a) Antiviral ilaçlar

Bugün için COVID-19 hastalığında etkinliği net olarak gösterilmiş bir antiviral yoktur. Hastalığın ilk çıkışından itibaren hidroklorokin, favipiravir, lopinavir/ritonavir, remdesivir gibi ilaçlar hastalığın tedavisi için kullanılmıştır ve bir kısmı halen kullanılmaya devam edilirken, etkinlikleri ile ilgili çalışmalar da bir yandan sürdürülmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonucunda hidroklorokin hastalığın hem profilaksisi hem de tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir ve ilacın kullanım oranları giderek düşmektedir<sup>15, 16</sup>.

**Favipiravir:** Şu anda ülkemizde erişim kolaylığı açısından kullanılacak antiviral ilaç Favipiravir'dir. Favipiravir grip için geliştirilmiş bir RNA polimeraz inhibitörüdür. İlacın pozolojisi, 1600 mg 12 saat aryla iki kez yükleme dozu alınmasını takiben 12 saat aryla 600 mg doz idamesinde 5 gün boyunca kullanılması şeklindedir. Hastaneye yatırılan hafif-orta ve ağır pnömonili olgularda favipiravir kullanım süresi 10 güne uzatılabilmektedir<sup>14</sup>.

**Remdesivir:** Sınırlı ölçüde de olsa ülkemizde kullanılabilen bir diğer antiviral ilaç da remdesivirdir. FDA tarafından 12 yaş ve üzerindeki çocuklar ve yetişkinler için hastalık şiddetinden bağımsız olarak kullanım onayı almıştır<sup>17</sup>. Önerilen kullanım dozu ilk gün 200 mg daha sonra 100 mg toplam 5 gündür<sup>18</sup>. Remdesivirin, hastanede yatan genel hasta popülasyonunda mortaliteyi azaltmadığı, ancak düşük akımlı tamamlayıcı oksijene ihtiyaç duyan şiddetli hastalığı olan seçilmiş hastalarda mortalitede bir yararı olduğu gösterilmiştir. Büyük bir çalışmanın sonuçları ayrıca remdesivirin şiddetli COVID-19'dan iyileşme süresini kısalttığını göstermektedir<sup>18</sup>.

**Lopinavir/ritonavir:** Hastalığın ortaya çıktığı ilk zamanlarda tedavide kullanılacak alternatif ilaçlar arasında gösterilse de yapılan farklı çalışmalar sonucunda etkinliğinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır<sup>19, 20</sup>. Ancak halen ülkemize ait rehberde "Gebelerde komplike olmayan COVID-19 enfeksiyonu için tedavisiz izlem seçeneği öncelikle düşünülmelidir. Gebelerde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeceği olmamakla birlikte, lopinavir/ritonavirin gebelerde kullanımı güvenlidir" şeklinde bir ibare vardır<sup>14</sup>.

### b) Steroid tedavisi

Bugüne kadar COVID-19 hastalığında mortaliteyi düşürdüğü gösterilen tek spesifik tedavi ajanı deksametazondur. Oksijen ihtiyacı olan ciddi hastalarda veya ventilatöre bağlı hastalarda 6mg/gün dozunda 10 gün süreyle kullanımı önerilmektedir<sup>21-23</sup>. Eğer deksametazona ulaşamıyorsa benzer etkinlikteki farklı glukokortikoidlerin kullanılacağı belirtilmektedir (hidrokortizon 150 mg, metilprednizolon 32 mg, veya prednizon 40 mg). Oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda kortikosteroidlerin faydası gösterilmemiştir ve kullanılması önerilmemektedir.

