

COVID-19: Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Toksisitelerinin Değerlendirilmesi

COVID 19: Current Treatment Approaches and Evaluation of Their Toxicities

Ünzile SUR^a, Belma KOÇER GÜMÜŞEL^b

^aHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

^bLokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edilmesini takiben yapılan araştırmalara karşın hâlen onaylanmış bir tedavisi bulunamamış olan koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)], dünya çapında yayılmaya ve hastalığa bağlı ölüm vakaları artmaya devam etmektedir. Bu derleme çalışmasının yazıldığı tarih olan 26 Ağustos 2020 itibarıyla dünya çapında toplam 23.918.447 kişinin COVID-19 pozitif olduğu ve 819.945 kişinin öldüğü belirlenmiştir. Henüz hastalık etkeni şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2'ye karşı tedavide kullanılabilecek bilinen bir molekül bulunmadığından, başka viral hastalıkların tedavisinde kullanılan, etkinliği ve güvenliliği onaylanmış yöntemler ile ilgili birçok klinik araştırma devam etmektedir. Ayrıca birçok ülke eş zamanlı olarak olası aşı seçenekleri ile ilgili prelinik ve klinik araştırmaları sürdürmektedir. Ancak hastalığın yayılma hızı ve enfekte olduktan sonra özellikle riskli gruplarda çok kısa sürede morbiditenin gerçekleşmesi, yüksek dozlarda veya kombinasyonlar şeklinde tedavi uygulanmasını gerektirmekte, bu da advers etki görülme riskini artırmaktadır. Hastalığın keşfinden günümüze kadar gelen birçok tedavi seçeneği, hastalarda meydana gelen ciddi toksisite sebebiyle tedavi protokollerinden kaldırılmıştır. Bu derleme çalışmasının amacı, DSÖ'nün önerdiği ve sahada sıklıkla tercih edilen tedavi yöntemlerinin kullanım şekilleri ve olası toksisiteleri ile ilgili bir literatür özeti yapmaktır. Çalışmaya dâhil edilen etken madde ve diğer muhtemel tedavi yöntemleri, DSÖ'nün yürüttüğü "Solidarity Trial" isimli kapsamlı ve uluslararası klinik araştırmaya dâhil edilen ayrıca doktorlar, eczacılar ve bilim insanları tarafından en çok tartışılanlar arasından seçilmiştir.

ABSTRACT Despite the research conducted by the World Health Organization (WHO) following the pandemic declaration on March 11, 2020, coronavirus disease-2019 (COVID-19), which has not yet found an approved treatment, continues to spread worldwide and increases the number of deaths due to the disease. As of August 26, 2020, a total of 23,918,447 people were COVID-19 positive and there were 819,945 deaths globally. Since there is no treatment of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2, many clinical studies are going on with previous methods which have approved efficacy and safety and used in the treatment of other viral diseases. In addition, many countries simultaneously conduct preclinical and clinical studies on possible vaccine options. However, the rate of spread of the disease and the occurrence of morbidity in a very short time after infection, especially in high risk groups, require high doses or combinations of treatment which increases the risk of adverse effects. Since the discovery of the disease, many treatment options have been removed from treatment protocols due to severe toxicity in patients. The purpose of this review is to make a literature summary on commonly used and recommended treatment options by WHO and their possible toxicities. The medicine options and other possible treatment methods included in the study were selected among the ones that were included in the comprehensive and international clinical study called "Solidarity Trial" conducted by WHO, and also among the most discussed by doctors, pharmacists and scientists.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; koronavirüs; SARS-COV-2; toksisite

Keywords: COVID-19; coronavirus; SARS-COV-2; toxicity

Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)], Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde, 2019 yılının Aralık ayında zatürre ve ölüme sebep olan vakaların bildirilmesi ile ilk kez gözlenmiş, ardından Çin'in diğer bölgelerinde ve farklı ülkelerde hızla yayılmaya başlamıştır. 11

Mart 2020 tarihinde ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.¹ Bu derleme çalışmasının yazıldığı tarih olan 21 Kasım 2020 itibarıyla, dünya çapında toplam 57.365.049 kişinin COVID-19 pozitif olduğu ve 1.368.746 kişinin öldüğü belirlenmiştir.² Ayrıca

Correspondence: Belma KOÇER GÜMÜŞEL

Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: belmagumusel@lokmanhekim.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 27Aug 2020

Received in revised form: 05 Dec 2020

Accepted: 18 Jan 2021

Available online: 18 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/>).

Türkiye'deki pozitif vaka sayısı 435.273 ve ölen vaka sayısı 12.084'tür.³

Hastalık etkeni ilk olarak 2019-nCOV veya Wuhan Virüsü olarak bilinse de DSÖ tarafından COVID-19 olarak isimlendirilmiştir.¹ Viral genomun keşfedilmesi ile COVID-19'un filogenetik olarak 2002 yılında bir salgına neden olan Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Koronavirüsü'ne (SARS-CoV) yakın bir yapıda olduğu belirlenmiştir.⁴ Bu bilgiye dayanarak, Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi ve diğer virologlar tarafından hastalık etkeni virüs şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] olarak isimlendirilmiştir.⁵

Koronavirüsler, Coronaviridae familyasında bulunan zarflı ve tek iplikçikli RNA'ya sahip virüslerdir; insanları ve bazı hayvanları enfekte edebildiği bilinmektedir. Genel soğuk algınlığı vakalarının %15-30'u, insan koronavirüsleri (HCoV) olan HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 gibi etkenler sebebiyle meydana gelmektedir.⁶ Ancak bazı koronavirüsler hayvanlardan insanlara bulaşabilmektedir. 2002'de meydana gelen SARS-COV salgınının Çin'deki yarasalardan insanlara bulaştığı, 2012'deki orta doğu solunum sendromu-koronavirüsü'nün [middle east respiratory syndrome-coronavirus (MERS-CoV)] ise yarasalardan develere ve develerden insanlara bulaştığı belirlenmiştir.^{7,8} COVID-19 etkeninin kaynağı henüz belirlenememiş olsa da yarasalardan, yılanlardan veya karıncayiyenlerden insanlara bulaşmış olabileceği bildirilmiştir.⁹⁻¹¹

SARS-CoV-2'nin solunum damlacıkları yoluyla bulaştığı bilinmektedir. Virüs vücuda girdikten sonra viral kapsid üzerindeki spike proteini, Tip 2 alveol hücrelerinin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanarak viral ve konak hücre membranlarının birleşmesini sağlar. Böylelikle viral RNA konak hücre sitoplazmasına giriş yapar ve kendi genetik materyalini hücre içerisinde sentezleyerek, yeni virüs partiküllerinin (virion) hücreden salınmasını sağlar.⁹

HCoV türlerinin sebep olduğu akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve zatürre gibi belirtiler COVID-19'da da görülmekle birlikte, belirtiler daha ağır ve ölüme yol açabilecek kadar ciddi ilerlemek-

tedir. Ayrıca yaş, alerji, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi etkenler risk faktörü olarak bilinmektedir.¹²

