

Erişkinlerde COVID-19'a Karşı Güncel Tedavi Yaklaşımları

Current Treatment Approaches for COVID-19'in Adults

¹Selim GÖK^a, ²Ömer Faruk BAHÇEÇİOĞLU^a, ³Sema ARISOY^b

^aİnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık ABD, Malatya, TÜRKİYE

^bİnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji ABD, Malatya, TÜRKİYE

ÖZET Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilmiş yeni bir koronavirüstür. Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] için spesifik bir terapötik ajan mevcut değildir. Hastalığın tedavisi ve yayılımının önlenmesi seyahat kısıtlamaları, hasta izolasyonu ve destekleyici tıbbi bakım ile sağlanmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi kılavuzunda hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir, azitromisin, favipiravir ve interlökin-6 inhibitörlerine yer verilmiştir. Ayrıca Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafından remdesivir, deneysel kullanım için onaylanmıştır. Ağır pnömöni olan veya hidroksiklorokin tedavisi altındayken semptomları ilerleyen hastalarda ise favipiravir (tek başına veya azitromisin ile kombine) tercih edilmektedir. Lopinavir/ritonavir ise ülkemizde COVID-19 tanılı gebelerin tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan hidroksiklorokin, klorokin, azitromisin ve lopinavir/ritonavir, QT aralığını uzatmaktadır. Bu ilaçların tek başına veya eş zamanlı kullanımı ile aritmi ilişkili ölüm riskinin artabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle hastaların elektrokardiyogramları yakından takip edilmelidir. Lopinavir/ritonavirin güçlü CYP3A4 inhibitörü, azitromisinin ise p-glikoprotein/ABCB1 inhibitörü olması nedeniyle bu 2 ilacın, diğer ilaçlarla beraber kullanımı, klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerine neden olabilmektedir. Bu çalışmada, FDA ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen COVID-19'un mevcut tedavileri, uluslararası klinik çalışmalar incelenerek değerlendirilmiştir. Hastalığın sağaltımı için etkinliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir tedavi şekli henüz bulunmamaktadır.

ABSTRACT Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 is a new coronavirus detected in Wuhan, China on December 2, 2019. There is no specific therapeutic agent for coronavirus disease-2019 (COVID-19). Treatment and prevention are provided by travel restrictions, patient isolation and supportive medical care. Hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, azithromycin, favipiravir and interleukin-6 inhibitor are offered for COVID-19 treatment in Republic of Turkey Ministry of Health guidelines. In addition, remdesivir has been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for experimental use. Favipiravir (alone or in combination with azithromycin) is preferred for patients with severe pneumonia or whose symptoms progress while under hydroxychloroquine treatment. Lopinavir/ritonavir is used in the treatment of pregnant women diagnosed with COVID-19. Hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir used in the treatment of COVID-19 prolong the QT interval. This treatment may increase the risk of arrhythmia-related death. Thus, electrocardiograms of the patients should be closely monitored. Because lopinavir/ritonavir is a strong CYP3A4 inhibitor and azithromycin is a p-glycoprotein/ABCB1 inhibitor, the use of these two drugs in combination with other drugs may cause clinically significant drug interactions. In this study, the current treatments of COVID-19 recommended by FDA and Republic of Turkey Ministry of Health were evaluated by examining international clinical trials. There is no treatment option for this disease, the effectiveness of which has been proven by clinical studies.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; SARS-CoV-2; COVID-19 mevcut tedavisi; COVID-19 ilaçları

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; COVID-19 current treatment; COVID-19 drugs

Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)]'nin neden olduğu yeni bir bulaşıcı hastalık, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilmiştir. Bu virüsün neden olduğu hastalığa, koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] adı verilmiştir. Daha sonra virüs, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından resmî olarak

SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır.¹ Hastalık, hızla yayılmış ve 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir. COVID-19 için spesifik bir terapötik ajan mevcut değildir, hastalığın yayılımı ve tedavisi seyahat kısıtlamaları, hasta izolasyonu ve destekleyici tıbbi bakım ile sağlanmaktadır.

Pandemi ilanından 3 ayın üzerinde zaman geçmesine rağmen COVID-19'un etkili bir tedavisi bu-

Correspondence: Sema ARISOY

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji ABD, Malatya, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: sema.arisoy@inonu.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 09 May 2020

Received in revised form: 20 Aug 2020

Accepted: 29 Aug 2020

Available online: 03 Feb 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

lunamamıştır. Lopinavir/ritonavir, nükleozid analogları, favipiravir, remdesivir, umifenovir ve hidroksiklorokin dâhil olmak üzere birçok ilaç adayı önerilmiştir.² T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulunun hazırlamış olduğu COVID-19 rehberinde hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir, azitromisin, favipiravir ve interlökin-6 (IL-6) inhibitörlerine yer verilmiştir. Ayrıca Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafından remdesivir, deneysel kullanım için onaylanmıştır.³ Bu çalışmada, COVID-19'un otoritelerce onay almış mevcut tedavisinde kullanılan ilaçların etkinlikleri, uluslararası klinik çalışmalar kapsamında değerlendirilmiştir.

COVID-19 TEDAVİSİNDE MEVCUT TEDAVİ PROTOKOLLERİ

COVID-19 için spesifik bir antiviral tedavi önerilmemektedir ve henüz bir aşı mevcut değildir. Tedavi, semptomatiktir ve şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda, oksijen tedavisi ana tedaviyi oluşturmaktadır. Oksijen tedavisine dirençli solunum yetersizliği durumunda mekanik ventilasyon gerekli olabilirken, septik şoku yönetmek için hemodinamik destek (hastanın solunum, nabız, tansiyon gibi vital değerlerinin düzeltilmesi için sıvı tedavisi, noradrenalin gibi vazokonstriktör ajanların kullanımı, invaziv mekanik ventilasyon gibi tedaviler) şarttır.⁴

COVID-19 tedavisinde, farklı ajanlar değerlendirilmektedir. Bu ajanların bazıları için farklı endikasyonlara yönelik klinik çalışmalar bulunsa da COVID-19 tedavisindeki kullanımları henüz araştırma sürecindedir.⁵ Bu çalışmada, Türkiye'deki ve dünyadaki tedavi protokollerinde en sık kullanılan

ilaçlar ele alınmıştır. Tablo 1'de, T.C. Sağlık Bakanlığı erişkin hasta tedavi kılavuzunda belirtilen ilaçlar, doz rejimi ve yan etkileri listelenmiştir.

