



ROMATOLOJİ PERSPEKTİFİNDEN COVID-19

COVID - 19 from Rheumatology Perspective

Mehmet Engin TEZCAN , Rıdvan MERCAN 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE.

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD, Tekirdağ, TÜRKİYE.

Öz

Korona virüs hastalığı-19 (COVID-19), Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV-2, COVID-19'a neden olan ve yeni gelişen insan korona virüsüdür. Bu virüs, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilmiştir. COVID-19, hafif hastalıktan, şiddetli solunum yetmezliğine kadar farklı klinik spektrumunda ortaya çıkabilir. Şu an COVID-19 hastalarının yönetiminde kesin bir fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, diğer hastalıklar için önerilen bazı ilaçların, bu enfeksiyonun tedavisinde potansiyel olarak etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu derlemenin amacı, COVID-19 pandemisinde romatizmal hastalıkları, savunma sistemi etkileyici ilaç kullanan hastaların yönetimini ve savunma sistemini baskılayıcı ilaçların COVID-19 tedavisinde kullanımı dahil olmak üzere romatoloji ile ilgili yönlerini gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, romatoloji, antiromatizmal ilaçlar.

Abstract

World Health Organization declared coronavirus disease-19 (COVID-19) as pandemic since 11 March 2020. Herein, new human coronavirus, SARS-CoV2 is the etiologic agent of the disease. Also, it has been a global health problem since it was detected in Chinese province of Wuhan at December 2019. COVID-19 has several different clinical variations from mild disease to acute respiratory distress syndrome. For the treatment of the disease, several remedies have been administered. Even though, anecdotal data showed somewhat effectiveness of those drugs for the treatment of the disease, there has been no accurate scientific knowledge proving these. Therefore, main purpose of this review was discussing how the physicians arrange the therapies of the rheumatologic diseases during COVID-19, especially while patients are under immunosuppressive drugs. Also, we summarized the current data about the effectiveness of immunosuppressive drugs on COVID-19.

Keywords: COVID-19, rheumatology, anti-rheumatic drugs.

1) COVID-19 pandemisinde romatolojik hastalıklar

Yeni korona virüs, SARS-CoV2, COVID-19 hastalığının etkeni olarak, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentindeki ilk tespitini takiben, Dünya çapında sağlık problemine yol açmıştır(1). Esas olarak akciğerde zatüreye sebep olmakla beraber, birden çok organ sisteminde hastalık oluşturabilmektedir(2). COVID-19 seyrini olumsuz yönde etkileyen, birçok kişisel faktörler gösterilmiştir. Bunlar arasında en sık tespit edilenler, erkek cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalıklarıdır (3). Bunların dışındaki kronik hastalıkların da COVID-19 seyrinde, olumsuz etkisinin olabileceğini düşünülmektedir. Toplumda % 2-3,5 oranında

gözlenen inflamatuvar tip romatizmal hastalıkların da (4) gerek bağışıklık sistemi ile ilişkisi, gerekse tedavilerinde kullanılan savunma sistemini baskılayıcı ilaçlar nedeni ile başta solunum sisteminde olmak üzere enfeksiyon riskini arttırdığı bilinmektedir (5). Ancak, gerek COVID-19'un yeni ve kısa süre önce tanımlanan bir hastalık olması, gerekse inflamatuvar tip romatizmal hastalıkların, diğer hastalıklara göre toplumda daha az görülmesi nedeni ile COVID-19'un romatolojik hastalıkları bulunan bireylerdeki seyri net olarak tespit edilememiştir. Aynı şekilde daha önceki korona virüs enfeksiyonlarının (MERS ve SARS-1) savunma sistemi baskılanmış hastalarındaki seyri hakkında da nadir bildirim yapılmıştır. Ülkemizden bildirilen vakaların da bulunduğu Avrupa Romatizma

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Rıdvan MERCAN

Adres: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD Tekirdağ /TÜRKİYE

E-posta: mercanridvan@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 04.06.2020