COVID-19 salgını başladığı andan itibaren birçok bilim insanı tedavi ve aşı seçenekleri için çalışmalara başlasa da henüz kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavide kullanılabilmesi için birçok moleküle DSÖ ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından acil durum kullanım onayı verilmiş olmakla birlikte, bu molekülleri bir tedavi seçeneği olarak görmek için henüz çok erken olduğu bilinmektedir. Bilim insanları ve ilaç endüstrisinin, hastalığa tedavi ve aşı bulunması konusundaki yarışı, tedavi etkinliği olmayan ya da henüz kanıtlanmamış moleküllerin de bir tedavi seçeneği gibi algılanmasına ve bu konuda bir bilgi kirliliği oluşmasına neden olmaktadır. Bu sebeple, hidrosiklorokin ve azitromisin gibi ilaçların COVID-19'u kesin olarak tedavi ettiğine dair haberlerin sıklıkla yayınlanması, insanların bu ilaçları korunma amacıyla kullanmalarına sebep olmaktadır. Bunun sonucu olarak, hem ilaca acil ulaşması gereken sağlık personeli ilaç yetersizliği sebebiyle hastaların tedavisini gerçekleştirememekte, hem de ilaçların doktor kontrolü olmaksızın yanlış ve/veya yüksek doz kullanımına bağlı toksik etkiler ortaya çıkmaktadır. DSÖ ve ortakları tarafından başlatılan "Solidarity Trial" isimli kapsamlı klinik çalışmada, 12.000 hasta, 500 hastane ve 30'dan fazla ülkenin katılımı ile COVID-19 için etkili bir tedavi bulmak amacıyla remdesivir, hidrosiklorokin, lopinavir/ritonavir ve interferon tedavisi değerlendirilmiştir. Çalışmada uygulanan tedaviler, 3 önemli kriter açısından değerlendirilmiştir: 1. mortaliteyi azaltma, 2. mekanik ventilasyona başlamayı geciktirme 3. hastanede kalış süresini kısaltma. 15 Kasım 2020'de bu tedavi yöntemlerinin ilgili kriterler açısından ya çok az etkili ya da etkisiz olduğu belirlenmiş ve sonuçlar ön rapor olarak yayınlanmıştır.¹³ "Solidarity Trial", şimdiye kadar yapılan en kapsamlı klinik araştırmalardan biridir ve pandemi koşullarında dahi çok uluslu ve çok merkezli çalışmaların yapılabileceğini, 6 ay gibi kısa bir sürede çok önemli verilerin ve istatistiksel sonuçların elde edilebileceğini göstermesi açısından oldukça değerli bir klinik araştırmadır.

Bu derleme çalışması, COVID-19 için kullanılan potansiyel tedavi yöntemlerinin ve bu yöntemlerin sebep olduğu toksisitenin sunulması amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmaya dâhil edilen etken madde ve diğer muhtemel tedavi yöntemleri, COVID-19 salgınının başından bu yana Türkiye’de ve diğer ülkelerde tedavide sıklıkla tercih edilmiş/edilen, “Solidarity Trial” ile de incelenen, ayrıca doktorlar, eczacılar ve bilim insanları tarafından en çok tartışılanlar arasından seçilmiştir.

KLOROKİN VE HİDROKSİKLOKOKİN

Klorokin 4-aminokinolon yapısında, sivrisinekler tarafından yayılan **plazmodyum** türleri sebebiyle oluşan sıtmanın tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Klorokin, ACE2’nin glikolizasyonunu değiştirerek ve koronavirüs spike proteininin ACE2 afinitesini azaltarak, SARS-CoV-1’in hücre içine girişini engellediği bilinmektedir.¹⁴ SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2’nin sekans homolojileri göz önüne alındığında, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu da engelleyebileceği düşünülerek yapılan bir *in vitro* çalışmada klorokin SARS-CoV-2’nin de hücre içine girişini engellediği belirlenmiştir.¹⁵ T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 9 Ekim 2020’de yayınlanan rehberde klorokin COVID-19’un ayaktan tedavisinde 5 gün boyunca günde 2 kere 200 mg olarak kullanılmalıdır.¹⁶ Ayrıca rehberde hastaneye yatışı gereken hastaların klorokine ek olarak almaları gereken tedaviler ve dozaj şekilleri Tablo 1’de gösterilmiştir. 14 Nisan 2020 tarihinde yayınlanan tedavi şemalarında, yatan hastalarda pnömoni görülmesi durumunda, hekim onayı ile kullanılan azitromisin ile gebelerde önerilen lopinavir/ritonavir kombinasyonu bulunmaktaydı.¹⁷ Azitromisinin tıpkı klorokin gibi QT uzamasına sebep olması nedeniyle ilaca bağımlı kardiyak ölümlere yol açabildiği, hem ülkemizden hem de diğer ülkelerden yapılan bildirimler ile anlaşılması ve tedavi şemasından kaldırılmıştır.¹⁶

Hidroksiklorokin kaynaklı QT uzaması için risk faktörleri, 65 ve üzeri yaş, kalp hastalığı öyküsü, hipokalemi, elektrolit dengesizliği, diüretik (furozemid, tiazid) kullanımı, böbrek ve karaciğer yetmezliği, QT aralığını uzatan başka ilaç kullanımı ve sepsis varlığıdır. Riski olan hastalarda ilaca başlamadan önce Elektrokardiyografi (EKG) çekilmeli eğer QT değerleri 500 msn’nin üzerinde ise hidroksiklorokin teda-

TABLO 1: Hastaneye yatışı gereken COVID-19 hastalarına uygulanacak tedavi şeması.

İlaç	Doz, Uygulama Şekli ve Süresi
Komplike Olmayan* COVID-19 Tedavisi	
Hidroksiklorokin ¹	2x200 mg, oral, 5 gün
Favipiravir ²	2x1.600 mg yükleme dozu, oral Takip eden 4 gün boyunca 2x600 mg, oral
Ağır Olmayan Pnömoni ** COVID-19 Tedavisi	
Hidroksiklorokin ¹	2x200 mg, oral, 5-10 gün
Favipiravir ²	2x1.600 mg yükleme dozu, oral Takip eden 4-10 gün boyunca 2x600 mg, oral
Ağır Pnömonili*** COVID-19 Tedavisi	
Hidroksiklorokin ¹	2x200 mg, oral, 5-10 gün
Favipiravir ²	2x1600 mg yükleme dozu, oral Takip eden 4-10 gün boyunca 2x600 mg, oral
Hidroksiklorokin Kullanırken Ağırlaşan Vakalarda	
Favipiravir ²	2x1.600 mg yükleme dozu, oral Takip eden 4-10 gün boyunca 2x600 mg, oral
Gebelerde COVID-19 Tedavisi****	
Hidroksiklorokin ¹	2x200 mg, oral, 5 gün
veya	
Lopinavir 200 mg/Ritonavir 50 mg	2x2 tablet, oral, 10-14 gün

* Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan, akciğer görüntülemesi normal olan hastalar.

** Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dk olan, oda havasında SpO2 düzeyi % 90 üzerinde olan, akciğer görüntüsünde hafif pnömoni bulgusu olan hastalar. Hastanede yatırılarak izlenmesi gereken pnömonili hastalarda hidroksiklorokin ve/veya favipiravir tedavisi 10 güne uzatılabilir.

*** Takipnesi olup (≥30/dk), oda havasında SpO2 düzeyi ≤% 90 olan, akciğer görüntüsünde yaygın pnömoni bulgusu olan hastalar. Hastanede yatırılarak izlenmesi gereken pnömonili hastalarda hidroksiklorokin ve/veya favipiravir tedavisi 10 güne uzatılabilir. Oksijen ihtiyacı olanlarda 6mg/gün deksametazon (veya eş değeri glukokortikoidler örneğin 40 mg/gün prednisolon veya 32 mg/gün metilprednisolon) 10 gün kadar kullanılabilir.

**** Gebelerde komplike olmayan COVID-19 enfeksiyonu için tedaviziz izlem, risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi verilmesi düşünülmelidir.

¹Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardi eğilimini artırabilir.

²Gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

visinden kaçınılmalıdır. Ayrıca tedavi başladıktan sonra, düzenli EKG kontrolü sağlanmalı, QT değeri artarsa tedavi kesilmelidir.¹⁶ 5 g üzerindeki klorokin maruziyetinin ventriküler disritmi ve hipokalemiye neden olduğu, yüksek dozlarda maruziyeti takip eden 1-3 saat içerisinde kardiyovasküler kollaps, hipotansiyon ve sodyum kanallarının bloke olması sebebiyle EKG’de QRS genişlemesi görülebileceği de bilinmektedir.¹⁸ Buna ek olarak, nöbet ve santral sinir sistemi depresyonu gözlenebileceği de bildirilmiştir.¹⁹ Terapötik indeksi dar olan klorokin ve hidroksiklorokin, 10 mg/kg gibi 1-2 tablet ile alınabilecek küçük bir doz ile çocuklarda hastaneye yatışı gerektirecek toksisiteye sebep olabilecekken, 27 mg/kg çocuklar için ölümcül doz olarak belirlenmiştir.²⁰

Klorokinin COVID-19 tedavisinde kullanımı sırasında oluşabilecek toksisitesini belirlemek amacıyla 42 hasta ile yapılan bir çalışmada, 10 gün boyunca 600 mg hidroklorokin ve azitromisin kullanan hastalarda viral yükün azaldığı gözlenmiştir.²¹ COVID-19 kaynaklı zatürresi olan ve hastaneye yattıktan 48 saat sonra hidroklorokin kullanan 84 hasta ile ilaç verilmeyen, 97 hastanın 7 gün boyunca takip edilerek karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise yoğun bakıma kaldırılma ve ölüm oranlarında istatistiksel bir farklılık görülmemiştir.²² Yapılan büyük ölçekli kontrollü ve randomize klinik çalışmalar sonucunda, klorokinin hastanedeki COVID-19 hastalarında mortalite oranlarını düşürmediği tespit edilmiştir.²³⁻²⁵ Bu sebeple DSÖ 17 Haziran 2020’de, bu molekül için vermiş olduğu onayı geri çekmiştir.²⁶ Alternatif olarak ise remdesivir, lopinavir/ritonavir ve lopinavir/ritonavir/interferon beta-1a gösterilmiştir. Ancak bu karar sadece “Solidarity Trial” isimli klinik araştırmaya katılmış olan ve hastanede yatan hastaları kapsamakla birlikte, koruyucu olarak veya hastaneye yatmayan ancak COVID-19 pozitif olan hastalarda kullanımı konusunda karar hekimlere ve bu ilaçlar ile ilgili klinik araştırma yürüten araştırmacılara bırakılmıştır.

REMDESİVİR

Nükleotid analogları, viral RNA’nın başlangıç kodonuna yapışarak yeni viral RNA üretimini ve böylelikle konak hücrede yeni virion üretiminin gerçekleşmesini engelleyen moleküllerdir. Remdesivir, EBOLA tedavisinde kullanılan, yapılan hayvan deneylerinde etkenleri koronavirüs olan MERS ve SARS tedavisiyle ilgili oldukça olumlu sonuçların alındığı önemli bir nükleotid analogudur. Ayrıca SARS-CoV-2’ye karşı *in vitro* etkinliği de kanıtlanmıştır.¹⁵ Bu olumlu sonuçlar sebebiyle Remdesivir, DSÖ tarafından, COVID-19 için tedavi seçeneği olabileceği gerekçesi ile “Solidarity Trial” çalışmasına dâhil edilmiştir.²⁶

Türkiye’deki tedavi rehberlerinde yer almayan remdesivir tedavisi, 1. gün 30-120 dk boyunca infüzyon şeklinde 200 mg yükleme dozu, takip eden 5 gün boyunca günde bir kere 100 mg olarak önerilmiştir.²⁷ Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü [National Institutes of Health (NIH)] tarafından açıklanan ancak

henüz yayınlanmamış bir çalışmanın sonucuna göre remdesivir’in mekanik ventilasyon gereken hastalarda 5 günden sonra mortalite oranlarını düşürmediği, ancak oksijen maskesi ile ya da solunum desteksiz olarak devam edebilen hastalarda klinik iyileşmeyi sağladığı tespit edilmiştir.²⁸

COVID-19 tedavisi amacıyla remdesivir ile yapılan 4 adet Faz-1 çalışmasında (GS-US-399-1812, 1954, 4231, 5505), sağlıklı gönüllülerde (n=138) gözlenen advers etkiler ($\leq 5\%$), kabızlık, baş ağrısı, ekimoz, mide bulantısı ve ekstremitelerde ağrıları olmuştur. Ayrıca laboratuvar bulgularında transaminaz seviyelerinde, protrombin zamanlarında ve kan şekerinde artışlar gözlenmiştir.²⁹ Başka bir çalışmada (n=53), kaşıntı, kızarıklık, diyare, hipotansiyon, anormal karaciğer ve böbrek fonksiyonu gibi sık görülen advers etkiler gözlemlenmekle birlikte, hastaların %23’ünde akut böbrek hasarı, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi ciddi advers etkiler de gözlenmiştir. Ayrıca hastaların %8’inde ilaç kaynaklı çok ciddi advers etkiler sebebiyle remdesivir tedavisi sona erdirilmiştir.³⁰ SIMPLE isimli klinik araştırmada ise en sık karşılaşılan advers etkinin mide bulantısı (%10) ve ARDS (%6) olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte hastaların %7,3’ünde grade 3 ve üstü karaciğer enzim yükselmesi sebebiyle remdesivir tedavisi durdurulmuştur.³¹

Klinik olmayan üreme sistemi toksisitesi çalışmalarında remdesivirin, embriyo ve fetal gelişim ya da erkek infertilitesi üzerinde herhangi bir toksisite göstermediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, remdesivir ile ilgili gebelik, emzirme dönemi gibi özel periyotlarda ve pediatrik popülasyonda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.³¹

