

COVID-19 ve Tedavi Yaklaşımları

COVID-19 and Treatment Approaches

Sevil Özger İlhan, Gökçe Sevim Öztürk Fincan

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Ankara, Türkiye

ÖZET

Etkeni SARS-CoV-2 olan, ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde Aralık ayının sonlarında, ateş, öksürük, nefes darlığı gibi belirtiler gelişen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanmış ve neden olduğu hastalık COVID-19 olarak isimlendirilmiştir. Ölüm oranının yüksek olmasının nedenleri arasında en önemlisi COVID-19 enfeksiyonunun patogenezinin tam olarak açıklanamamış olması ve SARS-CoV-2'ye yönelik etkililiği ve güvenilirliği kanıtlanmış antiviral tedavinin henüz geliştirilememiş olmasıdır. Türkiye'de dahil olmak üzere pek çok ülkede hekimler tarafından COVID-19 hastaları için onaylanmamış ilaçlar, tedavi ve profilaksi amacıyla endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Şu anda ülkemizde dahil olmak üzere tüm dünyada henüz COVID-19 enfeksiyonu için kanıta dayalı, etkin ve güvenilir bir tedavi bulunmamaktadır. COVID-19'a ilişkin bilgilerimiz çok hızlı değişim göstermekte, hastalık patogenezinin anladıkça yeni tedavi yaklaşımları tartışılmaktadır. COVID-19 döneminde yayınlanan makalelerin büyük çoğunluğu küçük vaka serilerden oluşmakta ve ciddi değerlendirmelerden geçmeden yayınlanmaktadır. Bu nedenle bu yazıda adı geçen ilaçların etkililiği ya da güvenilirliği gibi konulara dikkatli yaklaşılmasında ve elde edilen verilerin değerlendirilmesinde bu konunun göz önünde bulundurulmasında fayda vardır. Ayrıca mevcut koşullarda iyi planlanmış geniş vaka serilerini içeren randomize kontrollü klinik çalışmaların yapılması önem arz etmektedir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, SARS-CoV-2, Antiviral tedavi

Geliş Tarihi: 16.05.2020

Kabul Tarihi: 18.05.2020

ABSTRACT

A research was conducted in patients with fever, cough and shortness of breath in Wuhan, China which these symptoms caused by SARS-CoV-2 and this disease is identified as COVID-19 in January 13,2020. The most important reason for the high mortality rate is that the pathogenesis of COVID-19 infection has not been fully explained and an antiviral therapy which has proven as effective and safe for SARS-CoV-2 has not been developed. In many countries including Turkey, unapproved drugs were used outside of their indication terms in order to treat and prevent the COVID-19 infection. There is currently no evidence-based, effective and reliable treatment for COVID-19 infection worldwide, including our country. Our knowledge of COVID-19 changes very rapidly, and as we understand the pathogenesis of the disease, new treatment approaches are being discussed. The vast majority of articles published in the period of COVID-19 consist of small case series and they are published without serious evaluations. Thus it is beneficial to approach carefully in terms of safety and effectiveness of the drugs in this article and also this situation should be considered while reviewing the data in this article. It is also important to conduct randomized controlled clinical trials involving large and well-planned case series under the current conditions.

Key Words : COVID-19, SARS-CoV-2, Antiviral therapy

Received: 05.16.2020

Accepted: 05.18.2020

ORCID ID: S.Ö.İ.0000-0003-2805-5145, G.S.Ö.F. 0000-0003-4048-6781

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Sevil Özger İlhan, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Ankara, Türkiye E-posta: soilhan@hotmail.com

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabılır.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.67>

