

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etki Sıklığının Değerlendirilmesi: Bir Retrospektif Araştırma

Evaluation of the Frequency of Side Effects of Drugs Used in the Treatment of COVID-19: A Retrospective Study

Esma ERYILMAZ EREN^a, İlhami ÇELİK^a, Didem EREN^a, Emine ARMAN FIRAT^a,
Ulaş Serkan TOPALOĞLU^b, Mehmet KARA^c, Berna BOZBAY^a, Ayşegül ULU KILIÇ^d

^aKayseri Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

^bKayseri Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

^cKayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Farmakoloji Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

^dErciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Kayseri, TÜRKİYE

Bu çalışma, Uluslararası Katılımlı COVID-19 Sempozyum; Uluslararası Katılımlı-Multidisipliner Kongresi'nde (26-28 Haziran 2020, Online) sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] tedavisinde kullanılan antiviral, antibakteriyel ve immünomodülatör etkili ilaçların, kombinasyon şeklinde veya monoterapi olarak kullanımında görülen yan etkilerinin sıklığını belirlenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmada, COVID-19 tanısı ile hidroklorokin, makrolid ve favipiravir tedavilerini monoterapi veya kombinasyon şeklinde almış olan hastalar, yan etki gelişimi açısından değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik verileri, aldıkları diğer tedaviler ve gelişen yan etkiler kaydedildi. **Bulgular:** Çalışma süresi boyunca, 337 hastanın verileri incelendi. Hastaların medyan yaşı 56 (19-94) idi ve 184'ü (%54,6) erkekti. Hipertansiyon en sık (%29,9) eşlik eden komorbidite idi. Pnömoni saptanan 272 (%80,7) hastanın 210'unda (%62,3) yaygın infiltrasyon saptandı. Hastaların 18'i (%5,3) yalnız hidroklorokin, 86'sı (%25,5) yalnız makrolid, 193'ü (%57,3) hidroklorokin ve makrolid, 40'ı (%11,9) ise hidroklorokin, makrolid ve favipiravir 3'lü kombinasyonunu almıştı. Hidroklorokin monoterapisi alan 2 (%11,1) hastada, makrolid monoterapisi alan 4 (%4,7) hastada, hidroklorokin-makrolid kombinasyonu alan 55 (%28,5) hastada ve hidroklorokin-makrolid-favipiravir kombinasyonu alan 4 (%10,0) hastada yan etki kaydı mevcut idi. Hidroklorokin ve makrolid kombinasyonu alan grupta en sık (%12,9) görülen yan etkinin QT uzaması olduğu gözlemlendi. En sık (%7,3) görülen gastrointestinal sistem yan etkisinin ise bulantı olduğu saptandı. **Sonuç:** COVID-19 tedavisi için kullanılan antiviral, antibakteriyel ve immünomodülatör ilaçların kombinasyon şeklinde kullanılması hâlinde yan etki gelişiminin sıklığı artmaktadır.

ABSTRACT Objective: It is aimed to determine the frequency of side effects seen in the use of antiviral, antibacterial and immunomodulatory drugs used in the treatment of coronavirus disease-2019 (COVID-19) in combination or monotherapy. **Material and Methods:** In this retrospective study, patients with a diagnosis of COVID-19 who received hydroxychloroquine, macrolide, and favipiravir treatments in combination or monotherapy were evaluated in terms of the development of side effects. Demographic and clinical data of the patients, other treatments they received and the side effects that occurred were recorded. **Results:** During the study period, data from 337 patients were analyzed. The median age of the patients was 56 (19-94), and 184 (54.6%) were male. Hypertension was the most common comorbidity (29.9%). Diffuse infiltration was detected in 210 (62.3%) of 272 (80.7%) patients with pneumonia. Eighteen (5.3%) patients received only hydroxychloroquine, 86 (25.5%) had only macrolide, 193 (57.3%) had hydroxychloroquine and macrolide, and 40 (11.9%) had hydroxychloroquine, macrolide and favipiravir triple combination. Side effects were observed in 2 (11.1%) patients receiving hydroxychloroquine monotherapy, 4 (4.7%) patients receiving macrolide monotherapy, 55 (28.5%) patients receiving hydroxychloroquine-macrolide combination, and 4 (10.0%) patients receiving hydroxychloroquine-macrolide-favipiravir combination. It was observed that the most common (12.9%) side effect in the group receiving the combination of hydroxychloroquine and macrolide was QT prolongation. The most common (7.3%) side effect of the gastrointestinal system was found to be nausea. **Conclusion:** The frequency of side effects increases when antiviral, antibacterial and immunomodulatory drugs used for the treatment of COVID-19 are used in combination.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; hidroklorokin; makrolidler; favipiravir; istenmeyen etkiler