HİDROKSİKLOKORİN/KLOKORİN

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ajanlardan olan hidroksiklorokin, kimyasal yapısı sebebiyle klorokine benzemektedir (Şekil 1). Hidroksiklorokin ve klorokin, immünsupresan olmaktan ziyade immüno-modülatör sınıfına girmektedir. Özellikle hidroksiklorokin, hücre içi pH'yi artırabilir ve antijen sunan hücrelerde, lizozomal aktiviteyi inhibe edebilir, böylece T hücrelerine otoantijen sunumunu önleyebilir. Böylelikle T hücresi aktivasyonu, T hücreleri ve B hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin farklılaşması ve ekspresyonu azalır. Bu arada Toll benzeri reseptörler [toll like receptor (TLR)] (TLR7 ve TLR9) ile bunların RNA/DNA ligandları arasındaki kesintili bağlanma sonucunda, hidroksiklorokin uygulaması ile TLR sinyali baskılanır. Hidroksiklorokin, SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından tetiklenen immün sistemin aşırı aktivasyonundan kaynaklanan sitokin fırtınasını baskılama kabiliyeti gösterir. Hidroksiklorokin ve klorokin, CoV'ların hücre içine girişi için gerekli olan 2 önemli adımı yani reseptör bağlanmasını ve membran füzyonunu inhibe etmektedir.¹⁰

Klorokin in vitro antiviral aktivitesi, 1960'ların sonlarında tanımlanmıştır. Klorokin ve hidroksiklorokin, SARS-CoV da dâhil olmak üzere birçok farklı virüsün büyümesini, hücre kültüründe inhibe edebilir. Farelerde yapılan çalışmalarda, HCoV OC43, enterovirüs A71, Zika virüsü ve influenza A/H5N1 gibi virüs türlerinde, klorokin antiviral

TABLO 1: Türkiye'de COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların doz rejimleri ve potansiyel yan etkileri.⁶

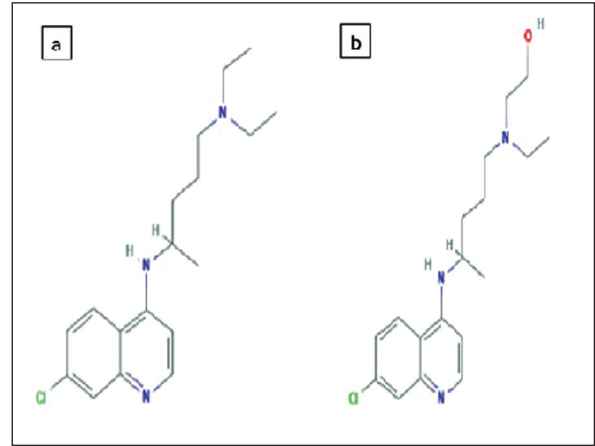
Kullanılan ilaç	Doz rejimi	Potansiyel yan etki
Hidroksiklorokin	2x200 mg tablet, oral 5 gün. ⁶	Bulantı ve kusma. QT aralığının uzaması. ⁶
Azitromisin*	1x500 mg tablet, oral 1 gün. 1x250 mg tablet, oral 1 gün. ⁶	QT aralığının uzaması. ⁶
Lopinavir/ritonavir**	Lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg 2x2 tablet, oral 10-14 gün. ⁶	QTc ve/veya PR aralığının uzaması, 2 ve 3. derece atriyoventriküler blok, torsade de pointes. ⁷
Favipiravir	2x1.600 mg yükleme, 2x600 mg idame 5 gün. ⁶	Serum ürik asit düzeylerinde artış. ⁸
Tocilizumab	8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg). ⁶	Nötropeni, trombositopeni, hepatik enzimlerde ve total kolesterolde artış. ⁹

*Hidroksiklorokin ile kombine tedavi; **COVID-19 tanılı gebelerde kullanım.

aktivite göstermiştir.¹¹ SARS-CoV-2 enfekte vero hücrelerinde gerçekleştirilen bir in vitro etkinlik çalışmasında, hidrosiklorokin ve klorokin farmakolojik aktivitesi değerlendirilmiştir. Farmakokinetik modellenmenin kullanıldığı bu çalışmada, hem hidrosiklorokin hem de klorokin etkin antiviral aktivite göstermiştir. Her 2'sinin de viral replikasyonu, konsantrasyona bağımlı olarak azalttığı gözlenmiştir. Fakat hidrosiklorokin, in vitro SARS-CoV-2 inhibisyonunda klorokinine göre daha üstün bulunmuştur. Doz optimizasyonu açısından farklı doz rejimlerinin uygulanması neticesinde, SARS-CoV-2 enfeksiyonu tedavisinde 1. gün günde 2 kez 400 mg, ardından 2 gün boyunca günde 2 kez 200 mg hidrosiklorokin uygulanması tavsiye edilmiştir.¹²

Hidrosiklorokin veya klorokin, COVID-19 tedavisinde rolü olup olmadığını bilmek için henüz yeterli veri bulunmamaktadır.⁵ COVID-19 tedavisinde hidrosiklorokin etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmada, COVID-19 tanılı, orta derecede pnömonisi olan ve hipoksisi olmayan 62 hasta değerlendirilmiştir. Hidrosiklorokin grubu, 1 ve 5. günler arasında 400 mg/gün hidrosiklorokin tedavisi almıştır. Tedavi sonrası klinik düzelme; 72 saatten uzun süren ateşin normale dönmesi ($<36,6^{\circ}\text{C}$), öksürükte rahatlama olarak tanımlanmıştır. Radyolojik olarak pulmoner iyileşme, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanımlanmış olup, %50'den daha az düzelme orta derecede düzelme; %50'den daha fazla düzelme ise önemli düzelme olarak tanımlanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, vücut sıcaklığı düzelme süresi ve öksürük remisyon süresi, hidrosiklorokin tedavi grubunda önemli ölçüde kısalmıştır. Pnömoni, hastaların %29'unda orta derecede, %38,7'sinde önemli ölçüde düzelmiştir.¹³