GİRİŞ

Etkeni SARS-CoV-2 olan, ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde Aralık ayının sonlarında, ateş, öksürük, nefes darlığı gibi belirtiler gelişen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanmış ve neden olduğu hastalık COVID-19 olarak isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, 30 Ocak 2020'de Acil Durum Komitesi'nin tavsiyelerini takiben Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu, 11 Mart itibarıyla 114 ülkede yaklaşık 120 bin vakanın görülmesi ve 4 bini aşkın kişinin hayatını kaybettiğini açıklayarak COVID-19'u pandemi olarak ilan etmiştir. Hastalık, insandan insana bulaşma özelliği nedeniyle hızla yayılmış ve ölüm oranı yüksek seyretmektedir. 4 Mayıs 2020 itibarıyla COVID-19 enfeksiyonundan 215 ülkede 3.435.894 vaka, 239.604 ölüm gerçekleşmiştir (1). Ölüm oranının yüksek olmasının nedenleri arasında en önemlisi COVID-19 enfeksiyonunun patogenezinin tam olarak açıklanamamış olması ve SARS-CoV-2'ye yönelik etkililiği ve güvenilirliği kanıtlanmış antiviral tedavinin henüz geliştirilememiş olmasıdır. Güncel tedavi uygulamaları ise sıklıkla destek tedaviler ve ikincil enfeksiyonlar ile komplikasyonları önlemeye yöneliktir. Türkiye'de dahil olmak üzere pek çok ülkede hekimler tarafından COVID-19 hastaları için onaylanmamış ilaçlar, tedavi ve profilaksi amacıyla endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Bu süreç ulusal düzenlemelere tabidir. Ayrıca söz konusu ilaçların tedavi endikasyonu olan vakalarda erişimlerinin kısıtlanmaması ve bu ilaçların gereksiz stoklanmasının önüne geçmek için, sağlık otoriteleri gerekli önlemleri almak durumundadır (2). Bulaşıcı hastalık salgınları sıklıkla genel bir korku, sosyal ve kurumsal yapılara güvensizlik ile beraberinde bilimsel belirsizlikle karakterizedir. Bu nedenle politika belirleyiciler ve sağlık profesyonelleri, zamanla yarışarak kaynakları etkin kullanmak, tedavi için hızlı kararlar vermek ve bunları yaparken etik değerleri önelemek gibi sorumluluklar nedeniyle zorlanabilir (3). 20 Mart 2020 tarihinde COVID-19'un tedavisi için henüz hiçbir farmasötik ürünün güvenli ve etkili olduğunun gösterilmemiş olması nedeniyle, DSÖ ve katılımcı ülkeler tarafından desteklenen uluslararası dayanışmaya dayanan, bir dizi ilacın klinik olarak araştırılmasını sağlayan "SOLIDARITY" çalışması başlamıştır. "SOLIDARITY" çalışması temelde, COVID-19 için etkili bir tedavi bulmak amacıyla DSÖ aracılığıyla başlatılan ve dünyanın dört bir yanındaki ülkelerde işbirliği içinde yürütülen, uyarlanabilir, randomize, açık etiketli, kontrollü uluslararası bir klinik çalışmadır. Söz konusu çalışmada COVID-19'a karşı göreceli etkinliklerini değerlendirmek için Remdesivir, Hidroksiklorokin/Klorokin, Lopinavir/ritonavir kombinasyonu veya Interferon-beta ile birlikte Lopinavir / ritonavir kombinasyonu içeren dört tedavi seçeneği standart destekleyici bakım ile karşılaştırılmaktadır. Uluslararası bir çalışma olması nedeniyle pek çok ülkedeki hastaların tek bir çalışmaya kaydedilmesi, dünya çapında kanıtlanmamış tedavilerin hızlı bir şekilde karşılaştırılmasını kolaylaştıracaktır. Bu çalışma, az sayıda hasta kullanılan birden fazla küçük ölçekli klinik araştırmaların sonuçlarından elde edilen verilerin oluşturduğu düşük etki dercesine sahip kanıtlardan daha güçlü kanıtlar elde edilmesini ve kullanılan ilaçlardan herhangi birinin hastalığın ilerlemesini yavaşlatıp yavaşlatmadığını veya sağ kalımı arttırıp, hastalığı iyileştirip iyileştirmediğini hızlı bir şekilde görmeyi amaçlamaktadır. 21 Nisan 2020 itibarıyla, 100'den fazla ülke, araştırmacılar bu klinik çalışma yoluyla mümkün olan en kısa sürede etkili terapötikler bulmak için birlikte çalışmaktadır (4). Bununla birlikte, SOLIDARITY çalışması da dahil olmak üzere, şu anda klinik araştırmalarda denenen veya prelinik olarak araştırılan ve potansiyel klinik tedavi için önerilen pek çok farklı ilaç bulunmaktadır. 24 Nisan 2020 tarihinde güncellenen verilere göre SARS-CoV-2 için in vitro deney sonuçları, literatür verileri sistematik olarak analiz edilerek 154 ilaç ya da molekülün yeniden konumlandırma çerçevesi dahilinde araştırıldığını görebiliriz (5). İlacın yeniden konumlandırılması, antiviral aktiviteye sahip bileşikler test etmenin potansiyel olarak daha hızlı bir yoludur (6). Geçmiş SARS-CoV ve MERS-CoV için elde edilen verileri kullanarak retrospektif değerlendirme ve makine öğrenimi tabanlı yöntemler ile belirli bir koronavirüse karşı etkili ilaç adaylarının başarılı bir şekilde tahmin edilebileceği gösterilmiştir (7). Daha önce SARS-CoV ve MERS-CoV'yi inhibe ettiği tespit edilen ve SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivite için test edilen bileşikler ve ilaçların hali hazırda insanlarda kullanımları için onayları bulunduğu ve potansiyel yan etkileri ve güvenlik profilleri hakkında bilgiler bulunması bu ilaçların COVID-19 hastalarında test edilmesini kolaylaştırmaktadır (6,8). Hastalığın tedavisi ve önlenmesine yönelik baskı ile beraber uluslar aranda çok sayıda araştırma yapılmaya başlanmıştır. 6 Mayıs 2020 itibarı ile farklı veri tabanlarında prelinik ve farklı klinik fazlarda, bakım önerileri ve geleneksel Çin tıbbi ilaçları da dahil olmak üzere 1292 klinik çalışmanın (9), ve 271 yeni ilaç ile 101 aşı çalışmasının olduğunu gözlemek mümkündür (10).

Bugün gelinen noktada birçok ülke, henüz belirsiz veya yetersiz kanıtlara dayanan tedavi ve profilaksi protokolleri oluşturmuştur. Bizim ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığı ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinden bu yana erişkin ve çocuk hastalar için ayrı ayrı tedavi protokollerini güncelleyerek yayınlamıştır (11). Hastalık ile ilgili veriler arttıkça tedavi protokolleri değişmiş, antimalaryal ilaçlardan antivirallere, monoklonal antikordardan plazma ya da hiperimmün immünglobulinlerin kullanılmasına kadar farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar tedavide denemektedir.

Şu anda ülkemizde dahil olmak üzere tüm dünyada henüz COVID-19 enfeksiyonu için kanıta dayalı, etkin ve güvenilir bir tedavi bulunmamaktadır. Hastaların pek çoğu aslında asemptomatik olarak ve herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymadan iyileşmektedir. Bununla birlikte tedaviye ihtiyaç duyanların mümkün olan en erken zamanda tedavisine başlanmasının hastalığın seyriyi olumlu yönde değiştirdiği de görülmüştür. Daha önceki yıllarda edinilen tecrübelerle hem mevsimsel grip hem de SARS sırasında beklenmeksizin antiviral tedaviye başlanmasının faydalı olduğu da yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (12). COVID-19 tanılı hastalarda da semptomlar yeni başladığı erken dönemde antiviral tedaviye başlanmasının hastalığın seyriyi olumlu etkileyerek maksimum yanıt alınmasını sağlamaktadır. Ancak hastaların çoğu klinik tablo ilerledikten sonra hastaneye başvurduğu için tedaviye geç başlanmaktadır. (13) COVID-19 için tüm dünyada klinikte kullanılan ilaçlar ya in vitro koşullarda virüs üzerine etkisi gösterilmiş ilaçlar ya da daha önceki koronavirüs hastalıklarında denenen ve gözlemsel olarak etkileri izlenen ilaçlardır. Klinik izlemlerde elde edilen tecrübeler ile hastalığın abartılı immün yanıt ile seyrettiği olgular da raporlandığı için tedavide immün sistem modülasyonu yapan ilaçlar da denemektedir. Bu hastalığa özel kontrollü klinik çalışmalar yoktur. Ancak farklı tedavi yaklaşımlarının değerlendirildiği pek çok klinik çalışma yürütülmektedir. Buradaki en önemli husus, bu ilaçları birlikte kullanırken ilaç etkileşimleri ve yan etkiler konusunda dikkatli olmak ve hastayı yakından takip etmek gerektiğidir.