Date Accepted / Kabul Tarihi: 15.10.2020

Namık Kemal Tıp Dergisi 2020; 8(3): 557 - 563

Birliği'nin veri tabanı, halen bu konuda en kapsamlı başvuru kaynağı olarak gözlenmektedir (6). Bu veri tabanına 18 Mayıs 2020 tarihi itibarı ile bildirilen 776 hastanın, 474 (% 61,0)'ünün hastaneye yatırılmasının gerektiği ve 117 (% 15,0) hastanın ise hayatını kaybettiği tespit edilmiştir. Bu oran, Dünya genelinde COVID-19'a bağlı ölüm oranından daha yüksek olmakla beraber, epidemiyolojik bir çalışmaya dayanmadığı akıld tutulmalıdır. Yine aynı veri tabanında hastaların %38'inde romatoid artrit (RA) bulunduğu ve %79'nun tanı anı en az bir savunma sistemini baskılayıcı ajan aldığı gözlenmiştir. Ateş ve öksürüğün en sık tespit edilen şikâyetler olduğu bildirilmiştir. İtalya'da yapılan kesitsel bir çalışmada, üçüncü basamak bir hastanenin romatoloji bölümünde takip edilen 458 hastaya yapılan telefon anketinde, COVID-19 prevalansı % 0,22 olarak bulunmuştur. Bu oran, hastaların bulunduğu bölgedeki hastalık prevalansı ile benzer seviyede olduğu gözlenmiştir. Hastaların 13'de COVID-19 ile uyumlu bulgular saptanırken, sadece bir hastanın kesin tanısı konmuş ve hastaneye yatırılacak şiddette bulguları olduğu gözlenmiştir(7). Yine İtalya'da 123 bağ dokusu hastasının bulunduğu kohortun telefon veya yüz yüze değerlendirmesinde, hastaların 14'ünde viral enfeksiyon ile uyumlu solunum semptomları mevcutken, bir sistemik skleroz (SSc) hastasına kesin tanı konmuş ve hasta kaybedilmiştir. Bu çalışmada da kohortaki COVID-19 prevalansı, toplum prevalansından farklı bulunmamıştır(8). İtalya'dan bildirilen 320 hastanın bulunduğu kronik artrit kohortunda ise dört hastada kesin, dört hastada muhtemel COVID-19 tanısı konmuştur. Bu hastaların, dördünün RA, dördünün ise spondiloartropati tanısına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların sadece biri hastaneye yatarak oksijen tedavisi ihtiyacı duymuştur. Bu sekiz hastanın tamamının biyolojik veya hedeflenmiş küçük molekül tedavisi aldığı

bildirilmiştir(9). Bir diğer İtalyan kohortunda da romatolojik hastalığı bulunan 530 hastanın, sadece üçüne (biri sarkoidoz, aksiyel spondiloartropati ve psöriatik artrit hastaları), biyolojik tedavi aldıkları halde COVID-19 tanısı konmuştur. Her üç hastada hafif semptomlarla takip edilmiştir. Bu kohorttaki hastaların 81(% 15,2)'inde ise salgın döneminde solunum semptomları olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, romatolojik hastaların çoğunluğunun, hastalığı asemptomatik geçirebildiğini düşündürmektedir(10). Romatolojik hastalıkları bulunan COVID-19 hastalarının takdim edildiği birçok vaka bildirimleri de literatürde bulunmaktadır. Çin'den dördü RA, biri SSc tanısı olan COVID hastalarının bildirildiği vaka serisinde, RA hastalarının ikisi hafif, ikisi ciddi ve 79 yaşında ve akciğer tutulumu bulunan SSc hastasının ise kritik hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Bu vaka serisine göre, romatolojik hastalığı olanların, COVID-19 bulgularının daha ağır seyirli olabileceği düşünülmektedir(11). Fransa'dan bildirilen 17 sistemik lupus eritematozus (SLE) hastasının bulunduğu vaka serisinde ise 11 hastada solunum yetmezliği ve beş hastada da akut respiratuar distress sendromu gözlenmiştir. Bu hastaların hiçbirinde enfeksiyon öncesinde hastalıklarının aktif olmadığı tespit edilmiştir. Tüm hastaların tanı sırasında, hidroksiklorokin, 12 hastanın steroid, yedi hastanın ise ek savunma sistemi baskılayıcı ilaç aldığı gözlenmiştir. Takip sonunda bir hasta hayatını kaybetmiştir(12). İtalya'dan bildirilen 12 SLE hastanın bulunduğu vaka serisinde ise dört hastanın steroid, yedi hastanın savunma sistemini baskılayıcı ilaç ve 10 hastanın hidroksiklorokin aldığı gözlenmiştir. Bu hastaların sadece birinde akut respiratuar distress sendromu ve yoğun bakım ihtiyacı gözlenmiştir. Diğer tüm hastalar hafif seyirli olarak COVID-19'u geçirmiştir (13). Bütün bu kohort ve vaka serileri çerçevesinde, romatolojik hastalığı olan