### c) IL-6 inhibitörleri

Belirgin bir şekilde yükselmiş inflamatuvar belirteçler (örn., D-dimer, ferritin) ve yüksek proinflamatuvar sitokinler (interlökin [IL] -6 dahil), kritik ve ölümcül COVID-19 ile ilişkilidir. Enflamatuvar yolu bloke etmek, hastalığın ilerlemesini önlemek için etkili olabileceği ileri sürülen bir yaklaşımdır<sup>24</sup>. IL-6 yolunu hedefleyen birkaç ajan, COVID-19 tedavisi için randomize çalışmalarda değerlendirilmiştir; bunlar arasında IL-6 reseptör blokerleri tosilizumab ve sarilumab ve direkt IL-6 inhibitörü siltuximab bulunmaktadır. Gözlemsel bazı çalışmalarda etkili olduğu belirtilmesine rağmen, yapılan birkaç randomize çalışma ile tosilizumabın mortalite veya klinik iyileşme üzerinde fark yaratmadığı gösterilmiştir<sup>25-27</sup>. Seçilmiş vakalarda kullanılacak bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde makrofaj aktivasyon sendromu tablosu gelişen hastalarda glukokortikoidler ile yanıt alınmadığında tosilizumab önerilmektedir. 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 24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir<sup>28</sup>.

#### d) Konvelesan plazma

Spesifik antiviral bir tedavisi olmaması nedeniyle COVID-19 için tedavide kullanılabilecek farklı seçenek arayışları hastalığın ilk günlerinden itibaren mevcuttur. Bu seçeneklerden birisi de hastalığı geçirip iyileşen ve antikorları pozitifleşen bireylerden alınan plazmanın tedavide kullanımıdır. Yüksek nötralizan antikor içermesi ve hastalığın erken evrelerinde verilmesinin hastalıktan iyileşmede etkili olabileceği görüşü hakimdir<sup>29</sup>. Bazı metodolojik kısıtlılıkları olmasına rağmen randomize çalışmalar ise konvelesan plazmanın klinik etkinliği olduğunu göstermemiştir<sup>30-32</sup>. Çin'den yapılan açık etiketli bir çalışmada, şiddetli veya yaşamı tehdit eden COVID-19'u olan 103 hasta, konvelesan plazma ile standart tedavi kolları olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir. Sadece yüksek titreli nötralizan antikora sahip plazmalar bu çalışmada uygulanmıştır. Konvelesan plazma, standart tedaviye kıyasla 72 saatte nazofarengal viral RNA klirensi oranını iyileştirmesine rağmen, 28 günlük genel klinik iyileşme veya ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir<sup>31</sup>.

### Hiperkoagülabilité Yönetimi

Ciddi COVID-19 hastalığında Virchow triadı ile belirtilen şu 3 durumda gözlenen patolojik durumlardandır.

1. Endotel hasarı: SARS-CoV-2 virusunun endotel hücrelerine de tutunarak direkt endotel hasarı yapabileceği gösterilmiştir.
2. Staz: hastanede yatan ve kritik tüm hastalarda immobilizasyona bağlı COVID-19 hastalarında kan akımında staz gözlenebilecek bir durumdur.
3. Hiperkoagülabilité durumu: Şiddetli COVID-19 hastalarında dolaşımdaki protrombotik faktörlerde bir dizi değişiklik bildirilmiştir (Faktör VIII ve fibrinojen artışı, dolaşımda protrombotik mikropartikülerin varlığı, hiperviskozite vb.)<sup>33-35</sup>.

Derin venöz tromboz, inme, ekstremité iskemileri, mikrovasküler trombozlar klinik olarak görülebilecek durumlardandır.

Çok yüksek D-dimer düzeylerinin hastalık ciddiyeti ile korele olduğu gösterilmiştir. Yatan hastaların takibinde tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri (PT, aPTT), Fibrinojen, D-Dimer testleri mutlaka izlenmelidir.

Hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarında kontrendikasyon olmadığı sürece tromboz profilaksisi verilmelidir. Öncelikle profilaksinin düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olan enoksaparin ile yapılması önerilmektedir.