Bu yazıda Türkiye'de ve tüm dünyada en sık kullanılan ajanlar olan virüs üzerine etkinliği olan ilaçlar klorokin/hidroksiklorokin, lopinavir / ritonavir, favipiravir ve remdesivir ile immün sistem modülasyonu yapan ajanlar glukokortikoidler, immünosüpresif ilaçlar ve inflamatuvar sitokinlerin antagonistleri (IL-6R'e karşı monoklonal antikolar, TNF-a inhibitörleri, IL-1 antagonistleri ve janus kinaz inhibitörleri gibi) ile nitazoksanit ve ivermektin de incelemeye alınmıştır.

KLOROKİN (CQ) ve HİDROKSİKLOROKİN (HCQ)

Klorokin fosfat ve türevi hidroksiklorokin yıllardır sıtma profilaksisi ve tedavisi için ve çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar (14). Klorokin / hidroksiklorokin'in antiviral etkileri olduğu da gösterilmiştir. Zayıf baz yapısındaki bu ilaçlar endozom aracılı viral giriş veya zarfı virüslerin replikasyonunun geç aşamaları ile etkileşerek virüslerin replikasyonunu bozabilir. Ayrıca glikozil transferazları, viral transkripsiyon sonrası modifikasyonları ve bazı viral ailelerin replikasyonunu inhibe eder. Antiretroviral etkinin, bu ilaçların önemli bir antiviral mekanizması olan viral glikosilasyonun inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu ilaçlar, çeşitli viral hastalıkların inflamatuvar komplikasyonlarına aracılık eden tümör nekroz faktörü ve interlökin 6'nın üretimini baskılayan immünomodülatör etkilere sahiptir (15). 2002 yılının Kasım ayında Çin'de ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromu (SARS)'nun etkeni SARS-CoV koronavirüsüne klorokinin in vitro etkinliği olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Vero E6 hücrelerinde, SARS-CoV'un replikasyonunun klorokin ile inhibe olduğu saptanmıştır (16). Başka bir çalışmada da Vero E6 hücrelerinde viral girişten hemen sonra ve 3-5 saat sonra etkili doza bağlı inhibisyon olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca klorokin ile önceden işleme tabi tutulmuş hücrelerin virüse karşı dirençli olduğunu ve ACE2 reseptörünün terminal glikosilasyonunda bir bozulma olduğunu, virus-reseptör afinitesini ve dolayısıyla enfeksiyonun başlangıcını azalttığını ileri sürülmüştür (17). Wang ve arkadaşları, Food and Drug Administration (FDA) onaylı birçok antiviral ilacın SARS-CoV-2 virüsü üzerindeki etkisini in vitro olarak test etmişlerdir. Klorokin, virüsün hücreye giriş ve giriş sonrası düzeyde etkinlik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu bilgiler ışığında, klorokinin SARS-CoV-2 üzerinde olası profilaktik kullanımını olabileceği ileri sürülmüştür (18).

İn vitro olarak hidroksiklorokin ve klorokin etkisinin test edildiği farklı bir çalışmada, deney tedavi çalışması ve profilaksi çalışması olarak iki aşamaya ayrılmıştır. Tedavi çalışmasında, klorokin için EC50 değerleri 24 ve 48 saatte sırasıyla 23.90 ve 5.47 µM iken, hidroksiklorokin için EC50 değerleri 24 ve 48 saatte sırasıyla 6.14 ve 0.72 µM olarak bulunmuş.

Profilaksi çalışmasında ise, klorokin için EC50 değerleri 24 ve 48 saatte sırasıyla >100 ve 18.01 µM ve 24 ve 48 saatte hidroklorokin için EC50 değerleri sırasıyla 6.25 ve 5.85 µM olarak tespit edilmiş. Bu çalışmada, hidroklorokinin in vitro olarak hem profilaksi hem de tedavi için klorokinden daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (19). Çin'de 10'dan fazla hastanede COVID-19 hastalığı olan 100'den fazla hastayla yapılan yakın tarihl bir pilot çalışmada, klorokin fosfat ile tedavinin pnömoninin alevlenmesi, akciğer görüntüleme bulgularının iyileştirilmesi, laboratuvar olarak virüs-negatifliğinin sağlanması ve COVID-19 hastalığının seyrinin kısaltılmasında kontrol tedaviden daha üstün olduğunu gösterilmiştir. Bu hastalarda klorokin fosfatın ciddi advers reaksiyonlara neden olmadığı ifade edilmiştir (20).

Borba ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize kontrollü bir klinik çalışmada, klorokin 41 hastaya yüksek doz (10 gün boyunca günde iki kez 600mg CQ) ve 40 hastaya düşük doz (ilk gün günde iki kez 450mg ve 4 gün boyunca günde bir kez 450mg) olarak uygulanmış. Hastane protokolüne göre, çalışmanın aynı kriterlerini karşılayan tüm hastalara (akut respiratuvar distres sendromu), 0. günden başlayarak sistematik olarak intravenöz seftriakson (7 gün boyunca günde iki kez 1g) ve azitromisin (5 gün boyunca günde bir kez 500 mg) verilmiş. İnfluenza enfeksiyonundan şüphelenildiğinde Oseltamivir (5 gün boyunca günde iki kez 75 mg) reçete edilmiş. Bu çalışmada, ölüm oranı yüksek doz grubunda %39.0 (41/16) ve düşük doz grubunda %15.0 (40/6) olarak tespit edilmiş. Yüksek doz tedavi alan grupta QTc > 500 ms olma oranının %24.1 olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, özellikle eşlik eden kardiyotoksik ilaçlar alan, daha önceki kalp hastalıkları olan yaşlı hastalara yüksek doz CQ tedavisinin verilmemesinin önemli olduğu ileri sürülmüştür (21).