bireylerde COVID-19'un sıklığının toplumun diğer kesimleriyle benzer olduğu düşünülebilir. Bir kohortta asemptomatik olma ihtimali olan vakaların oranı %15.2 olarak speküle edilmiştir. Tanısı konmuş hastaların birçoğunda ise hastalığın ılımlı seyrettiği gözlenmekle beraber, ağır seyirli hatta ölümlü sonuçlanan vakalarda gözlenmiştir. Hastaların klinik seyrini etkileyen diğer faktörlerin (komorbiditeleri, cinsiyet, kullandığı ilaçlar, yaş, vb) istatistiksel olarak değerlendirilemediği için klinik şiddet ile romatolojik hastalık varlığı arasındaki ilişki net olarak söylenememektedir.

2) COVID-19 pandemisinde savunma sistemi etkileyici ilaçların kullanımı

Steroid kullanımının, doz bağımlı olarak özellikle bakteriyel patojenlere bağlı enfeksiyon sıklığını arttırdığı bilinmektedir(14). Viral enfeksiyonlarda, patojene karşı gelişen immün yanıtı azaltarak, viral klirens üzerine olumsuz etkisi gözlenmiştir. Ancak, eş zamanlı olarak akut respiratuar distress sendromuna yol açan aşırı inflamatuvar reaksiyonu da baskılayabileceği düşünülmektedir(15). Ancak influenza, SARS ve MERS hastalarında gözlenen akut respiratuar distress sendromunda kullanımında negatif sonuç elde edilmiştir(16). Ayrıca yoğun bakımda izlenen akut respiratuar distress sendromlu hastalarda ek fungal ve bakteriyel enfeksiyon riskini arttırdığı gözlenmiştir. Öncelikli olarak yüksek doz steroid tedavisi alan COVID-19 hastaları başta, kontrollü steroid doz azaltımı düşünülebilse de adrenal yetmezlik(17) ve hastalık aktivasyonu riski akılda tutularak karar vermek uygun olacaktır. Bu yüzden, steroid tedavisini tamamen kesmek önerilmemektedir.

Metotreksat ve diğer sentetik hastalık seyrini etkileyici savunma sistemini baskılayan ilaçların, steroid ile beraber kullanılmadığı halde enfeksiyon riskini arttırmadığı gösterilmiştir(18). Özellikle, savunma sistemini baskılamak yerine

düzenlemede rol alan sulfasalazin ve hidrosiklorokin tedavilerinin, COVID-19 tanısı sonrasında da devamı uygun olacaktır(19). Gerek metotreksat ve leflunamide gibi başta RA'da kullanılan sentetik hastalık seyrini etkileyici savunma sistemini baskılayan ilaçların gerekse diğer savunma sistemini baskılayıcı ilaç (azatiyoprin, mikofenolat mofetil, siklosporin, siklofosamid, takrilimus) tedavilerinin, kullanıldığı hastalıkların nüks riski hayati olmadığı sürece COVID-19 tanısı sonrasında ara verilmesi uygun görülmektedir.

Romatolojide kullanılan biyolojik ilaçların, enfeksiyon riskini 1,5-2 kat arttığı gösterilmiştir(20). Ancak, viral enfeksiyonlar sırasında kullanımlarının, mortalite ve morbiditeyi arttırmadığı gösterilmiştir(21). Ancak, COVID-19 enfeksiyonu sırasında tedavilerine ara verilmesi uygun olacaktır(19).

Janus kinaz (JAK) inhibitörlerinin herpes enfeksiyonun arttırdığı gözlenmiştir(22). Enfeksiyon riskleri, biyolojik ilaçlardan farklı değildir. Ayrıca solunum sistemi virüslerinin enfeksiyonları sırasında da olumsuz etkisi gözlenmemiştir. Ancak yine de COVID-19 enfeksiyonu sırasında tedaviye ara verilmesi uygun olacaktır(19).