On altı COVID-19 tedavi merkezinde gerçekleştirilen randomize kontrollü, çok-merkezli bir çalışmada, standart bakım ve hidrosiklorokin tedavisi alan erişkin hasta grubu (n=75) ile yalnızca standart bakım alan erişkin hasta grubu (n=75) karşılaştırılmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak hidrosiklorokin yüklem dozu 1.200 mg/gün (3 gün), idame dozu 800 mg/gün (2-3 hafta) olarak verilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası, SARS-CoV-2'nin 28. gündeki negatif konversiyon oranı iken, sekonder sonlanım noktası; 4, 7, 10, 14 veya 21. günler-



ŞEKİL 1: Klorokin (a) ve hidrosiklorokin (b) kimyasal formülleri.

deki negatif konversiyon oranı, 28 gün içerisinde klinik semptomların düzelme oranı, 28 gün içerisindeki C-reaktif protein (CRP) ve kan lenfosit sayısının normalizasyonu olarak tasarlanmıştır. İki grup arasındaki 28 günlük negatif dönüşüm oranı farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). İki grupta da 4, 7, 10, 14 veya 21. gündeki negatif dönüşüm oranı benzer bulunmuştur. Yirmi sekiz gün içerisindeki semptomların hafifleme oranı bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Standart bakım grubundaki hastaların %8,8'inde ve hidrosiklorokin grubu hastalarının %30'unda advers olaylar yaşanmıştır. Hidrosiklorokin grubunda en sık görülen yan etki ishaldir (%10).¹⁴ Her 2 çalışmada da eşlik eden diğer tedaviler, gruplar arasındaki temel farklılıklar dâhil olmak üzere metodolojik kaygılar bulunmaktadır.⁵

Gautret ve ark. tarafından yürütülen 36 COVID-19 tanılı hastanın dâhil edildiği açık etiketli, randomize olmayan bir çalışmada, hidrosiklorokin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın yapıldığı merkez, hidrosiklorokin grubunu oluşturmaktayken; diğer merkezlerde, hidrosiklorokin almayan hastalar kontrol grubunu oluşturmuştur. Hidrosiklorokin grubu, 600 mg/gün hidrosiklorokin (günde 3 defa 200 mg, 10 gün boyunca) almakla birlikte nazofaringeal kültürlerindeki viral yük, günlük olarak test edilmiştir. Hastaların klinik durumlarına göre hidrosiklorokin tedavisine azitromisin eklenmiştir. Altıncı günde hastalardan alınan nazofaringeal örnekler karşılaştırıldığında, hidrosiklorokin grubunda daha yüksek oranda SARS-CoV-2 RNA negatifleşmesi

gözlenmiştir (%70 ve %12, $p \leq 0,05$). İnklüzyondan sonraki 6. günde, hidrosiklorokin-azitromisin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %100'ünde, yalnızca hidrosiklorokin ile tedavi edilen hastaların %57,1'inde ve kontrol grubunun ise %12,5'inde virolojik kür elde edilmiştir ($p \leq 0,05$).¹⁵ Fakat çalışmaya dâhil edilme kriterinde yaşanan sorunların ve hasta güvenliği ile ilgili sorunların, çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği öngörülmüştür.

Brezilya'da yürütülen randomize, çift-körlü, Faz 2b klinik çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar üzerinde klorokin difosfatın 2 farklı doz rejimi denenmiş ve bu 2 rejimin güvenlik profillerine bakılmıştır. Çalışmaya 81 hasta dâhil edilmiş ve 41 hasta yüksek doz klorokin tedavi grubuna (toplam doz 12 g) alınmış, 40 hasta ise düşük doz tedavi grubuna (toplam doz 2,7 g) dâhil edilmiştir. Güvenlik sonuçları göz önünde bulundurularak çalışma erken sonlandırılmıştır, çünkü yüksek doz klorokin grubunda ölüm oranları daha yüksek bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Yüksek doz grubundaki 2 hasta, ventriküler taşikardi nedeniyle ölmüş ve yüksek doz rejiminin kullanılmaması gerektiği çalışmayı yürütenlerce savunulmuştur.¹⁶

Hidrosiklorokin ve klorokin için optimal doz rejimi belirsiz olmakla birlikte T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulunun hazırlamış olduğu COVID-19 rehberinde, hidrosiklorokin dozu şu şekilde belirlenmiştir: Ayaktan izlenecek, asemptomatik kesin COVID-19 olgularında ve komplike olmayan veya hafif pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olgularında, günde 2 kez 200 mg oral hidrosiklorokin dozunu (yükleme dozu olmadan) önerir. Yatış endikasyonu gereken COVID-19 olgularında, hafif seyirli veya ağır pnömonisi olan hastalarda, hidrosiklorokin için yükleme dozu (2×400 mg yükleme dozu ardından 2×200 mg idame dozu) yapılmaktadır. Hidrosiklorokin ile tedavi süresi 5 gün olarak belirlenmiştir.⁶ Bununla birlikte hastalar, tedavi süresi bitmeden taburcu olabilecek iyileşmeyi sağlamışlarsa, taburculuk anında hidrosiklorokin tedavisi kesilebilmektedir. Burada amaç, hidrosiklorokin uzun yarılanma ömründen faydalanarak, diğer hastalara ilaç tedarikinin devamlılığını sağlamaktır.⁵

