

PANDEMİNİN ERKEN DÖNEMİNDE COVID-19 İÇİN POTANSİYEL TEDAVİ SEÇENEKLERİ: HIZLI SİSTEMATİK İNCELEME

Elife DİLMAÇ ARTUN¹⁺, Banu AYAR¹, Gülcan TECİRLİ¹

Özet

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı pandeminin erken döneminde, hastalığı tedavi edebilecek etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış bir tedavi bulunmamakla birlikte, tanı alan hastaların sağlık durumlarının ciddiyetine göre her ülkede farklı tedaviler uygulamaktadırlar. Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinin erken döneminde tedavide kullanılabilir potansiyel tedavi seçenekleri üzerine yapılan bilimsel çalışmalar ile ilgili hızlı bir gözden geçirme yapılması amaçlanmıştır. Literatür taraması, OVID-MEDLINE, Web of Science ve Dergipark veri tabanlarında 01.01.2020-25.04.2020 tarih aralığını kapsayacak şekilde yapılmıştır. Tarama sonucunda toplam 629 çalışmaya ulaşılmış ve değerlendirme sonrasında kalan 25 çalışma tam metin değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak; COVID-19 pandemisinin erken döneminde, hastalığın tedavisine yönelik etkinliği henüz bilimsel olarak kanıtlanmış bir tedavinin bulunmadığı, ancak farklı ilaçların potansiyel etkileri ile ilgili güçlü kanıtlar elde edebilmek için klinik çalışmaların halen devam ettiği ve mevcut ilaç seçeneklerine de potansiyel yan etkiler açısından dikkatli yaklaşılması gerektiğinin vurgulandığı görülmüştür. Tedavide kullanılabilir ilaçların etkilerine ilişkin tartışmaların geniş çaplı klinik araştırmalardan gelecek kanıtlarla cevaplanabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, Tedavi, İlaçlar

POTENTIAL TREATMENT OPTIONS FOR COVID-19 IN THE EARLY STAGE OF THE PANDEMIC: A RAPID REVIEW

Abstract

Although there is no proven effective treatment against SARS-CoV-2 infection in the early period of the pandemic, countries apply different treatments according to the severity of health status of patients. In this study, it is aimed to conduct a rapid review of scientific studies on potential drug options that can be used in early treatment of the COVID-19 pandemic. The literature review has been conducted in OVID-Medline, Web of Science and Dergipark databases in between the dates 01.01.2020-25.04.2020. As a result of the review, a total of 629 study have been accessed and after the assesment being made 25 studies were subject to full text evaluation. In the study, as a result we have seen at the early stage of COVID-19 pandemic that there have been no drugs that the efficacy has been yet proved scientifically. However, we have also seen that there are ongoing clinical trials in order to obtain strong evidence pertaining potential effects of the different kind of medicines and it has also been emphasized that there is a requirement to be cautious in terms of the potential side effects of current drugs. We believe the evidence obtained from the large-scale clinical trials will respond the ongoing debates for the effects of these medicines.

Key Words: COVID-19, SARS-CoV-2, Treatment, Drugs

Gönderim Tarihi (Received): 29.12.2020, Kabul Tarihi (Accepted): 06.01.2021

¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı, <https://orcid.org/0000-0003-2572-442X>, elife32@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1537-2387>, banu.ayar@saglik.gov.tr; <https://orcid.org/0000-0001-6244-3753>, gulcan.tecirli@saglik.gov.tr

⁺Sorumlu Yazar: Dr. Elife Dilmaç Artun, T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı, Bilkent Yerleşkesi, Üniversiteler Mah. Dumlupınar Bulvarı 6001. Cad. No:9, Çankaya, Ankara, +90 312 471 78 85, elife32@hotmail.com.

