

I-RECOVER

Uzatmalı COVID-19 Sendrom (LHCS) Yönetim Protokolü

Aşağıda özetlenen yaklaşım, Dr. Mobeen Syed ("Dr. Been"), Dr. Ram Yogendra, Dr. Bruce Patterson, Dr. Tina Peers ve FLCCC Alliance öncülüğünde işbirliğine dayalı bir konsensüs protokolüdür. Uzun süreli COVID-19 Sendromunun klinik tedavi denemelerinin olmaması göz önünde bulundurulduğunda, bu öneriler aşağıdaki tedavi yaklaşımlarıyla elde edilen yoğun ve devamlı klinik yanıtları gözlemleyen ortak deneyimimizle birlikte COVID-19 ve viral sonrası hastalıkların patofizyolojik mekanizmalarına dayalıdır.

Ayrıca bu protokol benzer başarı ile **aşı sonrası inflamatuvar sendromlarını** tedavi etmek için de kullanılmıştır. Tüm FLCCC Alliance protokollerinde olduğu gibi, daha fazla klinik veri biriktikçe bileşenler, dozlar ve süreler gelişecektir. İsteğe bağlı tedaviler hakkında en güncel bilgiler için şu adrese gidin: flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (bkz. LHCS bölümü)

Uzatmalı COVID-19 Sendromunun başlangıç tedavisi:

İVERMEKTİN

0,2–0,4 mg/kg doz — 3–5 gün boyunca günde bir kere yemeklerle birlikte (Anosmide bazen daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur.)

*Bulantı ve kusma/ishal/iştahsızlık ile başvuruyorsa aç karnına alın.

3–5 gün sonra, semptomların tekrarlama/devam etme süresine bağlı olarak haftada bir veya iki kez değiştirin.

Tüm semptomlar giderildiyse ve tekrarlamazsa 2–4 hafta sonra tedaviyi bırakın.

Göreceli Kontrendikasyonlar:

- Varfarin kullanan hastalarda yakın takip ve doz ayarlaması gerekir.
- Hamile veya emziren kadınlarda daha kapsamlı risk/fayda değerlendirilmesi gerekir.



FLUVOKSAMİN

50 mg – 15 gün boyunca günde iki kere. Yan etkiler gelişirse dozu azaltın veya devam etmeyin. Günde iki kez 9 mg kadar düşük dozlar etkinlik göstermiştir.

Bazı hastalar zayıf yanıt verebileceğinden yakından izleyin. Bazı bireyler akut anksiyete yaşayabilir; nadir görülen intihar ve şiddet eğilimi davranışını önlemek için dikkatli bir şekilde izleyin ve tedavi edin.

Nefes darlığı ve düşük oksijen seviyesi ile başvuruyorsa:

PULMONER DEĞERLENDİRME

Mevcutsa akciğer uzmanına başvurun, aksi halde sekonder organize pnömoni (OP) incelemek için göğüs görüntüleme (BT tercih edilir) uygulayın.

Bulgular sekonder OP ile birbirini tutarsa, Kortikosteroid Tedavisini aşağıdaki gibi uygulamaya başlayın. Semptomlar ve oksijen ihtiyacı sürmeye devam ederse tedavi sürecinin tekrarlanması veya uzatılması gerekebilir.

BT Bilgisayarlı tomografi taraması
OP Organize pnömoni



Tüm semptomlar ivermektin ile giderilmezse:

KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ

Prednizon dozunun yavaş yavaş azaltılması şu şekildedir:

1. 0,5 mg/kg 5 gün boyunca günde
2. 0,25 mg/kg 5 gün boyunca günde
3. 0,12 mg/kg 5 gün boyunca günde

Uyku üzerindeki etkisini azaltmak için sabah alın.

Yan etkiler şunları içerebilir: İştah açılması, ruh hali değişiklikleri, uykusuzluk, kan şekeri yükselmesi, hazımsızlık.



MAST HÜCRE AKTİVASYONU ŞÜPHESİ TEDAVİSİ

Bir mast hücresi stabilizatörü ile birlikte bir Tip I ve Tip II antihistamin seçin – örneğin, Loratadin, Famotidin ve Rupatadin. Yanıt zayıfsa ilaçları değiştirin. Amerika Birleşik Devletleri FDA onaylı aşağıdaki ilaçların bir çoğunun dozları günde bir defadır, ancak zayıf yanıt veya yan etkiler varsa tedbirli ve yakın izleme ile günde üç defaya kadar kullanılabilir.