Klorokin için doz önerisi; ilk gün 1 g, daha sonra klinik cevaba bağlı olarak toplam 4-7 gün boyunca

günde 500 mg olarak verilmiştir. FDA tarafından klorokin kullanımına bazı standartlar getirilmiştir. Sadece 50 kg veya daha ağır olan, klinik çalışmaya dâhil edilemeyen erişkin ve ergen hastaların tedavisinde kullanımı önerilmiştir.¹⁷ T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulunun hazırlamış olduğu COVID-19 rehberinde ise klorokin, tedavi algoritmasında bulunmamaktadır.⁶

Yaklaşık %40 oranında plazma proteinlerine bağlanan ve eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 40 gün olan hidrosiklorokin, yaygın olarak bulantı ve kusmaya neden olmaktadır. Bulantı ve kusma sorunu yaşayan hastalar, hidrosiklorokini yemeklerle veya bir bardak sütle beraber almalıdır.¹⁸ Hidrosiklorokin ve klorokin kısa süreli kullanımlarında, böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmektedir.¹⁹ Hidrosiklorokin ve klorokin kullanımı ile yaşamı tehdit eden ve ölümcül kardiyomiyopati vakaları bildirilmiştir. Hidrosiklorokin, antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilen veya tedavi edilmeyen hastalarda, hayatı tehdit edebilecek bilinç kaybı da dâhil olmak üzere ciddi hipoglisemiye neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hidrosiklorokine bağlı geri dönüşümsüz retinal hasar bildirilmiştir.²⁰

Hidrosiklorokin ve klorokin, QT aralığının uzamasına neden olabilmektedir. QTc aralığının uzun olduğu hastalarda veya kardiyak iletimi etkileyen başka ilaçları kullananlarda, hidrosiklorokin ve klorokin kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer eş zamanlı kullanımından kaçınılmıyorsa yakından izlem yapılmalıdır.⁵ Klorokin, hidrosiklorokin ve azitromisin, QT aralığını uzatmaktadır ve bu ilaçların tek başına veya eş zamanlı kullanımında, aritmi ilişkili ölüm riski endişesi artmıştır. QT aralığını uzatan ilaçların güvenirliliği, risk faktörlerinin (örneğin kıvrım diüretik kullanımı, hipopotasemi, ikiden fazla QT aralığını uzatan ilaç kullanımı) yakından izlenmesi ve optimizasyonu ile daha iyi bir konuma getirilebilir. Klorokin, antiasitlerle etkileşmektedir ve bu ajanların alımı ile klorokinin 4 saat ara ile alınması tavsiye edilmektedir.²⁰

HİDROKSİKLOKİN/AZİTROMİSİN KOMBİNASYONU

Literatüre bakıldığında hidrosiklorokin-azitromisin kombinasyonunun, yalnızca hidrosiklorokine kıyasla SARS-CoV-2 testinde negatif sonucu daha

erken elde etmeyi sağlayan tek bir çalışma göze çarpmaktadır.¹⁵ Bu çalışmada da metodolojik problemler olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın, viral klirens etkinliğinin beklenmedik sonuçlar vermesi üzerine yeni çalışmalar da yapılmıştır.

Molina ve ark. yürüttükleri bir çalışmada, nazofaringeal sürüntüde polimeraz zincir reaksiyonu testiyle SARS-CoV-2 pozitif olarak tespit edilen 11 hastaya, Gautret ve ark.nın kullandıkları hidroksiklorokin (600 mg/gün, 10 gün)-azitromisin (1. gün 500 mg, 2-5. günlerde 250 mg) doz rejimini uygulamıştır.^{15,21} Bu süre içerisinde 1 hasta, tedavinin 5. gününde yaşamını yitirmiş, bir diğer hasta da tedavinin 4. gününde gelişen kardiyak problemler nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır. Tedavi başlangıcından 5 gün sonra nazofaringeal sürüntü testi, 10 hastada tekrarlanmıştır. Tekrarlanan test sonucunda 8 hastanın SARS-CoV-2 RNA'sı pozitif bulunmuştur. Bu virolojik sonuçlar, hidroksiklorokin-azitromisin tedavisinin etkinliği hususunda şüphe uyandırmıştır.²¹

T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulunun hazırlanmış olduğu COVID-19 rehberi, evde izlenecek hastalarda, kardiyak yan etkilerden dolayı hidroksiklorokin tedavisine azitromisin eklenmesini onaylamamaktadır. Yatış gerektiren durumlarda azitromisin eklenmesi, ilgili hekime bırakılmıştır. Hem azitromisin hem de hidroksiklorokin, ventriküler taşikardiye neden olabilmekle birlikte bu risk; ileri yaşlı, QT aralığını uzatan başka ilaç kullanan, kardiyak komorbiditesi ve elektrolit bozuklukları olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Azitromisin doz rejimi, 1. gün 500 mg tablet, takip eden 4 gün 250 mg/gün olarak belirlenmiştir.⁶

Oral uygulamadan sonra biyoyararlanımı yaklaşık %37 olan azitromisin, 31,1 L/kg dağılım hacmiyle tüm vücuda yaygın olarak dağılmaktadır. Dokularda, plazma veya serumdan daha yüksek konsantrasyonlarda azitromisin tespit edilmiştir. Böbrek yetersizliğinde doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır. Azitromisine bağlı bazıları ölümle sonuçlanan anormal karaciğer fonksiyon testleri, hepatit, kolestatik sarılık, hepatik nekroz ve hepatik yetersizlik bildirilmiştir.²² P-glikoprotein/ABCB1'i inhibe etmesi nedeniyle klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerine

neden olabilmektedir. Kolşisin, dabigatran, digoksin, diltiazem ve verapamil gibi ilaçların etkisinin artmasına ve bu ilaçlara bağlı toksisiteye neden olabilir. Ayrıca QT uzaması yapması nedeniyle QT'yi uzatan diğer ilaçlarla kombine kullanımında elektrokardiyo-grafi takibi yapılmalıdır.