Atf için (cite this paper): Dilmaç Artun, E. Ayar, B. Tecirli, G. (2020). Pandeminin Erken Döneminde COVID-19 için Potansiyel Tedavi Seçenekleri: Hızlı Sistemik İnceleme. Eurasian Journal of Health Technology Assessment, 4 (2) , 36-48

1. Giriş

2019'da ortaya çıkan ve çok ciddi sonuçları olan koronavirüs hastalığına COVID-19 adı verilmiş olup, şu ana kadar insanları enfekte ettiği bilinen toplam 7 koronavirüs bulunmaktadır (Centers for Disease Control and Prevention, 2020):

- İnsan koronavirüsü 229E (HCoV-229E)
- İnsan koronavirüsü OC43 (HCoV-OC43)
- İnsan koronavirüsü NL63 (HCoV-NL63)
- İnsan koronavirüsü HKU1
- Şiddetli akut solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs (SARS-CoV-1)
- Orta doğu solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs (MERS-CoV)
- Yeni koronavirüs SARS-CoV-2

Yeni koronavirüs hastalığı, ilk olarak Çin'in Wuhan eyaletinde, Aralık ayının sonlarında, solunum yolu hastalığı belirtileri (ateş, öksürük, nefes darlığı) gelişen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanmıştır ve etkeni SARS-CoV-2 virüsüdür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)" olarak adlandırılmış, hastalığın 30 Ocak 2020 tarihinde, uluslararası düzeyde bir halk sağlığı sorunu olduğu ilan edilmiş ve 11 Şubat 2020 tarihinde de bu salgın "COVID-19" pandemisi olarak adlandırmıştır (DSÖ, 2020). Hastalık

oldukça bulaşıcı olup ana klinik semptomlarını ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı, baş ağrısı ve nefes darlığı oluşturmaktadır. Salgın Çin'den sonra başta Asya bölgesindeki ülkeler olmak üzere kısa sürede birçok ülkeye yayılarak tüm dünyayı etkileyen uluslararası bir boyuta ulaşmıştır.

Türkiye'de ilk COVID-19 vakası, birçok Avrupa ülkesinden sonra 10 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir. İlk vaka, belirtileri 3 Mart 2020'de başlayan ve 9 Mart 2020'de hastaneye başvuran 44 yaşında bir erkek hasta olup, COVID-19 ile ilgili ilk ölüm 17 Mart 2020'de gerçekleşmiş ve aynı tarihte toplam vaka sayısı 98'e ulaşmıştır (Demirbilek vd., 2020).

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı henüz kesin bir tedavi yöntemi bulunmamakla birlikte, ülkeler tanı alan hastaların sağlık durumlarının ciddiyetine göre farklı tedaviler uygulamaktadırlar. Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinin erken döneminde potansiyel tedavi seçenekleri üzerine yapılan bilimsel çalışmalar ile ilgili hızlı bir gözden geçirme yapılması amaçlanmıştır.

2.Yöntem

Çalışma, hızlı sistematik gözden geçirme yöntemi ile yapılmıştır. Araştırmada kullanılan araştırma stratejisi Tablo 1'de verilmektedir. Araştırmada, çalışma türünde vaka/olgu sunumu dışında ayrıma gidilme-

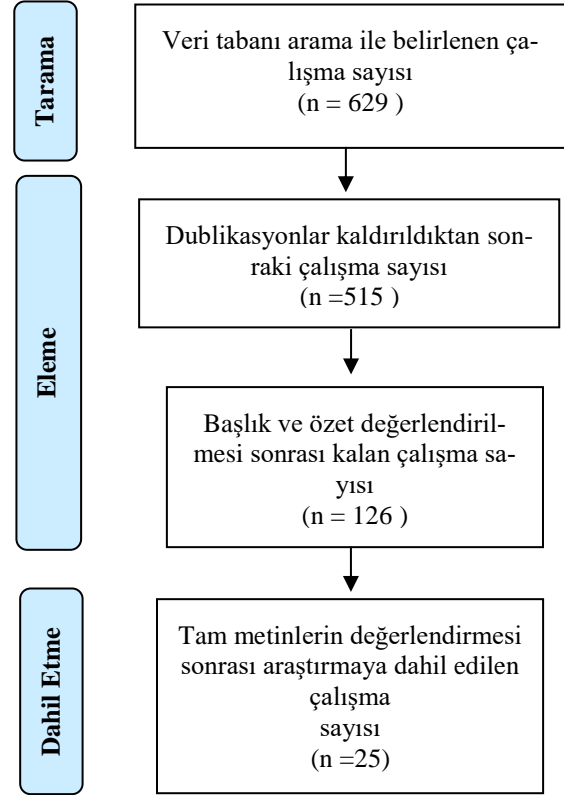
miş ve ilgili veri tabanlarında araştırma stratejisi kapsamında ulaşılan tam metinler değerlendirilmiştir. Hızlı gözden geçirme olduğu için kalite değerlendirme yapılmamıştır.