Başlangıç Terapisi

- Düşük histamin diyeti
- **Tip I antihistaminler:** Loratadin 10 mg, veya Setirizin 10 mg, veya Feksofenadin 180 mg – tolere edildiği kadar günde üç kez.
- **Tip II antihistaminler:** Famotidin 20 mg veya Nizatidin 150 mg – tolere edildiği kadar günde iki kez.
- **Mast hücreleri stabilizatörler:**
 - Rupatadin 10 mg – günde bir kez, veya Ketotifen 1 mg – günde bir kez geceleri (tolere edildiği kadar artırın).
 - Eklenebilir: Sodyum Kromoglikat 200 mg – günde üç kez (yavaş artırın), veya Kuesetin 500 mg – günde üç kez.

İkinci basamak Terapi

- Montelukast 10 mg (bazılarında depresyona neden olabilir) – günde bir kez
- Düşük Doz Naltrekson (LDN) – günde 0,5 mg ile başlayın, 4,5 mg'a kadar haftada 0,5 mg artırarak. Opiyat kullanıyorsanız kaçının.
- Günde iki kez 0,5–1 mg Diyazepam
- SSIR'lar.

Tüm hastalarda kullanım için:

MAKROFAJ/ MONOSİT REPOLARİZASYON TEDAVİSİ

- C vitamini — günde iki kez 500 mg
- Omega-3 Yağ Asitleri —4 g/günde (Vascepa, Lovaza ya da DHA/EPA)
- Atorvastatin — günde 40 mg
- Melatonin — 2–10 mg geceleri, düşük dozla başlayın, uyku bozukluğu olmadığı sürece tolere edildiği kadar artırın.

Ek Takviye:

- D3 vitamini — 2.000–4.000 IU/gün

DHA Dokosaheksanoik asit IU Uluslararası Birimler
EPA Eikosapentaenoik asit mg/kg kg vücut ağırlığı başına düşen mg doz

I-RECOVER

Uzatmalı COVID-19 Sendrom (LHCS) Yönetim Protokolü

Uzatmalı COVID-19 Sendromu (ayrıca “COVID-19 Sonrası Sendromu” veya “Kronik COVID-19 Sendromu”)

Dr. Paul Marik/FLCCC Alliance tarafından kaleme alınan “Guide to the Management of COVID-19” [COVID-19 Yönetim Kılavuzu] ndan alıntı — flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

Uzatmalı COVID-19 Sendromu (Long Haul COVID-19 Syndrome: LHCS), uzun süreli halsizlik, baş ağrıları, genel yorgunluk, uyku bozuklukları, saç dökülmesi, koku alma bozukluğu, iştah azalması, eklem ağrıları, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve bilişsel işlev bozukluğu özelliklerini gösterir, (400-411) Hastaların %80’i COVID-19 sonrası uzun süreli hastalık yaşar. LHCS yalnızca COVID-19 enfeksiyonundan sonra görülmemekle beraber, aynı zamanda aşılanmış bazı kişilerde de görülmektedir (muhtemelen aşısındaki diken proteininin monosit aktivasyonundan dolayı). LHCS, akut enfeksiyondan sonra aylarca devam edebilir ve hastaların neredeyse yarısı yaşam kalitesinin düştüğünü bildirir. Hastalar birden fazla biliş alanı dahil uzun süreli nöropsikolojik semptomlar geçirebilir. (409, 412) LHCS’nin kafa karıştıran bir özelliği, başlangıçtaki hastalık derecesi ile tahmin edilmemesidir; COVID-19 sonrası, çoğunlukla hafif ila orta derecedeki vakaları ve solunum desteği veya yoğun bakım gerektirmeyen genç yetişkinleri etkilemektedir. [411] LHCS’nin semptom kümesi, vakaların çoğunda kronik inflamatuvar yanıt sendromu (CIRS) / miyaljik ensefalomiyelit/kronik yorgunluk sendromuna çok benzerdir. [411] CIRS’den önemli bir ayırt edici faktör, vakaların çoğunda yavaş olmasına rağmen LHCS’nin kendiliğinden düzelmeye devam ettiği gözlemdir. Bir diğer önemli gözlem ise, LHCS yaşlıları veya eş zamanlı hastalığı olan kişileri etkileyen şiddetli COVID-19’a göre daha fazla genci içerir. Ayrıca mast hücre aktivasyonu sendromu ve LHCS arasındaki benzerlik gözlemlenmiştir ve birçoğu COVID-19 sonrası mast hücre aktivasyon sendromunun bir varyantı olduğu düşünülmektedir. [413]