LOPINAVİR/RİTONAVİR

Lopinavir/ritonavir, HIV ile enfekte erişkinleri ve 14 günden büyük çocukları tedavi etmek için diğer ilaçlarla birlikte HIV tedavisinde kullanılan kombine bir proteaz inhibitörüdür.²³

Lopinavir/ritonavir tedavisinin, SARS-CoV ve Orta Doğu solunum sendromu-koronavirüs [Middle East respiratory syndrome- coronavirus (MERS-CoV)] enfeksiyonlarda etkili olduğuna yönelik in vitro ve klinik çalışmalar bulunmaktadır.²⁴⁻²⁷

Cao ve ark. tarafından yürütülen randomize kontrollü, açık etiketli çalışmada, erişkin SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtlanmış hastalar üzerinde, lopinavir/ritonavir tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Toplam 199 hastanın 99'u, lopinavir/ritonavir grubuna (400/100 mg günde 2 kez, 14 gün boyunca), 100'ü ise standart bakım grubuna alınmıştır. Lopinavir/ritonavir tedavi grubu, standart bakım ile karşılaştırıldığında, klinik iyileşmeye kadar geçen süre bakımından anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Yirmi sekizinci günde değerlendirilen mortalite oranları karşılaştırıldığında, lopinavir/ritonavir grubunda mortalitede azalma eğilimi gösterilmiş olsa da (%25 ve %19) bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). SARS-CoV-2 saptanabilir viral RNA yüzdesi, lopinavir/ritonavir grubunda ve standart bakım grubunda benzer bulunmuş olup, 2 grup arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir.²⁸

Huang ve ark. tarafından yapılan randomize bir çalışmada, orta ile şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan 22 hasta, klorokin (n=10) veya lopinavir/ritonavir (n=12) tedavi kollarına ayrılmıştır. On dördüncü güne kadar akciğer lezyonlarında düzelme sıklığı klorokin grubunda, lopinavir/ritonavir grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. On dördüncü güne kadar klorokin grubundan 10 hastanın hepsi, lopinavir/ritonavir grubundan ise 6 hasta (%50) taburcu edilmiştir.

Çalışmanın az sayıda hasta içermesi, hastalığın tespitinden tedavi başlangıcına kadar geçen sürenin lopinavir/ritonavir grubunda daha uzun olması, lopinavir/ritonavir grubundaki hastaların daha yaşlı olması, çalışmada plasebo kontrollü grubun olmaması, çalışmanın güvenilirliğini etkilemektedir.²⁹

T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulunun hazırlanmış olduğu COVID-19 rehberinde, lopinavir/ritonavir (lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg 2x2 tablet; 10-14 günlük tedavi), COVID-19 kesin tanı gebelerin tedavisinde kullanılabilir. Çocukluk çağında görülen COVID-19 tedavisinde ise hidrosiklorokine alternatif olarak çocukluk dönemine uygun doz ayarlamaları yapılarak, lopinavir/ritonavir verilebilir. On dört günden küçük yenidoğanlarda, lopinavir ve ritonavirin güvenlik, etkinlik ve farmakokinetik profilleri belirlenmemiştir.⁶

Proteinlere çok yüksek oranda (%98-99) bağlanan lopinavir, CYP3A4 enzimi ile metabolize olmakta ve bu enzimin, güçlü bir inhibitördür. Lopinavir/ritonavir tablet, yemekten bağımsız olarak uygulanabilir. Lopinavir/ritonavir içeren tabletler ezilip, yiyeceklerle birlikte uygulandığında lopinavir maruziyeti %45 azalmaktadır.¹⁸ Tabletlerin bölünmesi veya ezilmesi önerilmemektedir. Lopinavir/ritonavirin böbrek ile itrahi sınırlıdır ve böbrek yetersizliği durumunda ilacın farmakokinetiği değişmemektedir. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve ishaldir. Lopinavir/ritonavir, QTc ve/veya PR aralığını uzatabilir; 2 ve 3. derece atriyoventriküler blok ve torsade de pointes şeklinde aritmilere neden olabilmektedir. Lopinavir/ritonavir kullanımı ile hepatik enzimlerde, total kolesterolde ve trigliserid düzeyinde artış bildirilmiştir.⁷

Lopinavir/ritonavir, CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olması nedeniyle klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerine neden olabilmektedir. Atorvastatin, kolşisin, digoksin, ketiapin ile kombine kullanımında doz azaltımı gerekmektedir. Midazolam, varfarin, takrolimus, siklosporin ile birlikte kullanımında ilaçların istenmeyen etkilerinin sıkı takibi (yakından interferon takibi, takrolimus ve siklosporinin kan düzeylerinin yakından takibi) gereklidir.²⁰

REMDESİVİR

Remdesivir, COVID-19 tedavisinde kullanılan başka bir potansiyel ilaçtır. Nükleozid analogu olan remdesivir, geniş spektrumlu bir antiviraldir. Hâlen Ebola virüsü enfeksiyonunun tedavisi için klinik gelişim aşamasında bulunmaktadır.³⁰

Remdesivirin, primer insan havayolu epitel hücre kültürleri dâhil olmak üzere in vitro sistemlerde, SARS-CoV ve MERS-CoV replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. SARS-CoV fare modelinde, remdesivirin profilaktik ve erken fazda terapötik olarak uygulanmasının, akciğerdeki viral yükü önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca hastalığa dair klinik bulguları da iyileştirmiştir.³¹

Birleşik Devletler'de görülen ilk COVID-19 vaka raporunda, hastalığın ilk günlerinde hafif semptomlarla seyreden, hastalığın 9. gününde ise ciddi pnömoniye ilerleyen COVID-19 enfeksiyonu tanımlanmıştır. Ciddi pnömoni bulguları, radyolojik görüntüleme yöntemi ile desteklendikten sonra hastalığın 11. gününde remdesivir tedavisi başlanmıştır. Remdesivir tedavisi başladıktan sonra hastanın oksijen gereksiniminde azalma, oksijen saturasyonunda düzelleme gözlenmiştir.³²