Keywords: COVID-19; hydroxychloroquine; macrolides; favipiravir; adverse effect

Correspondence: Esma ERYILMAZ EREN
Kayseri Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: esmaereneryilmaz@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 02 Sep 2021

Received in revised form: 30 Jun 2021

Accepted: 25 Aug 2021

Available online: 27 Aug 2021

2146-9040 / 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/>).

Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2'nin [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] etken olduğu koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)], 2019 yılının sonunda, Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış ve hızla yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir.¹ Tanımlandığı günden itibaren yaklaşık 1 yılda, 58 milyon kişi SARS-CoV-2 ile enfekte olmuştur.² Ateş, öksürük ve hâlsizlik en sık gözlenen semptomlardır.³ Yaşlılarda, diyabet ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi komorbiditesi fazla olan hastalarda klinik daha ağır seyretmektedir.⁴ COVID-19 hastalığının onaylanmış standart bir tedavisi yoktur.^{5,6}

Hidroksiklorokin, in vitro olarak SARS-CoV-2'ye karşı etkili olduğu gösterilmiş bir ajandır.⁷ Ayrıca hidroksiklorokin ve makrolid antibiyotikler, immünomodülatör etkisi nedeni ile COVID-19 tedavisinde kullanılmaktadır.⁸⁻¹⁰ Favipiravir, antiinfluenza aktivitesi ile 2009 yılından beri kullanılmakta olan bir ajandır; dahası SARS-CoV-2'ye karşı klinik etkinliği de gösterilmiştir.¹¹ Bu tedavilerin en önemli kısıtlayıcı yönü yan etkileridir. COVID-19 enfeksiyonu için yüksek risk grubunda yer alan yaşlı ve komorbiditesi olan hastaların kullandıkları ilaç sayısının fazla olması nedeniyle ilaç yan etki olasılığı artmaktadır.¹² Aritmi, gastrointestinal sistemde (GIS) bulantı, kusma gibi yan etkilerin yanında, karaciğer enzimlerinde yükselme sık görülen yan etkilerdir.

Bu çalışmada, COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral, antibakteriyel ve immünomodülatör ilaçların yan etki sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALAR

Bu retrospektif çalışmayla Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 1 Nisan 2020-30 Mayıs 2020 tarihlerinde COVID-19 tanısıyla takip ve tedavileri tamamlanmış hidroksiklorokin, makrolid, favipiravir tedavilerini monoterapi veya kombinasyon şeklinde almış olan erişkin hastalara ait veriler incelendi. COVID-19 tanısı, SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu pozitif olan veya semptomlar ile birlikte akciğer tomografisinde tipik buzlu cam görünümü bulguları ile konuldu.

Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, daha önce aldıkları tedaviler ve COVID-19 için tedavi başlandıktan sonra gelişen yan etkiler kaydedildi. Yan etkiler, hastane kayıt sistemleri üzerinde günlük olarak kaydedilen doktor takip notlarından elde edildi.

Hastalara yatış sırasında elektrokardiyografi (EKG) çekildikten sonra tedavi başlanmaktaydı. Tedavi süresince günlük olarak EKG takibi yapılmakta ve yan etki görüldüğünde ise hidroksiklorokin ve makrolid tedavileri kesilmekteydi.