FAVİPİRAVİR

Favipiravir, remdesivir gibi bir nükleotid analogu olmakla birlikte, adenozin ve guanini taklit ederek RNA bağımlı RNA polimerazların fonksiyonel olmayan viral genom üretmesine neden olur.³² Her ne kadar COVID-19 tedavisi için aday gösterilse de tedavi edici etkinliğini kanıtlayabilecek yeterli *in vitro* ve prelinik çalışma bulunmamaktadır. Vero E6 hücreleri ile yapılan bir çalışmada, EC₅₀=61,88 µMol olarak belirlenmiş ve *in vitro* olarak SARS-COV-2’yi

inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁵ Ancak başka bir çalışmada 100 µM altındaki dozlarda istatistiksel olarak anlamlı bir antiviral aktivite göstermediği belirtilmiştir.³³ Seksen adet COVID-19 hastası ile yapılan bir çalışmada, inhalasyon yoluyla favipiravir ve interferon-α kullanımının viral klerensi kontrol grubuna göre azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca akciğer görüntüsünde belirlenen iyileşme de favipiraviri bir tedavi alternatifini düşündürmüştür.³⁴ Tablo 1’de de gösterildiği gibi favipiravir, klorokin kullanımına rağmen kötüleşen hastalarda veya ağır pnömoni durumlarında tercih edilmektedir.¹⁷

Yapılan klinik çalışmalarda en sık rastlanan advers etkiler, anormal karaciğer fonksiyonları, psikiyatrik reaksiyonlar, sindirim sistemi bozuklukları ve serum ürik asit seviyelerinde yükselme olmuştur.^{21,34} Bununla birlikte, klinik kullanımda en sık gözlenen yan etkiler diyare, serum ürik asit düzeyinde artış, serum transaminaz (ALT, AST, ALP) ve total bilirubin düzeylerinde artış ve nötrofil düzeyinde azalmadır. Favipiravir teratojeniktir ve süte geçer. Dolayısıyla gebelikte ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır.³⁵

10 Nisan 2020 tarihinde DSÖ tarafından yapılan bir toplantıda, favipiravirin “Solidarity Trial” eklenmesi amacıyla birçok klinik çalışma (ChiCTR2000029548, ChiCTR2000029600, ChiCTR2000030254, ChiCTR2000030113, ChiCTR2000020894, ChiCTR2000030987, JPRNjRCT s031190226, JPRNjRCTs041190120, NCT04273763, NCT04310228) ve sonuçları değerlendirilmiştir.³⁶ Toplantı sonucunda, elde edilen verilerin henüz klinik çalışma aşamasına geçilmesi için yeterli olmadığına, özellikle HAE hücre hatlarında yapılacak olan *in vitro* çalışmalara ve daha çok prelinik veriye ihtiyaç olduğuna, başka antiviraller ile kombine edilerek uygulandığında gözlenecek olası sonuçlara ait yeterli veri olmadığına, özellikle hamster modelleri başta olmak üzere, yeni hayvan modellerinin oluşturulması gerektiğine, ayrıca COVID-19 tedavisine için kullanılması gereken dozun günde 12 tablet olması gerektiği göz önüne alındığında bunun hem hastaların refahı, hem de kaynakların verimli kullanılması açısından problem oluşturacağına karar verilmiştir. Dolayısıyla DSÖ, favipiravirin klinik çalışmalarda Faz 2b/Faz3 aşamalarına gelmeden veya “Solidarity Trial” içeri-

sine eklenmeden önce tedavi alternatifini olabileceğine dair daha fazla *in vitro* ve prelinik verinin oluşturulması ve ilacın farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi için konuyu daha sonra tekrar tartışmak üzere ertelemiştir.

LOPINAVİR VE RİTONAVİR

Üretilmiş olan viral RNA’nın translasyon sonrası belli bölgelerinin kesilerek son hâline getirilme işlemi proteazlar yapmaktadır. Proteaz inhibitörleri üretilmiş olan bu ham RNA’nın işlenmesini engelleyerek, RNA’nın işlevselleşmesini ve yeni kopyalarının üretilmesini engellemektedir. SARS-COV-1’in replikasyonu, poliproteinlerin RNA bağımlı bir RNA polimeraz ve bir helikaza bölünmesine bağlıdır. Bu bölünme işleminden sorumlu enzimler 3CLpro ve PLpro isimli 2 proteazdır.³⁷ HIV tedavisinde kullanılan lopinavir/ritonavir kombinasyonunun SARS-COV-1’e ait 3CLpro enzimini *in vitro* olarak inhibe ettiği bilinmekle birlikte, bu enzim SARS-COV-2 içerisinde çok iyi şekilde korunduğu anlaşılmıştır.^{38,39} *In vitro* olarak alınan olumlu sonuçlara rağmen lopinavir-ritonavirin SARS-COV ailesindeki virüslere karşı seçicilik indeksinin düşük olduğu ve buna bağlı olarak *in vivo* anlamlı bir inhibisyon seviyesine ulaşabilmesi için tolere edilebilen düzeylerin üstünde dozlar kullanılması gerektiği bilinmektedir.⁴⁰

Yapılan bir çalışmada, ritonavirin tek başına kullanımını yerine, lopinavir ve ritonavirin birlikte kullanılmasının, SARS-CoV-1’e bağlı ARDS ve mortalite oranlarını düşürdüğü gözlenmiştir.⁴¹ Ritonavir, lopinaviri inaktif hâle getiren CYP3A4 enzimini inhibe ettiği için farmakokinetik etkinliği artırmak amacıyla kombinasyon tedavisine eklenmektedir.⁴² Aynı şekilde lopinavir-ritonavir-ribavirin kombinasyonu, MERS-CoV ile enfekte hastalara temas eden sağlık çalışanlarında profilaktik olarak kullanılmış, enfeksiyon riskini %40 oranında azalttığı ve herhangi bir toksisiteye sebep olmadığı gözlenmiştir.⁴³

COVID-19 tedavisinde, 14 gün boyunca oral olarak lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg günde 2 kere olacak şekilde önerilmiştir.⁴⁴ T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından, sadece yüksek riskli gebelerde ve mecbur kalınması durumunda doktor onayı ile olacak şekilde, aynı doz rejimi önerilmektedir.¹⁷ Pande-

minin ilk dönemlerinde, lopinavir-ritonavir kullanan hastalarda sıklıkla mide bulantısı ve kusma ile birlikte transaminaz düzeylerinde yükselme gözlemlenmiştir.⁴⁵ COVID-19 teşhisi ile hastanede yatan 10 kişiye lopinavir-ritonavir tedavisi uygulandığında klinik iyileşmeyi hızlandırdığı gözlemlenmekle birlikte, 99 hasta ve 100 kontrol ile yapılan daha büyük randomize bir çalışmada klinik iyileşme gözlemlenmemiştir.^{44,46} Bu 3 çalışmada da birçok hasta bulantı, kusma ve diyare şikâyetleri ile çalışmadan ayrılmıştır. Proteaz inhibitörleri ile akut yüksek doz maruziyet sık karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte, lopinavir-ritonavir kombinasyonuna 50 g gibi büyük bir dozda maruziyetin bile, vücut tarafından iyi tolere edildiği ve tedavinin sağlanabildiği bildirilmiştir.⁴⁷