3) Savunma sistemini baskılayıcı ilaçların COVID-19 tedavisinde kullanımı

Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin/klorokin, Türkiye'de T.C. Sağlık Bakanlığı'nın oluşturduğu tedavi kılavuzunda, hastalık tanısının konmasını takiben başlanacak tedavi seçeneklerinden biri olarak belirlenmiştir(23). Ayrıca Çin ve İtalyan kılavuzlarında da tedavide yer almaktadır. Savunma sistemini baskılamadan sadece düzenleyici etkisi ile romatoloji pratiğinde de uzun süredir güvenle kullanılmaktadır.

Hidroksiklorokin her hangi bir virüse özgül olmayan, antiviral etkinliği olduğu düşünülmektedir(24). Hücre içi endozomların pH'ını arttırarak ve ACE2 reseptör glikolizasyonunu etkileyerek virüsün hücre içine girmesini engelleyebileceği düşünülmektedir(25). Çin'de çok merkezli yapılan bir çalışmada, hastane yatış süresini azaltabileceği ve prognoz üzerine faydası olduğu belirtilmiştir(26). Fransa'da yapılmış olan, 80 hastayı içeren, gözlemsel ve kontrol grubu içermeyen çalışmada ise azitromisin ile beraber kullanımının, hastaneye yatan ve hafif kliniğe sahip hastalarda viral yükte azalmaya yol açtığı belirtilmiştir. Sadece iki hastada ölüm veya yoğun bakım ihtiyacı gözlenmiştir(27). Aynı grubun, 1061 hasta verisini, retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada ise 10. günde hastaların %91.7'sinde tedaviye olumlu yanıt gözleendiği ve viral yükte hızlı bir azalma tespit edildiği iddia edilmiştir(28). Birleşik Devletler'de yapılan 1446 hastanın verilerinin değerlendirildiği, gözlemsel çalışmanın sonucunda ise hidroksiklorokin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında ölüm ve entübasyon riski açısından farklılık gözlenmediği bildirilmiştir(29). Hidroksiklorokin, uzun süredir bilinen anti-viral etkisi ve düşük yan etki profili nedeni ile COVID-19 tedavisinde halen birçok merkezde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Ancak, etkinliği konusunda kesin yargıya varmak için, ilacın COVID-19 tedavisindeki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anti tümör nekroz edici faktör

Tümör nekroz edici faktör (TNF), akut ve kronik sistemik inflamasyonda önemli bir mediyatördür. Birçok sitokin ve kemokin salgılanmasında rol oynamaktadır(30). Endotoksin bağımlı septik şok hayvan modelinde tedavide, TNF'lere karşı geliştirilmiş olan anti-TNF tedavisinin faydalı olduğu bulunmuştur(31). COVID-19'da hastalık

ciddiyetine paralel olarak TNF kan seviyeleri yüksek bulunmuştur(32). Halen COVID-19 tedavisinde anti-TNF'in etkinliği hakkında yayınlanmış herhangi bir çalışma olmamakla beraber, Adalimumab'ın COVID-19 tedavisindeki etkinliğinin araştırılacağı randomize kontrolü bir çalışma planlanmıştır (ChiCTR2000030089)(33).