Tablo 1. Araştırma Stratejisi

Anahtar Kelimeler	“Covid 19 and treatment or cure or therapy” “Coronavirus 19 and treatment or cure or therapy” “Corona virüs and treatment or cure or therapy” “Sars cov2 and treatment or cure or therapy” “Novel corona virüs and treatment or cure or therapy”
Veri Tabanları	<ul style="list-style-type: none"> • OVID-MEDLINE, • Web of Science • Dergipark
Zaman Dilimi	Başlangıç: 01.01.2020 Bitiş tarihi:25.04.2020
Dil	İngilizce Türkçe
Kabul Kriterleri	1.Erişkin hastaları içeren çalışmalar 2.COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar 3.Türkçe ve İngilizce yapılmış çalışmalar 4. Tam metnine ulaşılabilen çalışmalar
Red Kriterleri	1.Özel durumlarda COVID-19 tedavilerini içeren çalışmalar 2.Vaka/olgu sunumları

Literatür taraması OVID-MEDLINE, Web of Science ve Dergipark veri tabanlarında 01.01.2020-25.04.2020 tarih aralığını kapsayacak şekilde yapılmıştır. Tarama sonucunda, toplam 629 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmalar da eleme işlemi, iki araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız şekilde kabul ve red kriterlerine uygun olarak

başlık ve özetler değerlendirilerek yapılmıştır. Değerlendirme sonrasında kalan 25 çalışma, tam metin değerlendirilmesine tabi tutulmuştur. Tarama sürecine ait PRISMA akış diyagramı Şekil 1’de sunulmaktadır.



Şekil 1. PRISMA Akış Diyagramı

3.Sistematik Gözden Geçirme

Literatür Özeti

Iyer ve ark. (2020), çalışmalarında, antiviral ajanlar, kardiyovasküler ilaçlar ve geleneksel Çin tıbbi ilaçlarının SARS- CoV2 enfeksiyonuna karşı kullanımının gündeme geldiğini ve COVID-19 tedavisi için bilinen ilaçlar arasında ilk olarak yüksek derecede patojenik viral enfeksiyonlara karşı, kanıtlanmış etkinliği olan farmakolojik ajanların

ele alındığını belirtmişlerdir. Bu ilaçların literatür de öne çıkanlarının ise; sıtma tedavisi için kullanılan klorokin (CQ) ve hidrokliklorokin (HCQ), remdesivir, HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan lopinavir/itonavir ve multipl sklerozu tedavi etmek için kullanılan interferon beta-1a olduğunu belirtmişlerdir.

Rabby (2020) tarafından, "COVID-19 tedavisi ve aşı, anti-viral ilaçlar, antimalaria ilaçları, COVID-19 için geleneksel çin tıbbi" anahtar kelimeleri ile bir sistematik literatür taraması (1 Ocak-25 Mart 2020) yapılmıştır. Başlangıçta 1153 makaleye ulaşılmış ve eleme sonrasında 22 çalışma derlemeye dâhil edilmiştir. Bu 22 makalenin, 8'i vaka raporu, 4'ü laboratuvar testleri, biri hayvan deneyi, diğer 9'u sıtma, ebola, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve orta doğu solunum sendromu (MERS) gibi viral enfeksiyonlarda ilaçların kullanımıyla ilgili deneyimlere dayalı tavsiye ve öneriler olduğu görülmüştür. Elde edilen verilere göre, mevcut herhangi bir tedavinin, klinik düzeyde COVID-19'un ortadan kaldırılmasına yönelik olarak, yeterli olmadığını ve insan üzerinde yapılan çalışmaların karşılaştırmalı verilerden yoksun olduğunu, hastaların belirli bir ilacın kullanımına veya alınan genel klinik bakıma bağlı olarak iyileşip iyileşmediğinin belirsizliğini koruduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, kullanılmak için erken olmasına rağmen, çoğu in vitro