LHCS sendromu oldukça heterojendir ve muhtemelen çeşitli patojenetik mekanizmalardan kaynaklanır. Ayrıca, erken semptomatik safhasında gecikmiş tedavinin (ivermektin ile) LHCS riskini ve şiddetini artıran yüksek viral yük ile sonuçlanması muhtemeldir. LHCS’yi açıklamak için aşağıdaki teoriler kabul edilmiştir: [411]

1. Devam eden solunum semptomları (SOB, öksürük, efor toleransında azalma) çözülmemiş organize pnömoni (pulmoner makrofajları aktive etme) ile ilişkili olabilir.
2. Monosit aktivasyon sendromu. Monositlerde viral atığın kalıcılığı, bağışıklık sistemi tarafından rahatsız edici protein(ler) ve viral RNA parçacıklarını temizleme girişiminde devam eden bir bağışıklık tepkisi ile sonuçlanır.
3. Nörolojik semptomlar, şiddetli COVID-19 hastalığında yaygın görülen mikro ve/veya makrovasküler trombotik hastalıkla ilişkilendirilebilir. [414] Beyin MRI’larında enfeksiyondan 3 ay sonra hastaların %55’inde mikro yapısal değişiklikler görüldü. Ek olarak, ensefalopatinin özellikleri, ensefalit ve oto-reaktif beyin antikorları [416] ile ciddi serebral vazokonstriksiyon ile ilişkili olabilir. [417] Beyin mikro damar sistemi ACE-2 reseptörlerini ifade eder ve SARS-CoV-2 “psödovironları” mikrovasküler endoteliuma bağlanarak serebral mikrovasküler iltihaplanmaya ve pıhtılaşmaya neden olabilir. [418].

4. Mast hücre aktivasyonu sendromu (MCAS) maskesini düşürme veya mast hücre aktivasyonu sendromunun tetiklenmesi. Mast hücreleri beyinde yer almakla beraber özellikle hipotalamusun median eminansında perivasküler olarak kortikotropin salgılatıcı hormon için pozitif olan sinir uçlarına yakın bir yerde bulunurlar. [419] Uyarının ardından mast hücreleri, histamin, triptaz, kemokinler ve sitokinler gibi proinflamatuvar medyatörleri salgılar ve bu da nörovasküler iltihaplanmaya neden olabilir. [419] Uzatılmış COVID-19’da bildirilen “bilinç bulanıklığı”, bilişsel bozukluk ve genel yorgunluk, mast hücre ile ilişkili nörovasküler iltihaplanmadan kaynaklanıyor olabilir.

Klinik belirti ve semptomlar aşağıdaki kümelerdeki gibi sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmanın nedeni, organ spesifik hedefe yönelik tedaviye/bireyselleştirilmiş tedaviye izin vermektir.

1. Solunum: soluk darlığı, tıkanıklık, inatçı öksürük vb.
2. Nörolojik/psikiyatrik: bilinç bulanıklığı, kırgınlık, yorgunluk, baş ağrısı, migren, depresyon, odaklanamama/konsantre olamama, değişken biliş, uykusuzluk, baş dönmesi, panik atak, kulak çınlaması, koku alamama, hayali kokular vb.
3. Kas-iskelet: kas ağrısı, yorgunluk, güçsüzlük, eklem ağrıları, egzersiz yapamama, egzersiz sonrası halsizlik, günlük yaşamın normal aktivitelerini (ADL’ler) yerine getirememe.
4. Kardiyovasküler: Çarpıntı, kalp ritim bozuklukları, Raynaud benzeri sendrom, eforda düşük tansiyon ve taşikardi.
5. Otonom: Postural taşikardi sendromu (POT), anormal terleme.
6. GIT bozukluğu: İştahsızlık, ishal, şişkinlik, kusma, mide bulantısı vb.
7. Dermatolojik: Kaşıntı, kızarıklık, dermatografi
8. Mukoza: Burun akıntısı, hapşırma, gözlerin yanması ve kaşınması.