TEDAVİLER

Tedavi seçimleri, hastanemizde çalışan hekimlerin inisiyatifinde olacak şekilde, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan rehberlere göre yapılmıştı. Bu rehberde pnömonisi olan hastalara hidroksiklorokin ve/veya makrolid (azitromisin) kullanımı önerilirken; ağır pnömonisi olan hastalarda ise tedaviye favipiravir eklenmesi önerilmekte idi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş olup, karşılaştırmalar için ki-kare veya Fisher's exact test analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğinin tespiti için Shapiro-Wilk testi yapıldı. Parametrik olmayan veriler medyan (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi ve 2 bağımsız grup arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi kullanılarak belirlendi. Tüm analizlerde, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

ETİK ONAM

Bu çalışma, Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 30.04.2020 ve Onay numarası: 39) ve Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Ayrıca, T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bilimsel Araştırma Platformu tarafından 09.05.2020 tarihinde "Esmâ Eren-2020-05-06T19_44_24.xml" başvuru numarası ile onaylanmıştır. Retrospektif olarak dosya tarama yöntemi ile yapıldığı için hastalardan "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alınmamıştır.

BULGULAR

Çalışma süresi boyunca 337 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların medyan yaşı 56 (19-94) idi ve 184'ü (%54,6) erkekti. Toplam 101 (%29,9) hastada hipertansiyon, 81 (%24,0) hastada KOAH, 70 (%20,8) hastada diyabet ve 46 (%13,7) hastada koroner arter hastalığı var idi. Toplam 21 (%6,2) hasta ise hematolojik ve solid kanser nedeni ile tedavi almaktaydı. Pnömoni bulgusu olan 272 (%80,7) hastanın 210'unda (%62,3) yaygın infiltrasyon vardı (Tablo 1).

Toplam 233 (%69,1) hasta kombinasyon tedavisi, 104 hasta (%30,9) ise monoterapi almıştı. Kombinasyon tedavisi alan hastaların 193'ü (%82,8) hidrosiklorokin ve makrolid, 40'ı (%17,2) ise hidrosiklorokin, makrolid ve favipiravir kombinasyonu ile tedavi edilmişti. Monoterapi alan hastalardan ise 86'sı (%82,7) sadece makrolid, 18'i (%17,3) sadece hidrosiklorokin almıştı. Kombinasyon tedavisi alan hastalar ile monoterapi alan hastaların demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). Kombinasyon tedavisi alan 233 hastanın 59'unda (%25,3), monoterapi alan 104 hastanın ise 6'sında (%5,8) yan etki vardı. Toplam 65 (%19,3) hastada yan etki ol-

duğunun kaydı mevcuttu. Yan etki görülme oranı hidrosiklorokin-makrolid kombinasyonunda %28,4, hidrosiklorokin-makrolid-favipiravir kombinasyonunda ise %10 idi.

İlaçları 2'li kombinasyon şeklinde alan hastalarda en sık görülen yan etkiler QT uzaması (%10,7), bulantı (%6,9) ve transaminaz yüksekliği (%3,4) idi. Hidrosiklorokin monoterapisi alan 2 (%11,0) hastada ve makrolid monoterapisi alan 5 (%6,0) hastada yan etki olduğunun kaydı mevcut idi (Tablo 2).

Cinsiyet, yaş, komorbidite varlığı ve akciğerde infiltrasyon bulguları, yan etki gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzer idi (sırasıyla; $p=0,165$, $p=0,068$, $p=0,678$ ve $p=0,999$). Yan etki gelişimini etkileyen faktörler Tablo 3'te verilmiştir.

COVID-19 için kombinasyon tedavisi ile tekli tedavi alanlar karşılaştırıldığında yan etki, kombinasyon tedavilerinden herhangi birini alan hastalarda (%25,3), tekli tedavi alanlardan istatistiksel olarak daha fazla (%5,8) görülmektedir ($p<0,001$).

