

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 yürütülen iş birliğine dayalı bir konsensüs protokolüdür. Uzatmalı COVID-19 Sendromunda klinik tedavi araştırmalarının olmaması dikte alındığında, bu öneriler aşağıdaki tedavi yaklaşımlarıyla elde edilen yoğun ve devamlı klinik yanıtların gözlemine dair ortak deneyimimizle birlikte COVID-19 ve post viral hastalıkların patofizyolojik mekanizmalarına dayalıdır.

Ayrıca bu protokol aşı sonrası inflamatuvar sendromlarını tedavi etmek için de benzer başarı ile 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 defa yemeklerle birlikte (Anosmide bazen daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur.)

*Bulantı ve kusma/ishal/iştahsızlık mevcutsa aç karnına alın.

3–5 gün sonra, semptomların tekrarlaması/devam etmesine bağlı olarak haftada bir veya iki defa 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 defa. Yan etkiler görülürse dozu azaltın veya devam etmeyin. Günde iki defa, 9 mg kadar düşük dozlar etki göstermiştir.

Bazı hastalarda iyi yanıt alınamayabileceğinden dolayı yakından izleyin. Bazı bireyler akut anksiyete yaşayabilir; nadiren intihar ve şiddet içeren davranışa dönüşmesini önlemek için dikkatli bir şekilde izleyin ve tedavi edin.

Nefes darlığı ve düşük oksijen seviyesi mevcutsa:

PULMONER DEĞERLENDİRME

Varsa akciğer uzmanına başvurun, aksi halde sekonder organize pnömoni (OP) değerlendirmesi yapmak için göğüs filmi (BT tercih edilir) uygulayın.

Bulgular sekonder OP ile tutarlıysa, **kortikosteroid tedavisine** aşağıdaki gibi başlayın. Semptomlar ve oksijen ihtiyacı 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 yoksa ilaçları değiştirin. Amerika Birleşik Devletleri FDA onaylı aşağıdaki ilaçların birçoğunun dozları günde bir defalıktır, ancak yanıtlarda yavaşlık veya yan etkiler varsa tedbirli ve yakın takiple günde üç defaya kadar kullanılabilir.

Birinci Basamak Tedavisi

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

İkinci Basamak Tedavisi

- Montelukast 10 mg (bazı kişilerde depresyona karşı dikkatli olun) – günde bir defa
- Düşük Doz Naltrekson (LDN) – günlük 0,5 mg ile başlayın ve günlük en fazla 4,5 mg'a kadar olacak şekilde haftalık 0,5 mg artırın. Opiyat kullanıyorsanız kaçının.
- Diyazepam günde iki defa 0,5–1 mg
- SSRI'lar.

Tüm hastalarda kullanım için:

MAKROFAJ/ MONOSİT REPOLARİZASYON TEDAVİSİ

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

Ek Takviye:

- D3 vitamini — günlük 2000–4000 IU

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

I-RECOVER

2/3

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 (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 bildirmektedir. Hastalar birden fazla biliş alanı dahil uzun süreli nöropsikolojik semptomlar geçirebilir. (409, 412) LHCS'nin kafa karıştıran bir özelliği, başlangıçtaki hastalık derecesi ile tahmin edilememesidir; COVID-19 sonrası, çoğunlukla solunum desteği veya yoğun bakım gerektirmeyen hafif ila orta derecedeki vakaları ve 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 da olsa LHCS'nin kendiliğinden düzelmeye devam ettiği gözlemdir. Bir diğer önemli gözlem ise, yaşlıları veya eş zamanlı hastalığı olan kişileri etkileyen şiddetli COVID-19'a göre, LHCS'nin daha fazla genci kapsamasıdır. Ayrıca mast hücre aktivasyonu sendromu ve LHCS arasında benzerlik gözlemlenmiştir ve çoğunlukla COVID-19 sonrası mast hücre aktivasyon sendromunun bir varyantı olduğu düşünülmektedir. [413]

LHCS sendromu son derece heterojendir ve muhtemelen çeşitli patojenetik mekanizmalardan kaynaklanır. Ayrıca, erken semptomatik safhada tedavinin gecikmesinin (ivermektin ile) LHCS riskini ve şiddetini artıran yüksek bir viral yük ile sonuçlanması muhtemeldir. LHCS'yi açıklamak için aşağıdaki teoriler kabul edilmiştir: [411]

1. Devam eden solunum semptomları (SOB, öksürük, efor toleransında azalma) rezolüsyonu gecikmiş organize pnömoni (pulmoner makrofajları aktive etme) ile ilişkili olabilir.
2. Monosit aktivasyon sendromu. Monositlerde viral atığın kalıcılığı, bağışıklık sistemi tarafından rahatsız edici protein(ler)i ve viral RNA parçacıklarını temizleme girişimiyle 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 MRG'lerinde enfeksiyondan 3 ay sonra hastaların %55'inde mikro yapısal değişiklikler görülmüştür. 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 “psödovirionları” 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 normal yaşam aktivitelerini (ADL'ler) yapamama.
4. Kardiyovasküler: Çarpıntı, kalp ritim bozuklukları, Raynaud benzeri sendrom, efora 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, gözlerde yanma ve kaşıntı.

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). Çözümlememiş pulmoner iltihaplanması (organize pnömoni) olanlar, bir kortikosteroid (prednizon) kürü ile tedavi edilmeli ve yakından takip edilmelidir. CRP ölçülmeli ve bu hastalara uzatılmış kortikosteroidler (CRP'ye titre edilmiş) önerilmelidir. Septik şok atlatan hastalara benzer şekilde, [420] yüksek pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler ile uzun süreli (aylar-

I-RECOVER

Uzatmalı COVID-19 Sendrom (LHCS) Yönetim Protokolü

ca) bir bağışıklık bozukluğu LHCS'ye katkıda bulunabilir. Muhtemelen bu monosit aktivasyon sendromunun bir sonucudur ve bu nedenle monosit repolarizasyon tedavisini işaret etmektedir. Ek olarak, bir sitokin paneli, hedefe yönelik anti-inflamatuvar 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 unutulmamalıdır. [421] COVID-19 organize pnömoniye atlatan bilin-

meyen sayıda 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 duyulmaktadır. Yukarıda tartışıldığı gibi, serotonin reseptör blokleri siproheptadin, pulmoner fibroz riskini azaltabilir. [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: a cohort study. Lancet 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-κB, 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.

Yasal Sorumluluk Sınırı

I-RECOVER protokolü yalnızca klinik deneyime dayalıdır ve bu nedenle yalnızca sağlık hizmeti sağlayıcılarına Uzatmalı COVID-19 Sendromu'na yönelik potansiyel olarak faydalı ampirik tedavi yaklaşımları konusunda eğitim amaçlıdır. Web sitemizde ve yayınlarımızda okuduğunuz bir şeyden dolayı asla profesyonel tıbbi önerileri dikkate almamazlık yapmayın. Bunların, herhangi bir hastaya yönelik profesyonel tıbbi önerilerin, teşhisin veya tedavinin bir alternatifi olması amaçlanmamaktadır. Her hasta özelinde tedavi, doktorunun veya diğer uzman sağlık tedarikçilerinin kararına bağlı olmalıdır. Sağlığınız veya tıbbi durumunuza ilişkin olabilecek sorularınız için daima bu kişilere danışın.



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