Şubat 2020'de Çin'in Wuhan şehrinde yapılan randomize bir klinik çalışmada, altmış iki COVID-19 hastası, 5 gün boyunca her gün 400 mg hidroklorokin (n = 31) veya standart tedavi (n = 31) için almak üzere randomize edilmiş. HCQ'nun pnömoni üzerindeki etkisini değerlendirmek için hastaların 0. ve 6. gün AC tomografi sonuçları karşılaştırılmış olup, tüm hastaların %67.7'sinde (42/62) iyileşme olduğu saptanmıştır. Bu iyileşmenin HCQ tedavi grubunda %80.6 (25/31) olduğu, standart tedavi grubunda ise %54.8 (17/31) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, Hidroklorokin'in vücut sıcaklığı iyileşme süresi ve öksürük remisyon süresini kontrol grubuna göre önemli ölçüde kısalttığı da saptanmıştır (22).

Tang ve arkadaşlarının, hafif veya orta şiddetteki 150 vakadan oluşan çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalarında, hastaların 75'ine HCQ+standart bakım uygulanmış, 75'ine de sadece standart bakım (SB) uygulanmış. HCQ hastalara ilk 3 gün 1200 mg/gün yüklemeye dozu olarak verilmiş, devam eden günlerde 800mg/gün (2-3 hafta) kullanılmış. Toplam 109 (%72.7) hastada (SB:56 ve HCQ+SB:53) SARS – CoV – 2'nin negatife döndüğü saptanmış, ancak HCQ eklenmesi ile sadece SB uygulanması arasında farklılık olmadığı tespit edilmiştir (23).

14 Nisan 2020 tarihinde güncellenen Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Rehberinde Hidroklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özellikle ileri yaşlı, kardiyak komorbiditesi olan, QT_y uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidroklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardiyoloji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Aynı rehberde mevcut bilimsel veriler asemptomatik olup, COVID-19 PCR testi pozitif saptanmış bireylere hidroklorokin başlanmasını güçlü bir şekilde desteklememektedir. Ancak erken başlanan ilaçların daha etkili olduğuna ilişkin genel bilgilere dayanarak, hastayı değerlendiren hekimin uygun bulması halinde ve yan etkiler konusunda dikkatli olmak kaydıyla bu hastalara hidroklorokin başlanabileceği de ifade edilmiştir.

Ülkemizde COVID-19 tedavisinde, Sağlık Bakanlığı rehberine göre;

1. Ayaktan izlenecek asemptomatik kesin COVID-19 olgularında ve komplike olmayan veya hafif pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olgularında Hidroklorokin 2x200 mg tablet, oral, 5 gün süreyle kullanılmasını önerilmektedir.

2. Yatış endikasyonu olan COVID-19 olgularında;

* Komplike olmayan (Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup solunum sıkıntısı, takipne ve SPO₂ < %90 olmayan) olası/kesin tanı COVID-19 olgularında Hidroklorokin 2x200 mg tablet, oral, 5 gün ± Azitromisin (Birinci gün 500 mg tablet, oral, takip eden 4 gün 250 mg / gün) önerilmektedir.

Ancak hem azitromisin, hem de hidroklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özellikle ileri yaşlı, kardiyak komorbiditesi olan, QT_y uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidroklorokin±azitromisin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardiyoloji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gereklidir.

* Hafif Seyirli Pnömonili (Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup solunum sıkıntısı, takipne ve SPO₂ < %90 olmayan, Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar) olası/kesin COVID-19 olgularında Hidroklorokin birinci gün 2x400 mg yüklemeye dozu, sonraki 4 gün 2x200 mg tablet, oral, toplam 5 gün ± Azitromisin (Birinci gün 500 mg tablet, oral, takip eden 4 gün 250 mg / gün) önerilmektedir.

* Ağır Pnömonili (Takipnesi olup (≥ 30/dakika), oda havasında SpO₂ düzeyi %90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hasta) olası/kesin COVID-19 olgularında Hidroklorokin birinci gün 2x400 mg yüklemeye dozu, sonraki 4 gün 2x200 mg tablet, oral, toplam 5 gün ve/veya Favipiravir 2 x 1600 mg yüklemeye dozu, 2 x 600 mg idame ± Azitromisin (Birinci gün 500 mg tablet, oral, takip eden 4 gün 250 mg / gün) önerilmektedir.

Gebeler için, gebe olmanın ağır seyirli COVID-19 için fazladan risk yaratmadığı bildirilmiştir. Gebelerle komplike olmayan COVID-19 enfeksiyonu için tedavisi izlem seçeneği öncelikle düşünülmelidir. Olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi olarak Hidroklorokin 2x200 mg tablet, oral, toplam 5 gün veya Lopinavir 200 mg/ Ritonavir 50mg 2x2 tablet, oral, 10-14 gün verilmesi düşünülmelidir şeklinde açıklama yer almaktadır (11).

COVID-19 tedavisinde gündemdeki ilaçlardan biri olan Hidroklorokin ile ilgili klinik çalışmalar devam etmekte olup, elde edilen verilerde henüz bir netlik mevcut değildir. HCQ'in hangi hastalarda güvenli kullanılabileceğinin, etkinliğinin ve diğer ilaçlarla olan kombinasyonlarından elde edilecek faydaların, kombinasyonlarda dikkat edilmesi gereken noktaların kontrollü randomize klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekliliği bulunmaktadır

LOPINAVİR/RİTONAVİR

Lopinavir (ABT-378), 1998 yılında proteaz inhibitörü ritonavire (ABT-538) karşı İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) direncini önlemek için geliştirilen HIV proteazının oldukça güçlü bir inhibitörüdür (24).

FDA tarafından HIV tedavisi için onaylanmış oral kombinasyon ajanı olan Lopinavir / ritonavir'in, 3-kimotropisin benzeri proteaz inhibisyonu yoluyla diğer yeni koronavirüslere karşı in vitro aktivite gösterdiği saptanmıştır (25, 26). Lopinavir metabolizması CYP 3A üzerinden ritonavir tarafından güçlü bir şekilde inhibe edildiğinden, lopinavir ve ritonavirin eşzamanlı oral uygulaması ile siçan, köpek ve maymunlarda plazma seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Sağlıklı insan gönüllülerde 400 mg lopinavirin 50 mg ritonavir ile birlikte uygulanması, lopinavir'in plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanı tek başına lopinavir ile dozlamadan sonra gözlemlenenin 77 katına kadar arttırdığı ve ortalama lopinavir konsantrasyonlarının 24 saatten uzun süre EC50'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir (24).