Hastalar 14 günlük sağkalım açısından değerlendirildiğinde, kombinasyon tedavisi alan 233 hastada mortalite %14,2, monoterapi alan 104 hastada ise %8,7 idi. Mortalite oranları, her 2 grup arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,211$).

TABLO 1: Hastaların demografik verileri.

	Toplam (n=337)	Kombinasyon (n=233)	Monoterapi (n=104)	p değeri
Erkek cinsiyet, n (%)	184 (54,6)	129 (55,4)	55 (52,9)	0,723
Yaş, medyan (minimum-maksimum)	56 (19-94)	56 (19-94)	58,5 (20-88)	0,541
Komorbidite, n (%)	190 (56,4)	125 (53,7)	65 (62,5)	0,154
Diyabet, n (%)	70 (20,8)	45 (19,3)	25 (24,0)	0,383
Hipertansiyon, n (%)	101 (29,9)	66 (28,3)	35 (33,7)	0,368
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)	81 (24,0)	52 (22,3)	29 (27,9)	0,273
Koroner arter hastalığı, n (%)	46 (13,7)	29 (12,5)	17 (16,4)	0,391
Kanser, n (%)	21 (6,2)	18 (7,7)	3 (2,9)	0,141
Kronik böbrek yetersizliği, n (%)	17 (5,0)	12 (5,2)	5 (4,8)	0,999
Komorbidite ilişkili ilaç sayısı medyan (minimum-maksimum)	2,0 (1-7)	2,0 (1-7)	1 (1-7)	0,398
Akciğerde infiltrasyon bulgusu, n (%)	272 (80,7)	189 (81,1)	83 (79,8)	0,767
Yaygın tutulum, n (%)	210 (62,3)	149 (63,9)	61 (58,7)	0,349
Lokal tutulum, n (%)	62 (18,4)	40 (17,2)	22 (21,2)	
Yan etki, n (%)	65 (19,3)	59 (25,3)	6 (5,8)	<0,001
On dört gün mortalite, n (%)	42 (12,5)	33 (14,2)	9 (8,7)	0,211

TABLO 2: İlaçların kullanımı ve yan etki sıklığı (n=337).

	Toplam n (%)
Yan etki	65 (19,3)
Kombinasyon	233 (69,1)
Hidroksiklorokin+makrolid	193 (57,3)
Yan etki	55 (28,5)
QT uzaması	25 (12,9)
Transaminaz yüksekliği	8 (4,2)
Bradikardi	1 (0,5)
Bulantı	14 (7,3)
Diyare	7 (3,6)
Hidroksiklorokin+makrolid+favipiravir	40 (17,2)
Yan etki	4 (10,0)
Diyare	1 (2,5)
Bulantı	2 (5,0)
Kaşıntı	1 (2,5)
Monoterapi	104 (30,9)
Makrolid	86 (82,7)
Yan etki	4 (4,7)
Bulantı	3 (3,5)
Sağ dal bloğu	1 (1,2)
Diyare	1 (1,2)
Hidroksiklorokin	18 (17,3)
Yan etki	2 (11,1)
QT uzaması	1 (5,6)
Bradikardi	1 (5,6)

TARTIŞMA

Bu çalışmada, COVID-19 tedavisinde kullanılan tedavilerin yan etkileri değerlendirilmiş ve yan etki gö-

rülme sıklığı %19 olarak belirlenmiştir. En sık hidrosiklorokin-makrolid kombinasyonu kullanılmış ve bu kombinasyonda ise yan etki sıklığı %28,5 olarak belirlenmiştir. QT uzaması, transaminaz yüksekliği ve GIS semptomları en sık gözlenen yan etkilerdir. Hastaların komorbiditeleri ve dolayısıyla kullanılan diğer tedavilerden bağımsız olarak, bu ilaçların neden olduğu yan etkiler tüm popülasyonda görülebilmektedir. Ayrıca literatürde önerilen antiviral immüno-modülatör etkili ilaçların birlikte kullanımı, yan etki gelişme sıklığını artırmaktadır.¹³⁻¹⁵ Buna ek olarak kombinasyon tedavisinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkide bulunmadığı da gözlemlenmiştir. Çalışmamızda ayrıca 3'lü kombinasyon tedavisinde yan etki sıklığının %10,0 gibi düşük olması her ne kadar literatürle çelişkili gibi görülse de bu hastaların büyük bir bölümünün yoğun bakımda yatan ve entübe olan ağır hastalar olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda hasta anamnezi ve yan etki değerlendirilmesi kısıtlı kalmıştır.