Sağlık Bakanlığının rehberine göre antikoagülan önerileri şu şekildedir<sup>28</sup>:

ENOKSAPARİN 40MG: 4000 anti-Xa IU/O.4ML

HEPARİN 25000u/5ML

#### **Ağır dereceli olmayan COVID-19**

BMI < 40/kg/m<sup>2</sup>: Enoksaparin 40mg/gün sc

BMI > 40/kg/m<sup>2</sup>: Enoksaparin 40mg 2x1 sc

CrCl < 30ml/dak. : Enoksaparin kullanılması önerilmez.

Standart heparin önerilir. 5000 U sc 2x1 veya 3 x1

#### **Ağır dereceli COVID-19:**

CrCl > 30 ml/dak enoksaparin 40mg 2x1sc, veya standart heparin 7500 U/; 3x1

D-Dimerin normalin 2 kat üstü artışları venöz tromboembolizm açısından yüksek risklidir ve >45 gün antikoagülan profilaksi önerilmektedir.

## Sonuç

COVID-19 tüm dünyayı etkileyen küresel bir sorun haline gelmiştir ve bütün insanlığı tehdit etmektedir. Yaşanan bu büyük salgından en az hasarla çıkılabilmemesinin önemli parçalarından biri de hastalığa yakalanan hastaların uygun tedavi yöntemleri ile tedavi edilmesidir. Henüz tam etkili bir antiviral bulunmaması ve hastalığın patogenezi ile ilgili verilerin halen tam netleşmemesi nedeniyle her geçen gün farklı seçenekler, COVID-19 hastalık tedavisi gündemine girmektedir. Hastalıkla mücadelede etkili bir aşı ile birlikte etkili bir antiviral bulunması pandeminin seyrini değiştirecek en kritik silahlar olacaktır.

## Kaynaklar

1. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579(7798), 270–273 (2020).
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report (2020).[https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjwlvT8BRDeARIsAACRFiUoHUVomblFkKZnrmmuYhj7VzjclPYzmUNV-5v5QrFYFz9gBZRPNxMaAjeoEALw\\_wcB](https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjwlvT8BRDeARIsAACRFiUoHUVomblFkKZnrmmuYhj7VzjclPYzmUNV-5v5QrFYFz9gBZRPNxMaAjeoEALw_wcB).
3. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 158(6), 1831–1833. e1833 (2020).
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708.
5. Bai Y, Yao L, Wei T et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406–1407
6. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395:514.
7. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020; 172:577.
8. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *Journal of internal medicine*. 2020 Apr 30.
9. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC). COVID-19 Report: 19 May 2020 [Internet]: ISARIC; 2020. Available from: [https://media.tghn.org/medialibrary/2020/05/ISARIC\\_Data\\_Platform\\_COVID-19\\_Report\\_19MAY20.pdf](https://media.tghn.org/medialibrary/2020/05/ISARIC_Data_Platform_COVID-19_Report_19MAY20.pdf).
10. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors of Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020 May 14.
11. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1757-1766. doi: 10.1056/NEJMc2009249.
12. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323:2052.
13. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.
14. TC Sağlık Bakanlığı. Covid-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf> (Erişim Tarihi: 18.11.2020).
15. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
16. WHO. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments: Update on hydroxychloroquine. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> (Accessed on June 18, 2020).
17. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf) (Erişim Tarihi 23 Ekim, 2020).
18. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020.
19. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382:1787.
20. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020.
21. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; 324:1330.
22. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m2980.
23. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395:1033.
25. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.

26. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020.
27. Salvarani C, Dolci G, Massari M et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020.
28. TC Sağlık Bakanlığı. Covid-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf> (Erişim Tarihi: 18.11.2020).
29. Clark E, Guilpain P, Filip IL et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol* 2020; 190:e154.
30. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013600.
31. Li L, Zhang W, Hu Y et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:460.
32. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020; 371:m3939.
33. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:389.
34. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation*. 2020;142:1609.
35. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41:3038.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Ferit Kuşcu  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Adana, Turkey  
e-mail: feritkuscugmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 30.10.2020**Kabul tarihi/ Accepted:** 16.11.2020