2003 yılında SARS-CoV salgınında Chu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, standart tedavi alan ve standart tedaviye ek olarak lopinavir/ritonavir eklenen hastalardan oluşan iki grup bulunmaktadır. Bu çalışmada lopinavir/ritonavir tedavisi alanlarda semptomların başlamasından sonraki 21. günde olumsuz klinik sonuçlar olan ölüm ve ARDS gelişimi açısından standart tedavi alan gruba göre anlamlı bir düşüklük saptanmıştır. Tedavi grubundaki hastalarda gastrointestinal rahatsızlık, karaciğer fonksiyon bozukluğu, baş ağrısı ve bulanık görme şeklinde hafif advers reaksiyon gözlenmiş. Sadece bir hastada Alanin aminotransferazda (ALT) belirgin bir artış (normal seviyenin iki katından fazlasına) nedeniyle tedavisi erken kesilmiştir (26).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan toplam 199 hastada yapılan bir randomize kontrollü bir çalışmada, hastaların 99'u lopinavir-ritonavir grubuna, 100'ü ise standart bakım grubuna alınmış. COVID-19 tedavisi için en sık kullanılan ve üzerinde çalışılan lopinavir / ritonavir dozaj rejimi, 14 güne kadar günde iki kez 400 mg / 100 mg'dir. İki grup arasında klinik iyileşme süreleri açısından bir fark bulunmamıştır. 28 günlük ölüm oranının benzer olduğu saptanmış. Klinik iyileşme oranları da benzerlik göstermekteyken, lopinavir/ritonavir grubunda 1 gün daha kısa klinik iyileşme olduğu tespit edilmiş.

Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma,diyare) lopinavir-ritonavir grubunda daha sık görülürken, ciddi yan etkiler (akut böbrek hasarı ve ikincil enfeksiyonlar, solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon gereksinimi) standart bakım grubunda daha yaygın olarak görüldüğü belirtilmiştir. Lopinavir-ritonavir tedavisi alan 13 hastanın (% 13.8) yan etkiler nedeniyle tedavisi erken sonlandırılmış. Bu çalışmada COVID-19 olan hastalarda, lopinavir-ritonavir tedavisi ile standart bakımdan farklı bir fayda gözlenmemiştir (27).

Ülkemizde COVID-19 tedavisinde, Sağlık Bakanlığı rehberine göre Lopinavir/ritonavir gebelerde ve çocukluk çağında alternatif tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (11). Lopinavir / ritonavir ile tedavinin üstünlüğü konusunda yeterli bilgi bulunmamakla birlikte hastalığa bağlı gelişebilecek ciddi durumların önlenmesinde etkili olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. COVID-19 hastalığında etkinliğinin daha iyi bir şekilde gösterilmesi için çok sayıda randomize, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

FAVİPİRAVİR

Favipiravir, hücre içinde fosforilasyona uğrayarak RNA virüslerinin RNA bağımlı RNA polimerazı (RdRp) tarafından substrat olarak favipiravir-RTP'ye (favipiravir ribofuranosil-5B-trifosfat) dönüşür ve RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder. RdRp'nin katalitik alanı, çeşitli RNA virüsleri arasında aynı şekilde korunduğu için, bu etki mekanizması, favipiravir'in daha geniş bir anti-viral etki spektrumuna sahip olmasına neden olmaktadır. Favipiravir, mevcut influenza virüs enfeksiyonunda kullanılan ilaçlara dirençli suşlar da dahil olmak üzere, arenavirüsler, bunyavirüsler, filovirüsler ve filavirüsler gibi çok çeşitli virüs tiplerine karşıda etkilidir (28,29).

Favipiravir, Japonya'da influenza tedavisi için onay almış bir antiviral ajandır. COVID-19 tedavisi içinde potansiyel adaylardan biri olarak kabul edilmektedir. Wang ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir in vitro çalışmada, Favipiravir'in Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2'üzerine etkinliği değerlendirilmiş ve EC50 değeri 61.88 µM olarak bulunmuştur. Ancak aynı hücreler kullanılarak yapılan başka bir çalışmada Favipiravir'in 100 µM konsantrasyonda hiç inhibisyon göstermediği saptanmıştır (18, 30).

Cai ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, inhalasyonla interferon-α tedavisinin uygulandığı hastalardan 35'i Favipiravir (ilk gün 2x1600mg; tedavinin devamında 2x600 mg, 2-14 gün) ve 45'i lopinavir/ritonavir (2x400/100 mg, 14 gün) ile tedavi edilerek iki grup arasındaki göğüs tomografisi, viral klerens ve ilaç güvenliliği arasındaki farklılıklar değerlendirilmiş. Favipiravir grubunda, lopinavir/ritonavir grubuna göre viral klirens hızı (4 gün / 11 gün) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olarak tespit edilmiş. Göğüs tomografisinde iyileşme, Favipiravir grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla saptanmış (%91,43 / %62,22). Favipiravir grubunda toplam advers reaksiyon sayısı dört (% 11.43), kontrol grubunda ise 25 advers reaksiyon (% 55.56) gözlemlenmiş ve Favipiravir grubunda yan etki sıklığının çok az olduğu ve iyi tolere edildiği saptanmıştır (31).

COVID-19 hastalarında yapılan çok merkezli, randomize, kontrollü bir çalışmada, 116hastadan oluşan Favipiravir (ilk gün 2x1600mg; tedavinin devamında 2x600 mg, 10 gün) grubu ile 120 hastadan oluşan Umifenovir (3x200 mg, 10 gün) grubunun karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmada öncelikle 7 günlük klinik iyileşme hızı değerlendirilmiştir. Ayrıca ateş ve öksürük semptomlarının rahatlama süresi, yardımcı oksijen tedavisi ve non-invaziv mekanik ventilasyon ile ilgili gereksinim değerlendirilmiştir. İki grup arasında 7 günlük klinik iyileşme hızı açısından bir farklılık bulunmamış. Ancak Favipiravir grubunda ateş ve öksürük iyileşmesinin daha hızlı olduğu saptanmıştır (32).