Avrupa'da ilk COVID-19 vakalarının klinik ve virolojik verilerinin değerlendirildiği bir vaka serisinde, ciddi hastalık belirtileri gösteren 3 hastada remdesivir tedavisi kullanılmıştır. Çalışmanın sonucuna dayanarak, remdesivirin COVID-19 enfeksiyonu üzerindeki potansiyel etkinliği hakkında herhangi bir sonuç çıkarılamamıştır. Bir hastada, alanin aminotransferaz seviyesinde yükselme ve döküntü gözlenmiş, bu yan etkilerin remdesivir tedavisi ile ilişkili olduğu teyit edilemese de remdesivir tedavisi 5 gün sonra kesilmiştir. Renal replasman tedavisi alan 1 hastada da siklodekstrin birikimini önlemek için tek bir dozdan sonra remdesivir kesilmiştir. Hastanın klinik durumu kötüleşip, viral yük azalmayınca, remdesivir tedavisi yeniden başlanmıştır.³³

Yoğun bakım ünitesinde SARS-CoV-2 ile takip edilen 1 hastanın, geç başlangıçlı remdesivir tedavisi ile başarılı bir şekilde yönetildiği bir olgu sunumu da literatürde bulunmaktadır. Kırk yaşındaki erkek hasta, hastaneye kabul edilmesinin 2. gününde hidrosikloro-

kin ve destek tedavisi almış, hastanın klinik durumu giderek kötüleşmeye devam etmiştir. Bu süre içinde hasta, mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duymuştur. Hastanın karaciğer enzim düzeyleri yükseldiğinden, hidrosiklorokin tedavisi yarıda kesilmek zorunda kalınmış ve hastanın, hastaneye yatışının 9. gününde remdesivir tedavisine [200 mg intravenöz (IV) yükleme dozunun ardından 100 mg/gün, 9 gün boyunca] başlanmıştır. Remdesivir tedavisinin 4. gününde hastanın klinik durumu düzelmiş, mekanik ventilasyon ihtiyacı kalmamış ve hasta ekstübe edilmiştir. Sonuç olarak geç başlangıçlı remdesivir tedavisinin, SARS-CoV-2 tedavisinde etkili olabileceği belirtilmiştir.³⁴

Ciddi COVID-19 ve hipoksi ile takipli 53 hastanın dâhil edildiği çok-merkezli çalışmada, remdesivir tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Remdesivir tedavisi, başlangıçtan 10 gün sonrasına kadar verilmiş olup (medyan klinik takip süresi 18 gün), doz rejimi olarak 200 mg IV yükleme dozunun ardından 9 gün boyunca 100 mg/gün IV dozu kullanılmıştır. On sekiz günlük medyan takip süresi boyunca 36 hastada (%68), oksijen desteği ihtiyacında azalma gözlenmiştir. Tedavi başlangıcında mekanik ventilasyon desteği alan 30 hastanın 17 (%57)'si, takip süresi boyunca ekstübe edilmiştir. Tedavi süresince 25 hasta (%47) taburcu edilmiş, 7 hasta (%13) ölmüştür. Toplam 32 hastada (%60), tedavi süresince yan etki bildirilmiştir. En sık görülen yan etkiler arasında karaciğer enzim seviyesinde artış, ishal, döküntü, renal yetersizlik ve hipotansiyon bulunmaktadır. Toplam 12 hastada çoklu organ yetersizliği sendromu, septik şok, akut böbrek hasarı ve hipotansiyon gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Dört hastada gelişen renal hasar, çoklu organ yetersizliği, karaciğer enzim seviyelerinde yükselme gibi yan etkiler nedeniyle remdesivir tedavi süresi tamamlanamamıştır.³⁵

Remdesivir, parenteral olarak verilmektedir. Bilirilen yan etkileri arasında bulantı, kusma ve transaminaz seviyelerinde artış bulunmaktadır. Aynı zamanda preparatta taşıyıcı olarak siklodekstrin bulunmaktadır. Bu nedenle preparatın renal yetersizlik durumunda potansiyel olarak toksik birikime neden olabileceği endişesi bulunmaktadır.⁵ İn vitro veriler, klorokin ve hidrosiklorokin, remdesivirin hücre

içi metabolik aktivasyon ve antiviral aktivitesi üzerinde antagonistik bir etki sergilediğini düşündürmektedir.²⁰ Bu nedenle ilaçların kombine kullanımı önerilmemektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulunun hazırlamış olduğu COVID-19 rehberinde, remdesivir tedavisi yer almamaktadır.⁶ FDA tarafından deneysel kullanımına izin verilmiştir.¹⁷

FAVİPİRAVİR

Favipiravir, influenza virüsünün RNA-bağımlı RNA polimerazını (RdRP) selektif ve potent olarak inhibe eden yeni bir antiviral bileşiktir. RdRP alanları, insan hücrelerinde mevcut olmadığından ve RNA virüslerince korunduğundan, RNA viral polimerazları hedefleyen bu belirgin spesifik mekanizma, favipiraviri umut vadeden bir ilaç adayı yapmaktadır.³⁶

Favipiravir, influenza virüsü enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilen bir antiviral molekül olmakla birlikte bunyavirüsler, arenavirüsler, flavivirüsler ve norovirüsler de dâhil olmak üzere birçok RNA virüsüne karşı aktivite göstermektedir.³⁷

Favipiravirin, Ebola virüs enfeksiyonunda da kullanımı gündeme gelmiş ve yapılan hayvan deneylerinde, Ebola virüs enfeksiyonuna karşı etkinliği gösterilmiştir.³⁸⁻⁴⁰ Ancak Gine'de 4 Ebola tedavi merkezinde yürütülen çok-merkezli, karşılaştırmalı olmayan kavram kanıtlı bir çalışmada, ilacın Ebola virüs enfeksiyonundaki etkinliği ile ilgili sorunlar yaşanmıştır.⁴¹

Wang ve ark. in vitro SARS-CoV-2 klinik izolatlarına karşı 7 ilacın (ribavirin, pensiklovir, nitazoksanit, nafamostat, klorokin, remdesivir ve favipiravir), antiviral etkinliğini değerlendirmiştir. Vero E6 hücrelerinin, in vitro SARS-CoV-2 enfeksiyonunu azaltmak için yüksek konsantrasyonlarda ribavirin, pensiklovir ve favipiravir [yarı maksimum efektif konsantrasyon (EC50)=61,8 mikromol/L, yarı sitotoksik konsantrasyon (CC50)>400 microM, selektivite indeksi (SI)>6,46] gerekmiştir.⁴²