Tedavi Yaklaşımı

Tedavi yaklaşımı klinik belirti ve semptomların gruplandırılmasına göre bireyselleştirilmelidir. Bununla beraber, genellikle, akut semptomatik faz sırasında yetersiz antiviral tedavi (ivermektin) ve anti-inflamatuvar/makrofaj repolarizasyon tedavisi (kortikosteroidler, statinler, omega-3 yağ asitleri, fluvoksamin, ivermektin, vb.) COVID-19’un akut safhasının COVID-19 sonrası sendromu geliştirmesi çok daha olasıdır. Solunum semptomları süregelen hastalarda göğüs görüntülemesi önerilir (tercihen bir göğüs BT taraması). Çözülmemiş pulmoner iltihaplanması (organize pnömoni) olanlar, bir kortikosteroid (prednizon) kürü ile tedavi edilmeli ve yakından takip edilmelidir. CRP ölçülmesi ve bu hastalara uzatılmış kortikosteroidler (CRP’ye titre edilmiş) önerilmelidir. Septik şoku atlatan hastalara benzer şekilde, [420] yüksek pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler ile uzun süreli (aylarca) bir ba-

I-RECOVER

Uzatmalı COVID-19 Sendrom (LHCS) Yönetim Protokolü

ğışıklık bozukluğu LHCS'ye katkıda bulunabilir. Muhtemelen bu monosit aktivasyon sendromunun bir sonucudur ve bu nedenle monosit repolarizasyon tedavisini işaret eder. Ek olarak, bir sitokin paneli, hedefe yönelik anti-inflamatuar tedaviye izin verebilir (CCR5 düzeyleri yüksek olan hastalarda Maravirok). Omega-3 yağ asitlerine çok benzeyen ortikosteroidlerin, Protectin D1 ve Resolvin D4 dahil olmak üzere pro-çözünür lipidlerin ekspresyon artışı gösterdiği unutulmalıdır. [421] COVID-19 organize pnömoniye atlatan bilinmeyen sayı-

da hasta, aktivite sınırlaması ile ilişkilendirilmiş pulmoner fibroz geliştirecektir. Pulmoner fonksiyon testi, azalmış yedek hacim ve DLCO ile kısıtlayıcı tipte bir model gösterir.[406] Bu hastalar, pulmoner fibroz konusunda uzman bir göğüs hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir. Bu hastalarda anti-fibrotik tedavinin bir rolü olabilir, [380-383] ancak bu tedavinin daha genel olarak tavsiye edilebilmesi için ek verilere ihtiyaç duyulur. Yukarıda tartışıldığı gibi, serotonin reseptör blokleri siproheptadin, pulmoner fibroz riskini azaltılabilir. [256]

Referanslar

- Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
- Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
- Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
- Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
- Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
- Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
- Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
- Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
- Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
- Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
- Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
- Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
- Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
- Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv* 2020.
- Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine* 2020.
- Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
- Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
- Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
- Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
- Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
- Andreaskos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
- Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
- Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
- Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF-kB, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
- Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
- Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuropeptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
- Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.

Sorumluluktan Feragat Beyanati

I-RECOVER protokolü yalnızca klinik deneyime dayandırılır ve bu nedenle yalnızca sağlık hizmeti sağlayıcılarına Uzatılmış COVID-19 Sendromu için potansiyel olarak faydalı ampirik tedavi yaklaşımları konusunda eğitim amaçlıdır. Sitemizde ve yayınlarımızda okuduğunuz bir şeyden dolayı asla profesyonel tıbbi önerileri dikkate almazlık yapmayın. Herhangi bir hastaya yönelik profesyonel tıbbi önerilerin, teşhisin veya tedavinin bir alternatifi olması amaçlanmamaktadır. Her hastanın tedavisi doktorunun veya diğer uzman sağlık tedarikçilerinin kararına bağlı olmalıdır. Sağlığınızı veya tıbbi durumunuza ilişkin sorularınız için daima onların tavsiyesine başvurun.



Lütfen protokollerimizin güncellemelerini düzenli olarak kontrol edin! İlaç önerilerimiz ve dozları bilimsel çalışmalar ortaya çıktıkça güncellenebilir.