Ülkemizde COVID-19 tedavisinde, Sağlık Bakanlığı rehberine göre Favipiravir sadece , Ağır Pnömonili olası/kesin COVID-19 olgularında önerilmektedir (11). Favipiravir ile ilgili geniş vaka sayılarının olduğu klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

REMDESİVİR

Remdesivir viral RNA polimerazlarını inhibe eden, nükleotid analogu bir ön ilaç ve geniş spektrumlu bir antiviraldir. SARS / MERS-CoV dahil çok çeşitli RNA virüslerine karşı tedavide son zamanlarda umut vaat eden bir ilaçtır. Ebola virüsü için klinik olarak denenmekte olan Remdesivirin, çok düşük konsantrasyonlarda preklonik olarak insan dışı primatlarda yapılan çalışmalarda da SARS-CoV2 de viral etkinliği azalttığı gösterilmiştir (7, 18). Eldeki sınırlı verilere COVID-19 tedavisinde de kullanıldığı belirtilen vaka bildirimleri gelmiştir. Üretici firmadan hekimler tarafından yapılan istem neticesinde elde edilen Remdesivirin, 25 Ocak 2020 ile 7 Mart 2020 arasında 53 hasta ile küçük bir kohort çalışması yapılmıştır.

Yarılma ömrü uzun olan ilaç, tek doz ve on gün kullanılmış ve ortalama 18 gün izlem yapılmıştır. Hasta sayısının az olması, kontrol grubunun bulunmaması, takip süresinin kısa olması gibi kısıtlılıklarına rağmen, 53 hastanın % 68'inde klinik düzelmeye gözlenmiştir. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda klinik yarar sağladığı gösterilen çalışmada takibi yapılan hastalarda en sık ALT yüksekliği, renal fonksiyon bozukluğu gibi ciddi yan etkiler izlenmiş ve mortalite %13 olarak izlenmiştir (33). COVID-19 hastalarında ilacın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla randomize, plasebo/standart bakım tedavisi kontrollü, çift kör, çok merkezli ve çoğu faz 3'te olan 9'u ABD, 3'ü Fransa, 2'si Çin, 2'si Kanada, Hırvatistan, Kolombiya, Brezilya ve Norveç de birer olmak üzere 20 klinik araştırma yürütülmektedir (9).

KORTİKOSTEROİDLER

COVID-19 da virüsün neden olduğu doku hasarı proenflamatuar sitokinlerin abartılı üretimine neden olmaktadır. Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) veya sekonder hemofagositik lenfositosis (sHLH) olarak adlandırılan bu durum, sitokin fırtınası ile sonuçlanır ve doku hasarını böylece daha ileriye götürür. SARS-CoV-2 ile enfekte ciddi vakalardan elde edilen veriler iyileşme göstermeksizin ilerleyen solunum sıkıntısı durumunda, sitokin profilinin ve serolojik belirteçlerin kaçınılmaz olarak ilerleyen bir sitokin fırtınası ile karakterize olabileceğini göstermiştir.

COVID-19 olan hastalarda hastalığın orta ve şiddetli olan farklı evrelerinde çeşitli kemokin ve sitokinlerin düzeylerinin farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. MAS'a ve sitokin fırtınasına katkıda bulunan en önemli sitokin IL-6'nın plazma seviyesinin; şiddetli COVID-19 hasta gruplarında, hafif ve şiddetli olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hafif vakalara kıyasla şiddetli COVID-19 vakalarında nötrofillerin, lökositlerin ve nötrofil-lenfosit oranının sayısında da önemli artış gözlenmiştir (34). Bu sonuçlar beraber değerlendirildiğinde SARS-CoV-2'nin anormal sitokin ve kemokin yanıtı ile oluşturduğu sitokin fırtınası immün sistem düzensizliği ile daha fazla doku hasarına neden olmaktadır. Bu da COVID-19'daki prognozun kötüleşmesine ve hastalığın daha ciddi seyrine neden olur. Kanıtlanmış antiviral ajanların eksikliği ve virüsün neden olduğu hiperinflamasyon, COVID-19 tedavisinde olası tedavi seçenekleri arasında antiinflamatuvar ilaçları da sokmuştur.

Sistemik kortikosteroidlerin immün sistem üzerine geniş spektrumlu etkileri vardır. Çok kaynaklı şiddetli sistemik inflamasyonlar da immünoşüpresif etkileri olduğu için, sistemik inflamatuvar yanıtı baskılayarak faydalı olabilirler. Daha önceki yıllarda SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarında, kortikosteroidlerin mortaliteyi azaltmaya katkı sağlamadığı, aksine viral klirensi geciktirdiği, sekonder enfeksiyonları arttırdığı bilinmektedir. 2019 da yapılan on çalışmanın sistematik olarak değerlendirildiği bir metaanalizde influenza hastalarında sistemik kortikosteroidlerin hastanede kalış süresini arttırdığı, sekonder bakteriyel ya da fungal enfeksiyonların görülme hızını arttırdığı gösterilmiştir (35). Şu ana kadar yapılan küçük ölçekli gözlemsel çalışmalar; farklı ilaç, uygulama dozu, başlama zamanı olması nedeni ile tutarlılık göstermediği gibi kortikosteroidlerin sağ kalım üzerine olumlu etkilerini de gösterememiştir. Bu nedenle kortikosteroid kullanımı ile ilgili karar verirken hastaların çok dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Sağlık Bakanlığının son güncellenen tedavi kılavuzunda da COVID-19 tanılı hastalarda kortikosteroidlerden kaçınılması gerektiği, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişen hastalarda zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozlarını aşmayacak şekilde kullanılması önerilmiştir (11). Sonuç olarak COVID-19'da kortikosteroidlerin rutin kullanımından kaçınılmalı, bu hastalıkta kortikosteroid etkisini araştırılan randomize kontrollü ve prospektif klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