Cai ve ark.nın yürüttüğü randomize olmayan bir klinik çalışmada, COVID-19 tedavisinde favipiravir ve lopinavir/ritonavirin etkileri karşılaştırılmıştır. Otuz beş hasta favipiravir grubunu (1. gün: günde 2 kez 1.600 mg, 2-14. günler: günde 2 kez 600 mg) oluştururken, 45 hasta lopinavir/ritonavir grubuna (1-

14. günler günde 2 kez 400/100 mg) dâhil edilmiştir ve hastalar, tedaviden sonraki 14. güne kadar takip edilmiştir. Favipiravir grubunda, daha kısa bir viral klirens zamanı elde edilmiştir (medyan süre: 4 gün ve 11 gün, $p \leq 0,05$). Favipiravir grubunda toraks BT'deki düzelme oranı, lopinavir/ritonavir grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (%91,43 ve %62,22; $p \leq 0,05$). Favipiravir grubundaki toplam advers olay sayısı 4 iken (%11,43), lopinavir/ritonavir grubunda advers olay sayısı 25 (%55,56) olarak bulunmuştur ve favipiravir grubundaki advers olay sıklığı, istatistiksel olarak daha düşüktür ($p \leq 0,05$).⁴³

Chen ve ark. COVID-19 tedavisinde favipiravir ve umifenovirin etkinliğini karşılaştıran prospektif, randomize kontrollü, çok-merkezli bir çalışma yürütmüşlerdir. Yüz on altı erişkin hasta, favipiravir grubunu (ilk gün 2 kez 1.600 mg, 2-10. günler: günde 2 kez 600 mg) oluştururken, 120 erişkin hasta umifenovir grubuna (günde 3 kez 200 mg, 10 gün) dâhil edilmiştir. Orta şiddette COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda, 7. gündeki klinik iyileşme oranı, favipiravir grubunda %71,43 (70/98), umifenovir grubunda %55,86 (62/111) olarak bulunmuştur ve 2 grup arasındaki bu fark, favipiravir lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Aynı istatistiksel analize, favipiravir (n=71/116) ve umifenovir grubundaki (n=62/120) tüm hastalar (şiddetli/kritik, orta derecede hastalık) dâhil edildiğinde, 7. gündeki klinik iyileşme oranı açısından 2 hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). Favipiravir grubunda 37 hastada, antiviral ilişkili serum ürik asit yüksekliği, karaciğer enzim seviyesinde yükselme ve psikiyatrik, gastrointestinal semptomlar gibi yan etkiler gözlenmişken, Umifenovir grubunda 28 hastada antiviral ilişkili advers olay gözlenmiştir. Favipiravir, serum ürik asit yükselmesi ile ilişkili bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Karaciğer enzim seviyelerinde yükselme, psikiyatrik veya gastrointestinal semptomların sıklığı bakımından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$).⁴⁴

Favipiravir karmaşık, doğrusal olmayan, zamana ve doza bağlı farmakokinetiğe sahiptir. Favipiravir, aldehit oksidaz tarafından metabolize edilmektedir, tedavi edici dozda kan konsantrasyonları elde etmek için yükleme dozu uygulanmaktadır. Favipiravir,

serum ürik asit düzeylerinde artışlara neden olmaktadır, bu nedenle gut hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Diğer yan etkileri arasında diyare, transaminaz seviyelerinde artış ve nadiren nötropeni bulunmaktadır.⁸

T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulunun hazırlanmış olduğu COVID-19 rehberinde, favipiravirin (2x1.600 mg yükleme, 2x600 mg idame dozu; 5 günlük tedavi) ağır pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olgularında tek başına veya azitromisin ile kombine hâlde kullanılması önerilmiştir. Hidroksiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda ise favipiravir tedavisi (5 günlük tedavi) başlanabilmekte ve hidroksiklorokin tedavisi 10 güne tamamlanıp kesilmektedir. Ayrıca oseltamivir, influenza ile uyumlu klinik bulguları olan, influenzanın dışlanamadığı veya influenza tanı testi pozitif olgularda verilebilmektedir. Ancak favipiravir başlanan hastaların, oseltamivir tedavisi kesilmelidir.⁶

İNTERLÖKİN-6 İNHİBİTÖRLERİ

Sitokin salınım sendromu, çok sayıdaki proinflamatuar sitokin seviyesinde artış ile karakterize edilen; enfeksiyon, bazı ilaçlar ve diğer faktörlerden kaynaklanabilen sistemik bir inflamatuvar yanıtıdır. Sitokin salınım sendromu; immün sistem hastalıkları, organ nakli sepsisi ve viral enfeksiyon varlığında yaygındır. SARS-CoV-2, alveoler epitel hücrelerine bağlanır, daha sonra virüs immün sistemi aktive ederek, IL-6 da dâhil olmak üzere çok sayıda sitokin salınımını sağlamaktadır.⁴⁵

Tocilizumab, romatizmal hastalıklarda ve sitokin salınım sendromunda kullanılan bir IL-6 reseptör inhibitörüdür. Şiddetli COVID-19 olgularında, hastalar yüksek IL-6 düzeyleri sergileyebilmektedir.⁵

COVID-19 tedavisinde, tocilizumab kullanımı neticesinde iyi sonuçlar elde edilen olgu sunumları literatürde yer almaktadır.^{46,47}

Ciddi/kritik COVID-19 enfeksiyonu bulunan 21 hastanın tedavisinde kullanılan IL-6 yolağı inhibitörü olan tocilizumab, retrospektif olarak bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar lopinavir, metilprednizolon ve oksijen teda-

visine ek olarak tocilizumab tedavisi almıştır. Klinik veriler, tocilizumab ile tedaviden hemen sonra hastaların çoğundaki semptomların, hipoksinin ve toraks BT’de opasitenin iyileştiğini göstermiştir. Bu çalışma sonucunda, tocilizumabın COVID-19 tedavisinde etkili bir terapötik ajan olabileceği düşünülmüştür.⁴⁸