Kolşisin

Kolşisin, Behçet, ailesel Akdeniz ateşi ve gut hastalıklarının tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Kolşisinin anti inflamatuvar etkisi bulunmaktadır. Bu etkisini, nötrofillerin motilite ve adezyonunu değiştirerek, fosfolipaz A2'yi inhibe ederek ve monosit ve nötrofillerden prostoglandin E2 ve lökotrien B4 salınımını azaltarak, kemotaksis fonksiyonu üzerinden yapmaktadır. Son yıllarda, kolşisinin, inflamatuvar bileşenlerini baskılayarak kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir(34). Kolşisin nod benzeri reseptör protein 3 inflamazomunun aktivasyonunu da inhibe edebilir. Ayrıca TNF-a ve IL-6'nın sentezini doğrudan inhibe ettiği de gösterilmiştir(34). Mehta ve arkadaşları hiperinflamasyon ile seyreden ciddi COVID-19 hastalarında immüsupresyonun yararlı olabileceğini bildirmişlerdir(35). Yakın tarihli bir hipoteze göre, IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimi, şiddetli COVID-19'lu hastalarda anahtar bir mekanizmadır. Bu nedenle, kolşisin yeterli güvenlik profiline sahip basit ve ucuz bir ilaç olarak, inflamatuvar durumları hafifletmek için potansiyel bir aday olarak önerilebilir(36). Kolşisinin, COVID-19 hastalarında gözlenen akciğer hasarı ve kardiyak hasar üzerine olan etkileri tam olarak net değildir. Şu anda, COVID-19 hastalarında kolşisin ile ilgili dört randomize çalışma devam etmektedir. (NCT04322682, NCT04326790, NCT04322565, NCT04328480)(37).

Tocilizumab

İnterlökin- 6 (IL-6), inflamasyon belirteçlerinden biridir. Tocilizumab (TCZ), çözünür ve membrana bağlı IL-6 reseptörlerine (IL-6R) spesifik olarak bağlanan, böylece IL-6 sinyalini ve IL-6 aracılı inflamatuvar yanıtı bloke eden rekombinant insan IL-6 monoklonal antikorudur. TCZ, RA gibi romatizmal hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. ARDS ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu, COVID-19'lu kritik hastalarda önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. IL-6'nın COVID-19 da gözlenen sitokin fırtınası patolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (38). Bu açıdan TCZ, COVID-19'a bağlı sitokin fırtınası tedavisi konusunda umut verici görünmektedir. Yapılan bir meta analizde COVID-19'da, serum IL- 6 düzeyinin hastalık şiddeti ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur(39). Katar'da yapılan ve en az iki eşzamanlı antiviral ile TCZ alan 25 şiddetli COVID -19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada, TCZ tedavisi ile inflamatuvar belirteçlerde dramatik düşüş, radyolojik iyileşme ve ventilasyon desteği gereksinimlerinin azalması gözlenmiştir (40). Çin'de yapılan bir çalışmada ise standart tedavi ile birlikte TCZ alan, ciddi ve kritik COVID-19'lu 21 hasta geriye dönük olarak incelenmiş ve hastaların çoğunda tedaviden hemen sonra semptomların, hipokseminin ve akciğer lezyonlarının belirgin düzeldiği, lenfosit sayılarının arttığı ve C-reaktif protein düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir(41). İtalyada yapılan prospektif, ARDS'si olan ardışık 100 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 8 mg/kg 12 saat ara ile iki doz ve klinik yanıtı göre gerekirse 3. doz TCZ verilen hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın 10. gün değerlendirmesinde, 77 hastanın akciğer bulguları düzelmiş veya stabil kalmıştır. Bu hastaların 61'inde radyolojik düzelme görülmüş ve 15'i taburcu edilmiş, solunumları kötüleşen 23 hastanın 20'si ise kaybedilmiştir. Advers olay olarak rapor edilen üç

vakanın ikisi septik şok nedeniyle kaybedilmiş, acil cerrahi gerektiren gastrointestinal perforasyon gelişen bir hastanın hayatta olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak TCZ'a yanıtın hızlı, sürdürülebilir ve önemli klinik iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (42). COVID-19 pnömonisi olan kritik hastaların yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabulü ve mortaliteleri açısından değerlendirildiği prospektif SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE) çalışmasının ön sonuçlarında ise , çalışmaya dahil edilen 21 hastada TCZ'nin YBÜ'ne yatış veya mortalite oranını azaltmadığı gözlenmiştir. Bu veriler ışığında TCZ'nin etkilerini anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir(43).