COVID-19 hastalığının tedavisinde hem viral replikasyonu baskılamak için antiviral ilaçlar, hem de artmış immün aktiviteyi düzenleyecek immüno-modülatör etkili ilaçların kullanımı önerilmektedir.¹⁶ Bu ilaçlardan, hidrosiklorokin ve azitromisin birlikte kullanımının, SARS-CoV-2 üzerinde, in vitro sinerjistik etkili olduğu bildirilmiştir.⁹ Ancak kombinasyon tedavisi yan etki görülmesinde artışı da beraberinde getirmektedir. Hidrosiklorokin, proaritmik bir ilaçtır ve miyokard üzerine toksik etkileri de

TABLO 3: Yan etki gelişimini etkileyen faktörler.

	Yan etki var (n=65)	Yan etki yok (n=272)	p değeri
Erkek cinsiyet, n (%)	30 (46,2)	154 (56,6)	0,165
Yaş, medyan (minimum-maksimum)	52 (22-91)	58 (19-94)	0,068
Komorbidite, n (%)	30 (46,2)	117 (43,0)	0,678
Diyabet, n (%)	11 (16,9)	59 (21,7)	0,496
Hipertansiyon, n (%)	22 (33,9)	79 (29,0)	0,454
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)	10 (15,4)	71 (26,1)	0,076
Koroner arter hastalığı, n (%)	10 (15,4)	36 (13,2)	0,688
Kanser, n (%)	4 (6,2)	17 (6,3)	0,999
Kronik böbrek yetersizliği, n (%)	3 (4,6)	14 (5,2)	0,999
Akciğerde infiltrasyon bulgusu, n (%)	53 (81,5)	219 (80,5)	0,999
Yaygın tutulum, n (%)	38 (58,5)	172 (63,2)	0,280
Lokal tutulum, n (%)	15 (23,1)	47 (17,3)	
Kombinasyon tedavisi, n (%)	59 (90,8)	174 (63,9)	<0,001

olabilir. Azitromisin ve favipiravir, QT intervalini uzatabilir ve birlikte kullanımları aritmi riskini artırabilir.^{14,15} Çalışmamızda, kombinasyon tedavisinin, QT uzaması başta olmak üzere yan etki görülme sıklığını belirgin düzeyde arttırdığı gözlemlenmiştir.

İleri yaş, COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda, ağır klinik seyir ve artmış kardiyak komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuştur.¹² İleri yaş ile birlikte artan komorbiditeler ve bu komorbiditelerin tedavisi için kullanılan ek ilaçlar, yan etkilerinin daha fazla görülmesine neden olabileceği literatürde rapor edilmiştir.¹⁷ Literatürün aksine çalışmamızda; komorbiditesi olan kişilerde yan etki görülme sıklığı, ek hastalığı olmayanlar ile istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların 5 gün ile sınırlı olması, hastaların veya hekimlerin ilaçlara bağlı yan etkileri COVID-19 belirtileri olarak algılaması gibi durumlar söz konusudur.