İlacın tedavi edici etkinliğinin görülmesi için bazen 1 ay veya daha fazla zaman gerekmekte, bu da SARS-CoV-2 tedavisinde bu kombinasyonu daha az tercih edilir hâle getirmektedir. Ayrıca hastalar arasında genetik polimorfizmden kaynaklı ciddi farklılıklar görülebilmektedir. Örneğin CYP3A4 enzim fonksiyonları polimorfizm sebebiyle azalmış olan hastalarda metabolik toksisite görülme riski diğerlerinden daha yüksektir.^{48,49} Her ne kadar hastalarda bu polimorfizmleri saptamak mümkün olsa da COVID-19 tedavisi sırasında, kısa sürede hızla tedaviye başlanması gerektiği için klinik olarak pratik değildir. Tedavi edilen hastaların %35’inde artralji gözlemlenmektedir.⁵⁰ Hastalık etkenine maruziyetten sonra profilaksi amaçlı ve kısa süreli lopinavir-ritonavir kullanımının ardından tendinopati görülen vaka da bildirilmiştir.⁵¹

Lopinavir/ritonavir, HIV tedavisinde gebelerde güvenli kabul edilmekte, teratojenite yaptığına dair bir veri bulunmamakta ve plasenta yoluyla fetüse geçişinin çok düşük olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, HIV olan çocuklarda kullanımı onaylanmıştır ancak COVID-19 pozitif olan çocuklarda kullanımı ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.⁵²

Tüm bu bilgiler ışığında DSÖ 6 Temmuz 2020’de, COVID-19 hastalarının mortalite oranlarında herhangi bir iyileşmeye neden olmadığı gerekçesiyle “Solidarity Trial” içerisindeki lopinavir/ritonavir ayağını sonlandırma kararı almıştır.²⁶ Takiben NIH, 17 Temmuz 2020’de bu kombinasyonun

klinik araştırmalar dışında COVID-19 tedavisi için kullanımını tedavi protokollerinden kaldırmıştır.⁵² Türkiye’de ise bu kombinasyon, tedavi etkinliği kanıtlanmış olmasa dahi, gebe ve ağır COVID-19 vakalarında semptomatik tedavinin işe yaramadığı durumlarda, gebelerde güvenli kabul edildiği gerekçesi ile önerilmektedir.¹⁶

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, otoimmün hastalıklar başta olmak üzere, romatoid artrit, astım, alerji gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ve vücuttaki inflamasyonu baskılayan sentetik steroid hormonlarıdır. COVID-19 kaynaklı çoklu organ yetersizliği ve ölüm vakalarının ana sebebinin virüsün immün sistemi aşırı aktive etmesi sonucu oluşan sitokin fırtınası olduğu düşünülmektedir.⁵³ SARS-COV-2’nin, akciğer, kardiyovasküler sistem, böbrekler ve diğer önemli organların görevlerini yerine getirmeleri için hayati role sahip olan ACE2 reseptörlerini kullanması sonucu, akciğerler başta olmak üzere tüm organlarda ciddi hasarlara sebep olduğu bilinmektedir. Xiang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kortikosteroidler aracılığı ile ACE2 reseptörlerinin up-regülasyonu sağlanarak özellikle kritik ve ciddi durumdaki hastalarda hayat kurtarıcı olabileceğine dair önemli veriler elde edilmiştir.⁵⁴ Özellikle deksametazon, hem kolay bulunabilmesi hem de maliyetinin düşük olması sebebiyle bu amaçla kullanılabilir kortikosteroidlerin başında gelmektedir. İngiltere’de yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, 4.300 hastaya standart COVID-19 tedavisi, 2.100 hastaya ise bunun yanında 10 gün boyunca düşük doz (6 mg) deksametazon verilmiştir. Çalışma sonunda, deksametazon alan ve entübe edilen hastalarda ölüm oranlarının 1/3 oranında düştüğü saptanmıştır.⁵⁵ Bu çalışmadan elde edilen veriler sonucunda DSÖ, 16 Haziran 2020 tarihinde deksametazonun özellikle ağır ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda kullanımını önermiştir.¹ 15 Kasım 2020’de yapılan son güncelleme ile şimdiye kadar yalnızca kortikosteroidlerin özellikle ciddi ve kritik COVID-19 vakalarında klinik iyileşmeyi sağladığına dair kanıtlanmış etkisi olduğu duyurulmuştur.²⁶

Kortikosteroidlerin COVID-19 tedavisinde kullanımını sırasında, hiperglisemi, ikincil enfeksiyon, psikiyatrik etkiler, avasküler nekroz gibi önemli advers

etkiler konusunda dikkatli olmak gerekmektedir. Kortikosteroidlerin uzun süre sistemik kullanımı, hepatit B, herpes ve tüberküloz gibi latent enfeksiyonların aktive olmasına neden olabilmektedir. Ayrıca orta düzeyde sitokrom P450 3A4 indükdiyonu yaptığı bilinen deksametazon, COVID-19 tedavisi için kullanılan lopinavir gibi bazı antivirallerin etkinliğini değiştirebilir. Remdesivir ile birlikte kullanımının ilaç-ilaç etkileşimi ile sonuçlanacağına dair herhangi bir çalışma olmamakla birlikte, hastaların yakından takibi önerilmektedir. Betametazon ve deksametazonun plasentayı geçtiği bilinmekte, ancak özellikle erken doğumu engellemek ve fetüsü prematüre doğumdan dolayı oluşabilecek komplikasyonlardan korumak amacıyla gebelerde kullanılmaktadır. Bu sebeple, COVID-19 kaynaklı anne/bebek ölümlerini engellemek amacıyla mekanik ventilasyon veya oksijen desteği gereksinimi olan annelerde bu kortikosteroidlerin kullanımı önerilmektedir. COVID-19 hastası olan çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmadığı ve çocuklarda ölüm oranlarının, yetişkinlerden daha düşük olduğu göz önüne alındığında, her vakanın ayrı değerlendirilmesi gerektiği ve mekanik solunuma ihtiyaç duymadıkları sürece 18 yaş altındaki bireylerde kortikosteroid kullanımından kaçınılması gerektiği önerilmiştir.⁵⁶

KONVALESAN PLAZMA

COVID-19 ve daha önceki viral salgınlardan bilindiği üzere, aşı geliştirme ve kullanımı için çok uzun süreler gerekmektedir. Tedavide kullanılan antivirallerin, genellikle pahalı ve yüksek miktarda üretiminin zor olması, veriler elde edildikçe tedavi alternatiflerinin elenmesi sebebiyle, 1900'lü yıllardan bu yana birçok hastalık için kullanılan ve güvenli kabul edilen konvalesan plazma yöntemi COVID-19 tedavisi için de denenmeye başlanmıştır. Konvalesan plazma transferi, kanda bulunan yabancı bir etkeni nötralize etmekle görevli ve o etkene maruz kaldığı için aktifleşmiş olan immün sistem hücrelerinin, aynı etkene maruz kalmış ancak yeterli yanıt oluşturamamış hastalara transferi esasına göre çalışmaktadır.⁵⁷