Anakinra

İnterlökin-1 (IL-1), IL-6 gibi hiperinflamasyonda anahtar rol oynar. IL-1 reseptör antagonisti (anakinra), Still hastalığı gibi hiperinflamatuvar durumların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca, makrofaj aktivasyon sendromu tedavisinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir(44). İtalya'da 50 yaşında yoğun bakımda yatan ve tedavilere dirençli bir COVID-19 hastasının anakinra ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir(45). Benzer şekilde İtalya'da ciddi COVID-19 pnömonisi olan beş hasta, yüksek doz (300 mg/gün) anakinra infüzyonu ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Bu hastalarda, komplikasyon veya yan etki olmadığı bildirilmiştir(46). Fransa'dan bildirilen ve anakinra ile tedavi edilen orta ve şiddetli COVID-19 pnömonisi olan dokuz hastanın dahil edildiği vaka serisinde ise, bir hastada ilk doz uygulama sonrasında ARDS gelişerek yoğun bakıma alınmıştır. Diğer sekiz vaka başarı ile tedavi edilmiştir(47). Sonuç olarak, anakinra tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve en uygun tedavi dozunun belirlenmesi için devam eden çalışmaların sonuçlarını beklemek gerekmektedir.

Baricitinib

SARS-CoV, hava yolu hücrelerine girmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne öncelikli olarak bağlanırlar. Takiben, endositoz için, klatriin, adaptör protein-2 kompleksi (AP2) ve adaptörle ilişkili kinaz-1 (AAK1) rol oynamaktadır (48). Baricitinib, RA tedavisinde etkin ve güvenli bir JAK inhibitörüdür(49). JAK inhibisyonu, COVID-19'da hem inflamasyonu hem de hücreye virüs girişini etkileyebilir. Bu nedenle, Richardson ve ark., Baricitinibin SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili akut solunum yolu hastalığı için potansiyel bir tedavi olabileceğini bildirmiştir(50). Baricitinibin, COVID-19 hastalarında kullanımı ile ilgili yapılan bir pilot çalışmada, standart tedaviye ilave olarak Baricitinib alan 12 hasta, standart tedavi alan grup ile karşılaştırılmış hem birinci haftada hem de ikinci haftada, Baricitinib tedavisinin, klinik ve laboratuvar parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir(51). Bunun yanında Baricitinibin COVID-19 tedavisinde ideal bir seçenek olmadığı yönünde yayınlar da mevcuttur(52). Bununla birlikte, bu varsayımsal görüşler hem sitokin fırtınası hem de COVID-19 için klinik kullanım için daha fazla kanıt gerektirmektedir. Halen COVID-19 hastalarında Baricitinibin etkinliğini değerlendiren çalışmalar devam etmektedir. (NCT04320277 , NCT04340232 , NCT04321993)

SONUÇ

Yeni koronavirüs, SARS-CoV2 küresel olarak milyonlarca insan için bir tehdittir. Romatologlar mevcut COVID-19 pandemisini yakından izlemeli, kanıta dayalı öneriler beklenirken ampirik önleyici tedbirleri de uygulamalıdır. Hasta yönetiminde, komorbid durumlar dikkate alınarak, vakaların tek tek değerlendirilmesi ve ona göre tedavi stratejisi belirlenmesi gerekmektedir. COVID-19 hastalarında uygun immünsüpresif stratejilere karar verirken, günlük romatoloji

pratiğinde sık kullanılan bu tür ilaçlar için oldukça deneyimleri olan romatologların tedavi ekiplerine dahil edilmesi, hasta tedavilerindeki başarı şansını arttırabilir.

Kaynaklar

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020;109:102433.
2. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical virology*. 2020;127:104371.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
4. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2000;39 (S2):3-12.
5. Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, et al. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(1 Suppl 48):67-73.
6. EULAR COVID-19 Database. 18.05.2020 ed. https://www.eular.org/eular_covid19_database.cfm
7. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2020; 102575. doi:10.1016/j.autrev.2020.102575.
8. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Incidence and Clinical Course of COVID-19 in Patients with Connective Tissue Diseases: A Descriptive Observational Analysis. *The Journal of rheumatology*. 2020; <https://doi.org/10.3899/jrheum.200507>.
9. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(5):667-8.
10. Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, Caporali R. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? *Annals of the rheumatic diseases*. 2020; doi:10.1136/annrheumdis-2020-217615.
11. Cheng C, Li C, Zhao T, et al. COVID-19 with rheumatic diseases: a report of 5 cases. *Clinical rheumatology*. 2020;1-5. doi:10.1007/s10067-020-05160-x.
12. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):837-39.
13. Bozzalla Cassione E, Zanframundo G, Biglia A, Codullo V, Montecucco C, Cavagna L. COVID-19 infection in a northern-Italian cohort of systemic lupus erythematosus assessed by telemedicine. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020; doi:10.1136/annrheumdis-2020-217717.
14. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(4):R139.
15. Tang NL, Chan PK, Wong CK, et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clinical chemistry*. 2005;51(12):2333-40.
16. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmunity reviews*. 2020;19(5):102523. doi:10.1016/j.autrev.2020.102523.
17. Scaroni C, Armigliato M, Cannavo S. COVID-19 outbreak and steroids administration: are patients treated for Sars-Cov-2 at risk of adrenal insufficiency? *Journal of*