olan çalışma verilerinden, kullanılan ajanların potansiyel yararlı etkileri olduğunun düşünüldüğü, sonucuna varılmıştır.

Ahn ve ark. (2020) tarafından, COVID-19 ve ilgili koronavirüslere karşı epidemiyoloji, teşhis, tedavi ve aşılarda mevcut duruma ilişkin bir derleme yapılmış ve tedavi bölümünde, nükleosid analoglar, klorokin, protease inhibitörleri gibi antiviral tedaviler ve hâlihazırda çalışmaları devam eden aşılarla ilişkin bilgiler verilmiştir. Nükleosid analoglar bölümünde, ebola virüs enfeksiyonları tedavisi için potansiyel ilaç adayları olan adenin analogu remdesivir ve karboksamid içeren guanin analogu ribavirin ve favipiravir'den bahsedilmiştir. Ayrıca, sıtma da güvenle kullanılan klorokin daha önceki çalışmalarda, SARS, MERS, HIV, ebola, hendra ve nipah virüslerine karşı in vitro antiviral aktivitesinin belirlendiği, SARS-CoV-2 enfeksiyonların da umut verici sonuçlar alındığı da belirtilmiştir. Çalışmada, HIV ilaçları olarak onaylanan proteaz inhibitörleri olan lopinavir ve ritonavirin SARS ve MERS'e karşı antiviral aktiviteleri olduğu bildirilmiştir. SARS-CoV-2 tedavisi için, hastalardaki HIV proteaz inhibitörlerinin antiviral aktivitesini test etmek için klinik araştırmaların başlatıldığı bununla birlikte, HIV proteaz inhibitörlerinin koronavirüs proteazlarındaki antiviral etkinliğinin tartışmalı olduğu da vurgulanmıştır.

Harapana ve ark. (2020) tarafından yapılan literatür taramasında, hastalığın nedensel etkeni, patogenez ve immün cevaplar, epidemiyoloji, teşhis, tedavi ve yönetimi ile kontrol ve önleme stratejilerinin hepsi gözden geçirilmiştir. Ampirik antibiyotik tedavisi ile kombine edilen oseltamivir gibi antiviral ilaçlar da COVID-19 tedavisinde, ebola virüsü için geliştirilmiş olan remdesivirin ABD’de yurtdışından gelen COVID-19 vakalarının tedavisinde kullanıldığı belirtilmektedir. MERS-CoV ve SARS-CoV için benzer tedavilerin uygulandığı, izolasyon, oksijen tedavisi, sıvı replasmanı dahil destekleyici tedavi ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için antibakteriyel tedavilerin önerildiği görülmüştür.

Dong ve ark. (2020), Çin’de, COVID-19’a özgü antiviraller bulabilmek için klorokin, favipiravir, arbidol, remdesivir, gibi çeşitli ilaçların etkinliklerini ve güvenliğini test etmek amacıyla klinik araştırmalar yapıldığını ve SARS-CoV-2’ye karşı potansiyel etkinliği olan ajanlarla ilgili bazı umut verici sonuçlar elde edildiğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar, Çin’de, 80 hastadan (deney grubu ve kontrol grubu dahil) oluşan bir grupta yapılan bir çalışmadan alınan ilk sonuçlara göre, favipiravirin, lopinavir/ritonavire göre daha güçlü antiviral etkiye sahip olduğunu gösterdiği, favipiravir tedavi grubunda hiçbir önemli advers etki kaydedilmediği ve lopinavir/ritonavir grubuna göre

anamlı derecede daha az advers etki tespit edildiği belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada, remdesivirin, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu güçlü bir şekilde bloke ettiğini ve yüksek bir seçicilik indeksine sahip olduğu, favipiravirin de Çin’de 15 Şubat 2020’de yeni influenza tedavisi için onaylandığı ve COVID-19 tedavisinde de klinik denemelerden geçtiği de belirtilmiştir.