Pandeminin erken dönemlerinde yapılan klinik çalışmalarda, plazma tedavisinin ARDS semptomlarını iyileştirerek mekanik ventilasyon oranlarını dü-

şürdüğü ve viral yükü azalttığı belirtilmekle birlikte, mortalite oranlarını değiştirmediğine dair de veri bulunmaktadır.⁵⁸⁻⁶⁰ COVID-19 pandemisinin, aciliyeti ve devam eden çok sayıda çalışma göz önüne alındığında DSÖ, 20 Mart 2020 tarihinden itibaren özellikle hastalığı atlatabilmiş bireylerin enfeksiyonu takiben 14 gün içerisinde kan bağıışı yapmasının önemini vurgulamış ve uygun plazma toplama yöntemleri, hastaya uygulanması ile ilgili ilkeler gibi bu destek tedavisinin kullanımı ile ilgili sahada çalışan sağlık personeline yönelik kılavuzlar yayınlamıştır.^{61,62} Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi'nde tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi sitokin fırtınası bulguları ortaya çıktığında, hastalara konvalesan plazma uygulanmasının uygun olmayacağı belirtilmiştir.⁶³ Bu rehberde göre yalnızca;

- Hastanın semptomlarının başlamasından sonra geçen süre 7 günü aşmamışsa,
- Hasta 60 yaş üzeri veya
- 18-60 yaş arasında olup kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon, diyabet gibi ciddi hastalıkları varsa,
- 18-60 yaş arasında olup bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanıyor veya bağışıklık sistemini baskılayan bir hastalığı varsa,
- Pnömoni bulguları yoksa,
- Yoğun bakım ihtiyacı oluşmamışsa konvalesan plazma tedavisi uygulanabilir.

Konvalesan plazma tedavisinde en sık karşılaşılan advers etki, transfer edilen plazma içerisinde bulunan plazma proteinleri ve immünglobulinlere karşı alerjik reaksiyon oluşması, serum hastalığı, transfüzyona bağlı volüm fazlalığı ve transfüzyona bağlı akut akciğer hasarıdır. Ayrıca ikincil viral ve/veya bakteriyel enfeksiyonlar, tromboz, çoklu organ yetersizliği gibi ciddi advers etkiler de bildirilmekte ve plazma transferi gebelik ve emzirme döneminde gü-

venli kabul edilmemektedir. Nadiren transfer sırasında bir patojenin de transfüzyonu ve transfer edilen hücrelerin parçalanması ile sonuçlanan alloimmünizasyon reaksiyonları da gözlenebilir.⁶⁴

AŞILAR

Aşıların amacı, hastalık etkenine maruz kalmadan uzun süren bir bağışıklık kazandırmaktır. Ancak aşı geliştirme çalışmalarının tamamlanabilmesi çok uzun sürmekte, bu da COVID-19 gibi hızlı yayılan ve mortalite oranı yüksek olan hastalıkları önlemede büyük ölçüde engel teşkil etmektedir. Virüs genomunun tanımlanmasını takiben öncelikli olarak Çin ve takiben tüm dünyada hızla aşı çalışmaları başlamıştır. DSÖ, yapılan aşı çalışmalarını yakından takip etmekte ve bu konuda çalışan araştırmacılara destek olmaktadır. COVID-19 pandemisinin başlangıcından bu derleme çalışmasının yazıldığı 21 Kasım 2020 tarihine kadar, klinik araştırma fazına geçmiş toplam 48 tane aday aşı (19 tane Faz 1, 13 tane Faz1/2, 3 tane Faz2 ve 11 tane Faz 3) bulunmaktadır. Ayrıca 164 adet aşı adayı ile ilgili de prelinik deneyler sürdürülmektedir.⁶⁵ Şu an klinik araştırma aşamasında olan aşıların, büyük bir kısmı nükleik asit aşılarından oluşmakla birlikte, aralarında viral vektör aşıları ve inaktif aşılar da bulunmaktadır.⁶⁵ Şimdiye kadar DNA aşısı uygulanan sağlıklı gönüllülerin büyük bir kısmında enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, baş ağrısı, kırgınlık ve kas ağrıları gibi semptomlar görülmüştür. Bazı hastalarda, kreatin kinazlarda hafif yükselme gözlenmekle birlikte, eşlik eden miyopati veya böbrek fonksiyon bozukluğu gibi etkiler görülmemiştir. DNA aşılarında en büyük problem, konak hücre DNA'sına bir ekleme yapılıyor olması sebebiyle normal transkripsiyonun bozulması ve mutasyonlara sebep olabilme ihtimalidir. Yine de genel olarak DNA aşıları, hedeflenmiş etkilerin görülmemesi ve idiyosenkratik toksisite gözlenmemesi sebebiyle güvenli kabul edilmektedir.⁶⁶ RNA aşıları ise DNA aşılarındaki gibi konak hücre genomuna herhangi bir eklentiye sebep olmadığı için mutasyon riski oluşturmaz. Bu aşılar, konak hücre sitoplazmasına girdikten sonra antijen üretimini düzenleyip hızla degrade olurlar. Bu sebeple RNA aşılarının stabilitesini sağlamak en büyük problem hâline gelmekte, oluşan safsızlıklar sebebiyle immün reaksiyon riski artmaktadır.⁶⁷

COVID-19'un hızla yayılması ve vaka sayıları ile hastalığa bağlı ölümlerin artması sebebiyle aşı çalışmaları da hız kazanmıştır. Faz 3 aşamasında bulunan aşılarından BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer ortaklığında keşfedilen BNT162b2 isimli RNA aşısının (Pfizer, Pennsylvania, ABD), FDA tarafından verilen acil durum kullanım onayı kriterlerini sağlayarak başvuruyu gerçekleştirdiği açıklanmıştır.⁶⁸ Bu haberi takiben aşı yarışımın başından beri hastaların kullanımına sunulmaya en yakın COVID-19 aşısı olarak bilinen, Moderna Therapeutics (Moderna, Massachusetts, ABD) isimli şirket ile Amerikan Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi (the National Institute of Allergy and Infectious Disease) iş birliği ile bulunan mRNA-1273 isimli aşının da BNT162b2 ile benzer etkinlik oranına sahip olduğu ve FDA acil durum kullanım onayına başvuru için hazır olduğu açıklanmıştır.⁶⁹ Oxford Üniversitesi ve Astrazeneca (Astrazeneca PLC, Cambridge, Birleşik Krallık) iş birliğinde geliştirilen AZD1222 isimli viral vektör aşısının çalışmaya katılan bir hastanın, açıklanamayan bir hastalığa yakalanması sonucu durdurulan klinik çalışmaları, tekrar onaylanarak Faz 3 aşamasında veri toplamaya devam etmektedir.⁷⁰ Bununla birlikte, "Gamaleya Research Institute" tarafından geliştirilen viral vektör aşısının ve "Wuhan Institute of Biological Products" ve "Sinopharm" iş birliğinde üretilen inaktif aşının yılsonuna kadar üretime geçeceği duyurulmuştur. Listedeki diğer aşılarından farklı olarak, "Gamaleya Research Institute" tarafından üretilen aşının klinik deney verilerinin açık olarak paylaşılmıyor olması, Faz 3 çalışmalarında kullanılan kişi sayısının bilinmemesi ve yeterli prelinik verinin bulunup bulunmadığının açıklanmaması sebebiyle DSÖ yetkilileri, aşının yeterli test yapılmadan arz edilmesi durumunda olası advers etkilerin tüm süreci kötü etkileyebileceğini savunmaktadır.⁷¹ Ek olarak, prelinik aşamada bulunan 164 aşı adayının arasında, Ege Üniversitesi, Selçuk Üniversitesi, Erciyes Üniversitesi, Acıbadem Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Boğaziçi Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi ve Orta Doğu Teknik Üniversitesi tarafından bulunan aşı adaylarının da bulunması ülkemizde de aşı çalışmalarına katılımın yüksek olduğunu göstermektedir.⁶⁵