- endocrinological investigation. 2020;1-2. doi:10.1007/s40618-020-01253-1.
18. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine.* 2018;8(1). doi:10.3390/jcm8010015.
 19. Rheumatology BSf. Managing rheumatology patients. 2020. <https://www.rheumatology.org.uk/news-policy/details/Covid19-Coronavirus-update-members>
 20. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology.* 2013;52(1):53-61.
 21. Shale M, Czub M, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Anti-tumor necrosis factor therapy and influenza: keeping it in perspective. *Therapeutic advances in gastroenterology.* 2010;3(3):173-7.
 22. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology.* 2014;66(10):2675-84.
 23. Ministry TH. Guidance To Covid-19 (SARS Cov2 Infection). Turkish Health Ministry; 2020: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>
 24. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and covid-19. *Postgraduate medical journal.* 2020: doi:10.1136/postgradmedj-2020-137785.
 25. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal.* 2005;2:69.
 26. Multicenter collaboration group of Department of S, Technology of Guangdong P, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus p. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases.* 2020;43(3):185-8.
 27. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel medicine and infectious disease.* 2020;34:101663. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663.
 28. Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel medicine and infectious disease.* 2020;101738. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738.
 29. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine.* 2020; NEJMoa2012410. doi:10.1056/NEJMoa2012410.
 30. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clinical and experimental rheumatology.* 2020;38(2):337-42.
 31. Chu WM. Tumor necrosis factor. *Cancer letters.* 2013;328(2):222-5.
 32. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica.* 2020;1-6. doi:10.1007/s12250-020-00207-4.
 33. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? *Bmj.* 2020 Mar 26;368:m1252. doi:10.1136/bmj.m1252.
 34. Tufan A, GÜLER AA, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2020;50(SI-1):620-32.
 35. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
 36. Nasiripour S, Zamani F, Farasatinasab M. Can Colchicine as an Old Anti-Inflammatory Agent Be Effective in COVID-19? *J Clin Pharmacol.* 2020;10.1002/jcph.1645. doi:10.1002/jcph.1645.
 37. Deftereos S, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Colchicine as a potent anti-inflammatory treatment in COVID-19: can we teach an old dog new tricks? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;pvaa033. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa033.
 38. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111:102452. doi:10.1016/j.jaut.2020.102452.
 39. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated Interleukin-6 and Severe COVID-19: A Meta-Analysis. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25948. doi:10.1002/jmv.25948.
 40. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25964. doi:10.1002/jmv.25964.
 41. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2020;117(20):10970-5.
 42. Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity reviews.* 2020;102568. doi:10.1016/j.autrev.2020.102568.
 43. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms.* 2020;8(5):E695. doi:10.3390/microorganisms8050695.
 44. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;133(23):2465-77.
 45. Filocamo G, Mangioni D, Tagliabue P, et al. Use of anakinra in severe COVID-19: a case report. *Int J Infect Dis.* 2020;S1201-9712(20)30333-7. doi:10.1016/j.ijid.2020.05.026.
 46. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;S0091-6749(20)30634-5. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.002.
 47. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis.* 2020;annrheumdis-2020-217706. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217706
 48. Conner SD, Schmid SL. Identification of an adaptor-associated kinase, AAK1, as a regulator of clathrin-mediated endocytosis. *The Journal of cell biology.* 2002;156(5):921-9.
 49. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2019;58(10):1755-66.
 50. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-1. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
 51. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30228-0. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.017.
 52. Praveen D, Puvvada RC, M VA. Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105967. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105967.