QT uzaması, bradikardi ve aritmi gibi kardiyak yan etkiler, hidrosiklorokin ve makrolidlerin en çok bilinen yan etkilerindedir.¹⁷ Kombinasyon kullanılması hâlinde, yan etki gelişiminin artması beklense de çalışmamızda 3'lü kombinasyon tedavisindeki yan etki oranı (%10,0) iken 2'li kombinasyondaki yan etki oranına (%28,5) göre düşük gözlenmiştir. Bu durum, ilaç kullanımı arttıkça hastalığın ağırlığının da artacağını düşündürerek, hastaların kendilerini ifade etmelerindeki güçlüklerden kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Birincisi; retrospektif değerlendirmelerden dolayı, veriler hekim notları ve hastane işletim sistemi kayıtlarından elde edilmiştir, bu nedenle hastaları birebir prospektif gözlemek mümkün olmamıştır. İkincisi; yoğun bakımda takipli hastaların ağır klinik tabloda olması, anamneze dayalı yan etkilerin geri planda kalmasına yol açabilmektedir. Üçüncüsü; çalışmanın doğası gereği hastalara ait detaylı verilere ulaşılamaması nedeniyle kombinasyon tedavisinin sağkalım üzerine etkileyen faktörlerin ileri istatistik analizleri yapılamamıştır. Dördüncüsü; yine çalışma-

nın yapısı gereği, yan etki gelişen hastalarda ilaç kesilince hastanın tedavi seyrinin detayları yer almamaktadır. Beşincisi; tek başına favipiravir verilen hasta olmadığından, favipiravir ile ilişkili yan etkilerin değerlendirilmesi kesin olarak mümkün olmamıştır. Altıncısı; kombinasyon tedavilerinde, yan etkinin hangi ilaçtan kaynaklandığı net olarak belirlenememiştir. Bu bağlamda, yan etkilerin daha yakından ve prospektif olarak gözlenebileceği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların yan etki sıklığı, kombinasyon tedavileri ile artarken, sağkalım üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu artış, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak yüksektir. Akılcı ilaç kullanım ilkeleri doğrultusunda, çoklu ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

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: Esmâ Eryılmaz Eren, Ayşegül Ulu Kılıç; **Tasarım:** Esmâ Eryılmaz Eren, Didem Eren, Emine Arman Fırat; **Denetleme/Danışmanlık:** Ayşegül Ulu Kılıç, Ulaş Serkan Topaloğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Didem Eren, Emine Arman Fırat, Mehmet Kara; **Analiz ve/veya Yorum:** Esmâ Eryılmaz Eren, Ulaş Serkan Topaloğlu; **Kaynak Taraması:** Esmâ Eryılmaz Eren, Berna Bozbaş; **Makalenin Yazımı:** Esmâ Eren, Ulaş Serkan Topaloğlu, Ayşegül Ulu Kılıç; **Eleştirel İnceleme:** İlhami Çelik; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Mehmet Kara.

KAYNAKLAR

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91(1):157-60. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
2. World Health Organisation [Internet]. [Erişim tarihi: 29 Ağustos 2020]. Health Emergency Dashboard: WHO Coronavirus disease (COVID-19) Situation reports. [[Link](#)]
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. Erratum in: *JAMA.* 2021;325(11):1113. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
4. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* 2021;49(1):15-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Esposito S, Noviello S, Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. *Infez Med.* 2020;28(2):198-211. [[PubMed](#)]
6. Sethi A, Bach H. Evaluation of current therapies for COVID-19 treatment. *Microorganisms.* 2020;8(8):1097. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. 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](#)]
8. 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](#)]
9. Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog.* 2020;145:104228. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
10. 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](#)]
11. 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](#)]
12. Song J, Hu W, Yu Y, Shen X, Wang Y, Yan J, et al. A comparison of clinical characteristics and outcomes in elderly and younger patients with COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020; 26:e925047. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. İnkaya AÇ, Taş Z, Akova M. COVID-19'un güncel tedavisi. Yalçın Ş, Özet A, editörler. *Kanser ve COVID-19 Pandemisi.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.27-37. [[Link](#)]
14. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020; 9(3):215-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Poluzzi E, Raschi E, Motola D, Moretti U, De Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA adverse event reporting system. *Drug Saf.* 2010;33(4):303-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;323(18):1824-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020; 80(6):639-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]