IL-6 ANTAGONİSTLERİ- TOSİLİZUMAB

IL-6, hemen hemen tüm immün sistem hücrelerinin farklılaşması ve çoğalmasını indükleyen ve bağışıklık sisteminde önemli bir rol üstlenen bir sitokindir. IL-6 reseptörleri de tüm immün sistem hücreleri tarafından her yerde eksprese edilir. Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki IL-6 seviyeleri son derece düşükken (1-5 pg / mL aralığında), sitokin salınımı ile ilişkili birçok enflamatuar durumda düzeyi artmış olarak bulunmuştur. Birkaç terapötik ajan, IL-6 reseptörü veya postreseptör sonrası sinyal yollarını (JAK / STAT) inhibe ederek sitokinin kendisini inhibe etmek üzere geliştirildi. Tosilizumab, sarilumab, siltuksimab farklı farmakolojik özellikleri olan IL-6 antagonistleridir. Tosilizumab romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit, dev hücreli artrit tedavisi için onaylanmıştır (9,36)

SARS-CoV-2'nin kendisi tarafından bağışıklık hücrelerinin uyarılması IL-6 üretiminin arttığı ve özellikle şiddetli hastalık prezantasyonu olan COVID-19 hastalarının yüksek plazma IL-6 seviyeleri bulunduğu gösterilmiştir.

Sitokin fırtınasının yanı sıra deneysel olarak koronavirüsle enfekte edilen hayvan çalışmalarında koronavirüs enfeksiyonlarından sonra fatal pnömoni nedeni olarak virüs kaynaklı immünoopatolojik olayların önemli rol oynadığı gösterilmiştir (34). Bu nedenle, IL-6'yı bloke etmek SARS-CoV-2'nin neden olduğu immünoojik tepkiyi ve dolayısıyla potansiyel olarak zararı azaltacaktır. Tosilizumab, IL-6'nın reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek sitokin etkilerinin ortaya çıkmasını durdurmaktadır. Bu düşünceden hareketle Çin'de solunum yetmezliği, mekanik ventilasyon, şok ve çoklu organ yetmezliği ile yoğun bakım ünitesine kabul gerektiren ciddi veya kritik COVID-19 kriterlerini karşılayan 21 hastada yapılan küçük bir klinik çalışmada tosilizumab tedavisinin etkinliği incelendi. Tosilizumab ciddi advers olaylar olmaksızın tedavi edilen hastaların çoğunda hastalarda hızlı ateş ve CRP düşüşü ile akciğer infiltrasyonunda düzelleme saptanmıştır. Ancak uzun dönem takip ve değerlendirilmenin yapılmaması, vaka sayısının azlığı, kontrol grubu bulunmamasının önemli bir kısıtlılık olduğu bildirilmiştir (37). Tosilizumab mevcut uygulamada 4-8 mg / kg (maksimum 800 mg) tek doz infüzyon olarak uygulanır. Daha sonra hastalık şiddetinin dikkatli değerlendirilmesi ile 12-24 saat sonra aynı doz tekrar infüzyon uygulanabilir. IL-6 antagonistleri, antiviral tedavilerle beraber kullanıldığında enfeksiyonların riskini arttırmaktadır. Bu nedenle hastalığı şiddetli geçiren ve yüksek viral yükü COVID-19 olgularında kullanılmalıdır.

IL-1 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ- ANAKINRA

Nod benzeri reseptör ailesi (NLRP3) RNA virüsleri dahil çok çeşitli zararlı uyaranlara karşı, vücudun akut korunmasında kritik bir inflamasondur. NLRP3, IL-1 β ve IL-18'in salınımı ve aktivasyonundan sorumlu kaspaz-1'i aktive eder. Daha önce SARS-CoV iyon kanalı oluşturarak NLRP3'ü indüklediği gösterilmiştir. SARS-CoV-2, IL-1 ailesi dahil birçok sitokini indükle. IL-1 ailesi pleiotropik sitokinlerdir, inflamasyon, hematopoez ve fibrozis de rolleri vardır. IL-1 β ve TNF- α , vasküler permeabiliteyi arttırmaktadır. Anakinra tarafından IL-1 sitokinler, MAS ve sitokin fırtınası başarıyla inhibe edilebilir. Anakinra, insan IL-1 reseptörünün rekombinant antagonistidir, otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer alması nedeni ile romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan biyofarmasötik bir ilaçtır. COVID-19 hastalarında kayıtlı birkaç klinik çalışma vardır (9,38).

KOLŞİSİN

Kolşisin polimorfonükleer lökositler (PNL) üzerine hızlı başlayıp uzun süren inhibitör etkiye sahiptir. Gut, Behçet hastalığı ve Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığında tedavide onaylanmıştır. Kolşisin, direkt etki ile endotel hücreleri ve makrofajlardaki TNF-a reseptörlerini ve dolayısıyla TNF-a aracılı cevapları da baskılar. Kolşisin ayrıca mast hücresi histamin salınımını da inhibe eder. Bu nedenle geleneksel terapötik dozlarda kolşisinin COVID-19 üzerine olan etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmalar bulunmaktadır (9,39).

JANUS KİNAZ (JAK) İNHİBİTÖRLERİ

JAK inhibitörleri, JAK enzim ailesi (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) üyelerinden bir veya bir kaçının güçlü inhibitörü olarak JAK-STAT sinyal yolağını etkilemektedir. JAK- STAT sinyal yolağı, interlökinler (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23), IFN- (α , β , γ) ve büyüme faktörleri (GM-CSF, TGF- β , eritropoietin ve trombopoietin) gibi birçok farklı molekülün etkilerine aracılık etmektedir. Romatoid artrit ve psoriasis artrit tedavisinde klinik kullanım için onaylanmış olan JAK inhibitörleri, COVID-19 da görülen sitokin fırtınasında etkili birçok proenflamatuvar sitokini inhibe edebilir. Ancak, hem sitokin fırtınası hem de COVID-19 da JAK inhibitörlerinin klinik kullanımı için daha fazla kanıt, kontrollü klinik çalışmaların yürütülmesine ve mevcut verilerin dikkatlice değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Hali hazırda, barisitinib, tofasitinib ve ruxolitinib ile çalışmalar devam etmektedir (9, 36).