SONUÇ

COVID-19 küresel salgınının, yayılma hızı ve etkilenen insan sayısının sürekli artması sebebiyle bilim insanları ve ilaç firmaları SARS-CoV-2 için yeni bir tedavi/aşı bulmak ve hâlihazırda kullanılan moleküllerin SARS-CoV-2 tedavisindeki başarı oranlarını belirlemek için çalışmaktadır. Hastalığı tedavi edebileceği düşünülen ve daha önceki viral salgınlarda kullanılan tüm ilaçlar, tek tek veya kombine hâlde COVID-19 tedavisi için denenmektedir. Bu çalışmada, DSÖ ve diğer sağlık otoriteleri tarafından önerilen ve klinik çalışmalar aracılığı ile araştırılan tedavi seçeneklerinden kılavuzlarda yer alan seçenekler değerlendirilmiştir. Bunlar dışında, nadiren de olsa influenzanın eşlik ettiği vakalarda oseltamivirin de tedaviye eklenmesi ile tosilizumab ve anakinra gibi antisitokin ve antiinflamatuvar etkili ilaçların kullanımı da önerilmektedir.¹⁶

DSÖ tarafından 1978 yılında kurulan Uppsala İlaç İzleme Merkezi (UMC), 136 ülkede ilaç güvenlilik bilgileri ve advers etki bildirimlerinin toplanması için çalışmaktadır. UMC, VigiFlow sisteminin COVID-19 ilişkili advers etkilere ait verilerin toplanması işlemlerine entegre edilmesi amacıyla yeni bir kodlama sistemi oluşturarak, advers etkilerin hızla işlenmesini ve güvenli tedavi seçeneklerinin belirlenmesini amaçlamaktadır.⁷² Türkiye’de ise advers etkiler, tüm sağlık kuruluşları tarafından Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’na bağlı bulunan Türkiye Farmakovijilans Merkezi’ne (TÜFAM) bildirilir. TÜFAM ise bu verileri UMC ile paylaşarak bilgi akışını sağlar. TÜFAM, COVID-19 pandemi döneminde kullanılan ilaçlara ait advers etki bildirimlerini oluşturduğu özel formlar ile takip etmektedir. COVID-19 pandemisi sırasında, toksisite testlerinin yapılması için yeterli sürenin olmaması ve klinik araştırma aşamalarının hızlandırılması sebebiyle ilaç ve ilaç dışı yöntemler kaynaklı toksisitelerin öngörülebilmesi olanaksızlaşmaktadır. Bu bağlamda, özellikle klinisyenlerin gözlemleri ve elde edilen advers etki bildirimleri oldukça önem taşımakta, bu verilerin dikkatle

toplanması ve yorumlanması hastalıkla mücadelede hayati rol oynamaktadır.

COVID-19 salgınının, başlangıcından 6 ay sonra mortalite oranları düşüşe geçmiş olsa da Eylül 2020 itibariyle Türkiye ve tüm dünyada vaka sayılarının tekrar artmaya başlamıştır. Sadece ilaç ve/veya aşı değil, ilaç dışı önlemlerin de hastalığın yayılması ve tedavi edilme hızını yakından ilgilendirdiği açıktır. Karantina koşullarına uyulması, maske kullanımı, sosyal mesafe ve kişisel hijyen hastalığın kişiler arası yayılma hızını düşürmede oldukça önem taşımaktadır.

Özetle, tedavi yöntemlerinin işlevselliği kadar advers etkiler açısından güvenilirliği de dikkatle takip edilmesi gereken bir parametredir. Etkili enfeksiyon kontrol politikaları, mevcut tedavilerin gerekçeli olarak yeniden kullanılması, yeni ilaçların geliştirilmesi ve toksikologların rehberliği, COVID-19 kaynaklı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir ve tedavinin hastalıktan daha kötü olduğu durumların oluşmasını engelleyebilir.

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, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ünzile Sur, Belma Koçer Gümüşel; **Tasarım:** Ünzile Sur, Belma Koçer Gümüşel; **Denetleme/Danışmanlık:** Belma Koçer Gümüşel; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ünzile Sur; **Analiz ve/veya Yorum:** Belma Koçer Gümüşel; **Kaynak Taraması:** Ünzile Sur; **Makalenin Yazımı:** Ünzile Sur, Belma Koçer Gümüşel; **Eleştirel İnceleme:** Belma Koçer Gümüşel; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Belma Koçer Gümüşel.