Çoğunluğu ciddi/kritik (%87,7 n=13) 15 COVID-19 hastasının dâhil edildiği tek merkezli bir çalışmada, tedaviye tocilizumab eklenmesinin klinik ve laboratuvar parametrelerine etkisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tocilizumab tedavisi sonrası tüm hastalarda artmış olan CRP seviyesi, hızlı bir şekilde normal seviyeye dönmekle birlikte bir kez tocilizumab alan 4 kritik hastanın 3’ü ölmüştür. Serum IL-6 düzeyi, ilk başlarda artış eğilimi göstermesine rağmen tocilizumab tedavisinden sonra 10 hastada azalma eğilimi göstermiştir. Tocilizumab, sitokin fırtınası riski altındaki COVID-19 hastalarında etkili bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Çalışmaya katılan sayısının yeterli olmaması sebebiyle daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur.⁴⁹

T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulunun hazırlanmış olduğu COVID-19 rehberinde, tocilizumabın 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanması önerilmektedir. İzotonik sodyum klorür içerisinde son hacim 100 mL olacak şekilde hazırlanması ve IV infüzyon şeklinde 1 saatte uygulanması önerilmektedir.⁶ Tocilizumabın yan etkileri arasında nötropeni, trombositopeni, hepatik enzimlerde ve total kolesterol seviyelerinde artış bulunmaktadır.⁹ Ayrıca tocilizumab ile tedavi edilen hastalarda, ciddi ve potansiyel olarak ölümcül enfeksiyonlar (aktif tüberküloz, invaziv man-

tar, bakteriyel, viral ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar dâhil) rapor edilmiştir.⁵⁰

SONUÇ

Bu çalışmada, FDA ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen COVID-19’un mevcut tedavileri, uluslararası klinik çalışmalar incelenerek değerlendirilmiştir. Tedavide kullanılan ilaçların, COVID-19’a özgü etkinlik, güvenilirlik ve riskli hastalıklarda kullanımına yönelik daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. COVID-19 tedavisi için ilaçların seçimi esnasında, ilaçların etkileşimleri ve yan etkileri de klinisyenler tarafından mutlaka değerlendirilmeli ve bu doğrultuda gerekli izlemin yapılması dikkate alınmalıdır. Mevcut veriler doğrultusunda hazırlanan bu çalışmanın; eczacılar, doktorlar ve diğer sağlık çalışanlarının COVID-19’un tedavi seçenekleri ve bu tedavilerin klinik etkileri ve geçerliliği ile ilgili bilgi birikimini artıracakı düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirdişlilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
2. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55(3):105924. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
3. FDA. Emergency Use Authorization. 2020. Erişim tarihi: 1.5.2020. Erişim linki: [[Link](#)]
4. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. 2020. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [[PubMed](#)]
5. Kim AY, Gandhi RT (authors), Hirsch MS (section editor), Bloom A (deputy editor). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. UpToDate 2020. Erişim linki: [[Link](#)]
6. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu Çalışması. Erişim tarihi: 14.05.21. Erişim Linki: [[Link](#)]
7. Chandwani A, Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(5):1023-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(2):176-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, Jin A, Berber E. A review of recent advances using tocilizumab in the treatment of rheumatic diseases. *Rheumatol Ther.* 2018;5(1):21-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
10. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(7):1667-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. 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;71(15):732-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. 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. [[Crossref](#)]
14. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv.* 2020. [[Crossref](#)]
15. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *medRxiv.* 2020. [[Link](#)]
17. FDA. Request for Emergency Use Authorization For Use of Chloroquine Phosphate or Hydroxychloroquine Sulfate Supplied From the Strategic National Stockpile for Treatment of 2019 Coronavirus Disease. 2020. Erişim tarihi: 4.5.2020. Erişim linki: [[Link](#)]
18. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Klinik Eczacılık Uzmanlık Programı. COVID-19 Pandemisinde İlaç Yönetimi ve Güvenli İlaç Uygulamaları. 2020. Erişim tarihi: 18.7.2020. Erişim linki: [[Link](#)]
19. Chloroquine: Drug information. UpToDate. 2020. Erişim linki: [[Link](#)]
20. FDA. Plaquenil® Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, USP. 2020. Erişim tarihi: 18.7.2020. Erişim linki: [[Link](#)]
21. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):384. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Re F, Gregori M, Masserini M. Nanotechnology for neurodegenerative disorders. *Nanomedicine.* 2012;8 Suppl 1:S51-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis.* 2015; 212(12):1904-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003;9(6):399-406. [[PubMed](#)]
26. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, Lode H, Welte T, Zabel P. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(3):147-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with chloroquine. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(4):322-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2293-303. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):eaal3653. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):697-706. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2020. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):e116. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed initiation of remdesivir in a COVID-19-positive patient. *Pharmacotherapy.* 2020;40(6):592-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. 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;382(24):2327-36. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

36. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100(2):446-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Rocha-Pereira J, Jochmans D, Dallmeier K, Leyssen P, Nascimento MS, Neyts J. Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;424(4):777-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Smither SJ, Eastaugh LS, Steward JA, Nelson M, Lenk RP, Lever MS. Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res.* 2014;104:153-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Bixler SL, Bocan TM, Wells J, Wetzel KS, Van Tongeren SA, Dong L, et al. Efficacy of favipiravir (T-705) in nonhuman primates infected with Ebola virus or Marburg virus. *Antiviral Res.* 2018;151:97-104. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Oestereich L, Lüdtkke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res.* 2014;105:17-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, et al; JIKI Study Group. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001967. Erratum in: *PLoS Med.* 2016;13(4):e1002009. Erratum in: *PLoS Med.* 2016;13(6):e1002066. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. 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(3):269-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. 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;6(10):1192-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. 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.* 2020. [[Crossref](#)]
45. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol.* 2020;31(7):961-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv.* 2020;4(7):1307-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. 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;92(7):814-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S21-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]