NİTAZOKSANİT

Nitazoksanit, helmintik, protozoal ve viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antiparaziter ve geniş spektrumlu antiviral ilaçtır. Nitazoksanit ve dolaşımdaki aktif metaboliti, tizoksanit MERS CoV da olduğu gibi SARS CoV-2'ye karşı da güçlü in vitro aktivite gösterdi. Ayrıca doku kültüründe ve küçük hayvan modellerinde koronavirüslere ek olarak grip, solunum sinsiyal virüsü, parainfluenza, rotavirüs ve norovirüs gibi virüsler üzerine de in vitro olarak virüsleri inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu geniş spektrumlu antiviral mekanizmanın direkt virusa spesifik olmaktan çok viral replikasyon sırasında konağa ait sitoplazmik yolaklar üzerinde olduğu belirtilmektedir (40).

Geniş spektrumlu antiviral etkileri nedeniyle nitazoksanit influenza ve diğer akut solunum yolu enfeksiyonu yapan viral hastalıklarda, klinik çalışmalarda araştırılmaktadır. İnsanlarda nitazoksanit, komplike olmayan influenza da semptom süresini azalttığı da gösterilmiştir. Nitazoksanidin SARS-CoV-2'ye karşı in vitro aktivitesi cesaretlendirici olmasına rağmen COVID-19'un yönetimi için randomize kontrollü olanlar dahil olmak üzere daha fazla klinik çalışma sonucuna ihtiyaç vardır. Ancak bu çalışmaların sonucunda klinik bir yararı olup olmadığını anlaşılabilecektir (40,41).

İVERMEKTİN

İvermektin, geniş spektrumlu bir antiparaziter ajandır. FDA onaylıdır ve DSÖ temel ilaçların model listesine dahil edilmesi nedeniyle de yaygın olarak mevcuttur. Son yıllarda insan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1), influenza, Dang ve Batı Nil virüsleri gibi çok çeşitli virüslere karşı in vitro olarak antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Son olarak, ivermektin dang virüsüne karşı 2014-2017'de Tayland'da yürütülen faz III klinik çalışma ile günlük tek doz kullanımında klinik yarar sağladığı gözlenmiştir. Avustralya da yapılan bir çalışmada hücre kültüründe ivermektinin, SARS-CoV2'nin replikasyonunu inhibe ettiğini bildirilmiştir. Çalışmada; ivermektinin 48 saatte virüsün viral RNA'sının ~ 5000 kat azalmasını sağladığı gösterilmiştir. Ancak İvermektinin, COVID-19'un yönetimindeki rolünü belirlemek için in vitro, in vivo ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (42).

SONUÇ

COVID-19 salgını, hızlı yayılım gösteren, öldürücülüğü özellikle ileri yaş grubunda ve eşlik eden yandaş hastalıkları olan olgularda yüksek olan, etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmış özgül bir tedavisi olmadığı bir hastalıktır.

Pek çok ülkenin tedavi protokollerinde bulunan, farklı şekillerde denenen bir çok ajan, daha önceki MERS-CoV ve SARS-CoV salgınlarında etkili olduğu görülen veya in vitro olarak hayvan deneyleri ya da hücre kültürü çalışmalarında virüs üzerine etkili olduğu gösterilen ilaçlardan oluşmaktadır.

COVID-19'a ilişkin bilgilerimiz çok hızlı değişim göstermekte, hastalık patogenezini anladıkça yeni tedavi yaklaşımları tartışılmaktadır. COVID-19 döneminde yayınlanan makalelerin büyük çoğunluğu küçük vaka serilerden oluşmakta ve ciddi değerlendirmelerden geçmeden yayınlanmaktadır. Bu nedenle yukarıda adı geçen ilaçların etkililiği ya da güvenliliği gibi konulara dikkatli yaklaşılmasında ve elde edilen verilerin değerlendirilmesinde bu konunun göz önünde bulundurulmasında fayda vardır. Ayrıca mevcut koşullarda iyi planlanmış geniş vaka serilerini içeren kontrollü klinik çalışmaların yapılması önem arz etmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. World Health Organization, Off-label use of medicines for COVID-19: scientific brief, 31 March 2020, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331640>
3. World Health Organization (2016), Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>
4. World Health Organization, "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
5. The Global Health Drug Discovery Institute, COVID-19 preclinical studies, <https://ghddi-ailab.github.io/Targeting2019-nCoV/preclinical/>
6. Weston S, Haupt R, Logue J, Matthews K, Frieman MB. FDA approved drugs with broad anti-coronaviral activity inhibit SARS-CoV-2 in vitro, bioRxiv 2020; doi:
7. Ge Y, Tian T, Huang S, Wan F, Li J, Li S, et al. A data-driven drug repositioning framework discovered a potential therapeutic agent targeting COVID-19, bioRxiv 2020;

8. Jeon S, Ko M, Lee J, Choi I, Byun SY, Park S, et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov>
9. Biopharma products in development for COVID-19, <https://www.bioworld.com/COVID19products>
10. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bilim Kurulu Çalışması COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi, 2020; https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file
11. Uyekei TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 1-47
12. Farkas J, Internet Book of Critical Care (IBCC), COVID-19, 2020; https://emcrit.org/ibcc/COVID19/#antiviral_therapy
13. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Apr;42:145-153
14. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 722-7.
15. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 323: 264-8.
16. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J.* 2005; 2: 69.
17. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30: 269-71.
18. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;
19. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14: 72-73.
20. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020; 24; 3(4) doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
21. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial, medRxiv 2020;
22. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv 2020;
23. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, Marsh KC, Kumar GN, Chen CM, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42: 3218-24.
24. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 4875-84
25. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59: 252-256.
26. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;
27. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93: 449-63.
28. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018; 153: 85-94.
29. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178: 104786
30. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* 2020;
31. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv, April 15, 2020.
32. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;
33. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;
34. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020; 395: 473-5.
35. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, Techar K, Morris RS, Holtan SG, et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020; S2213-2600:30226-5.
36. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020;
37. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis.* 2020;
38. Deftereos SG, Siasos G, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Angelidis C, Giotaki SG, et al. The Greek study in the effects of colchicine in COvid-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hellenic J Cardiol.* 2020;
39. Jasenosky LD, Cadena C, Mire CE, Borisevich V, Haridas V, Ranjbar S, et al. The FDA-Approved Oral Drug Nitazoxanide Amplifies Host Antiviral Responses and Inhibits Ebola Virus. *iScience.* 2019; 19: 1279-90.
40. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020; 50: 611-619.
41. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178: 104787.