KAYNAKLAR

- Organization WH [Internet]. © 2020 WHO [Erişim tarihi: 08.05.2020]. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). Erişim linki: [\[Link\]](#)
- Medicine JHUo [Internet]. © 2020 by Johns Hopkins University & Medicine [Erişim tarihi: 26.08.2020]. Johns Hopkins University of Medicine Coronavirus Research Center. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- T.C. Sağlık Bakanlığı [Internet]. Copyright © 2020 T.C. Sağlık Bakanlığı [Erişim tarihi: 26.08.2020]. T.C. Sağlık Bakanlığı. Korona Tablosu. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric R, Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*. 2020. [\[Crossref\]](#)
- Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:529-57. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005;310(5748): 676-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Corman VM, Ithete NL, Richards LR, Schoeman MC, Preiser W, Drosten C, et al. Rooting the phylogenetic tree of middle East respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African bat. *J Virol*. 2014;88(19):11297-303. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020; 92(4):433-40. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Liu P, Chen W, Chen JP. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses*. 2019;11(11):979. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-481. [\[Crossref\]](#)
- Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, García CH, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv*. 2020. [\[Link\]](#)
- 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. *Virology*. 2005;2:69. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- 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. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- T.C. Sağlık Bakanlığı [Internet]. [Erişim tarihi: 20.11.2020] COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- T.C. Sağlık Bakanlığı [Internet]. [Erişim tarihi: 20.11.2020]. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme Hidroksiklorokin Sülfat 200 Mg Film Tablet. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- Riou B, Barriot P, Rimailho A, Baud FJ. Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med*. 1988;318(1):1-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Guly U, Driscoll P. The management of quinine-induced blindness. *Arch Emerg Med*. 1992;9(3):317-22. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Smith ER, Klein-Schwartz W. Are 1-2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *J Emerg Med*. 2005; 28(4):437-43. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- 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. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Mahevas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *Medrxiv*. 2020. [\[Link\]](#)
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- 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. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517-525. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- World Health Organization [Internet]. © 2020 WHO [Erişim tarihi: 08.07.2020] "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- Goldman JD, Lye DC, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383:1827-1837. [\[Crossref\]](#)
- National Institute of Health [Internet]. [Erişim tarihi: 13.08.2020]. COVID-19 Treatment Guideline: Remdesivir. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- Gilead [Internet]. [Erişim tarihi: 13.08.2020]. Summary on compassionate use remdesivir. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- 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. [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Gilead [Internet]. © 2020 Gilead Sciences [Erişim tarihi: 13.08.2020]. Gilead announces results from phase 3 trial of investigational antiviral remdesivir in patients with severe COVID-19. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- Jin Z, Smith LK, Rajwansi VK, Kim B, Deval J. The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase. *PLoS One*. 2013;8(7): e68347. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- 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. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- 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*. 2020;10(6):1192-8. [\[Crossref\]](#)
- T.C. Sağlık Bakanlığı [Internet]. [Erişim tarihi: 19.11.2020]. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme Favipiravir 200 Mg Tablet. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- World Health Organization [Internet]. © 2020 WHO [Erişim tarihi: 13.08.2020]. COVID-19 Informal consultation on the potential inclusion of Favipiravir in a clinical trial. Erişim linki: [\[Link\]](#) (Accessed August 13 2020).

37. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15(5):327-47. [Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Tahir UI Qamar M, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal.* 2020; 10(4):313-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Liu X, Wang XJ. Potential inhibitors against 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *J Genet Genomics.* 2020;47(2):119-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RY, Lu HT, Fan KW, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol.* 2004;31(1): 69-75. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al; HKU/JUCH 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]
42. Hull MW, Montaner JS. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann Med.* 2011;43(5):375-88. [Crossref] [PubMed]
43. Park SY, Lee JS, Son JS, Ko JH, Peck KR, Jung Y, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in health-care workers. *J Hosp Infect.* 2019;101(1):42-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. 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]
45. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488-94. Erratum in: *JAMA.* 2020;323(15):1510. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis.* 2020;95:183-191. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Roberts DM, Ray JE, Buckley NA. Mild clinical toxicity and dose-dependent pharmacokinetics following acute lopinavir/ritonavir poisoning in a HIV-positive patient. *AIDS.* 2008;22(6): 792-3. [Crossref] [PubMed]
48. López Aspiroz E, Cabrera Figueroa SE, Iglesias Gómez A, Valverde Merino MP, Domínguez-Gil Hurlé A. CYP3A4 polymorphism and lopinavir toxicity in an HIV-infected pregnant woman. *Clin Drug Investig.* 2015;35(1):61-6. [Crossref] [PubMed]
49. Aspiroz EL, Cabrera Figueroa SE, Cruz R, Porras Hurtado GL, Martín AF, Hurlé AD, et al. Toxicogenetics of lopinavir/ritonavir in HIV-infected European patients. *Per Med.* 2014; 11(3):263-272. [Crossref] [PubMed]
50. Florence E, Schrooten W, Verdonck K, Dreezen C, Colebunders R. Rheumatological complications associated with the use of indinavir and other protease inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(1):82-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Cresswell FV, Tomlins J, Churchill DR, Walker-Bone K, Richardson D. Achilles tendinopathy following Kaletra (lopinavir/ritonavir) use. *Int J STD AIDS.* 2014;25(11):833-5. [Crossref] [PubMed]
52. COVID Treatment Guidelines [Internet]. [Erişim tarihi: 14.08.2020]. Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors. Erişim linki: [Link]
53. Pearce L, Davidson SM, Yellon DM. The cytokine storm of COVID-19: a spotlight on prevention and protection. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(8):723-30. [Crossref] [PubMed]
54. Xiang Z, Liu J, Shi D, Chen W, Li J, Yan R, et al. Glucocorticoids improve severe or critical COVID-19 by activating ACE2 and reducing IL-6 levels. *Int J Biol Sci.* 2020;16(13):2382-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]
55. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature.* 2020;582(7813):469. [Crossref] [PubMed]
56. National Institute of Health [Internet]. [Erişim tarihi: 15.08.2020]. COVID-19 Treatment Guidelines Corticosteroids. Erişim linki: [Link]
57. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al; Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211(1):80-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
59. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(17):9490-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
60. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM, Ma SH, Zhang GF, et al Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2020;222(1):38-43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
61. U.S. National Library of Medicine [Internet]. [Erişim tarihi: 15.08.2020]. Search of onvalescent and covid19. Erişim linki: [Link]
62. World Health Organization [Internet]. © 2020 WHO [Erişim tarihi: 15.08.2020]. Webinar on Collection of COVID-19 Convalescent Plasma. Erişim linki: [Link]
63. T.C. Sağlık Bakanlığı [Internet]. [Erişim tarihi: 18.11.2020]. COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi. Erişim linki: [Link]
64. Barone P, DeSimone RA. Convalescent plasma to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19): considerations for clinical trial design. *Transfusion.* 2020;60(6):1123-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
65. World Health Organization [Internet]. © 2020 WHO [Erişim tarihi: 15.08.2020]. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Erişim linki: [Link]
66. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, Castellano AR, Paolino K, Muthumani K, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(9):1013-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
67. Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr Opin Immunol.* 2020;65:14-20. [Crossref] [PubMed]
68. Pfizer [Internet]. Copyright © 2002-2021 Pfizer Inc [Erişim tarihi: 20.11.2020]. Pfizer and Biontech to Submit Emergency Use Authorization Request Today to The U.S. FDA For COVID-19 Vaccine. Erişim linki: [Link]
69. ModernaTX [Internet]. © 2020 Moderna [Erişim tarihi: 16.08.2020]. Moderna's Work on a COVID-19 Vaccine Candidate. Erişim linki: [Link]
70. AstraZeneca [Internet]. © AstraZeneca 2020 [Erişim tarihi: 16.11.2020]. FDA authorises restart of the COVID-19 AZD1222 vaccine US Phase III trial. Erişim linki: [Link]
71. Al Jazeera [Internet]. © 2021 Al Jazeera Media Network [Erişim tarihi: 16.08.2020]. Sputnik V: What we know about Russia's coronavirus vaccine. Erişim linki: [Link]
72. Uppsala Monitoring Centre [Internet]. [Erişim tarihi: 19.11.2020]. How to capture ICSRs for COVID-19 treatments. Erişim linki: [Link]