Bebitoğlu ve ark. (2020) tarafından hidroklorokin ve klorokin ile ilgili yapılan bir çalışmada, hidroklorokin/klorokin 2002-2003 yıllarında yaşanmış SARS-CoV pandemisine karşı etkili olmasından yola çıkılarak SARSCoV- 2’e karşı da klinik olarak kullanıma başlanmış ve SARS-CoV-2 pandemisinde uygulanan tedavinin en önemli basamağını oluşturduğu vurgulanmıştır.

Chakraborty ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, son günlerde klorokin ve hidroklorokin COVID-19’un tedavisinde umut verici tedavi ajanları olarak görüldüğü belirtilmiştir. Randomize olmayan bir klinik çalışma sonucunda, COVID-19’a karşı daha iyi bir terapötik molekül olarak azitromisin ve hidroklorokin kombinasyonunun kullanımının etkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, 10 hastanede yapılan klinik deneylerde, sıtma tedavisinde kullanılan, klorokin fosfatın ve türevinin de COVID-19 ilişkili pnömoni tedavisinde etkililiği ve güvenliğini test edildiği ve bu

ajanların COVID-19'a karşı etkili olduğu sonucuna ulaşıldığı da ifade edilmektedir.

Şangay Materia Medica Enstitüsü ve Shanghai Tech Üniversitesi'nin ortak bir araştırma ekibi, 25 Ocak 2020'de SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel antiviral aktiviteye sahip 30 ajan bildirmiş, bu ajanların; indinavir, saquinavir, lopinavir, carfilzomib, ritonavir, remdesivir, atazanavir, darunavir, tipranavir, fosamprenavir, enzaplatovir, presatovir, abacavir, bortezo-mib, elvitegravir, maribavir, raltegravir, montelukast, deoxyrhapuriram, polirtegravi-r, montelukast, ebselen, tideglusib, px12, tdzd-8, siklosporin a ve cinanserin olduğu, ayrıca rhizoma polygoni cuspidati ve radix sophorae tonkinensis gibi Çin bitkisel ilaçlarının SARS-COV-2'ye karşı aktif bileşenler içerebileceği de belirtilmiştir (Li, 2020).

Yavuz ve Ünal (2020) tarafından yapılan çalışmada, Türkiye ve dünyanın her yerinde en çok kullanılan ilaçların klorokin, hidrosiklorokin, lopinavir/ ritonavir, favipiravir ve remdesivir olduğu belirtilmiştir.

Valencia (2020) tarafından SARS-CoV-2'nin viral kaynağı, tanımlanması, semptomları, bulaşması, tanı ve muhtemel tedavi stratejileri hakkında kısa bir inceleme yapılmıştır. Özellikle malarya ve otoimmün hastalıklarda kullanılan klorokin hakkında umut verici sonuçlar bulunduğu ifade edilmiştir. Klorokin ACE-2 akciğer hücre reseptörlerinin glikozilasyonunu etkileyerek

virüs hücre girişini azalttığı ve ilaç ile oluşan akciğer hücrelerindeki pH değişiklikleri (alkalinizasyon) de endozom fonksiyonundaki kilit adımlar bozuldukça viral replikasyonu geciktirdiği belirtilmiştir. Benzer şekilde, hidrosiklorokin de daha az toksik ve potansiyel olarak etkili bir tedavi olduğu ve halen devam eden çalışmalar ile remdesivir, klorokin, hidrosiklorokin, camostat mesilat ve tocilizumab ilaçlarının potansiyel tedaviler olarak incelendiği ve lopinavir ve ritonavirin ise etkili görülmediği ifade edilmiştir.

Jin ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmaya hastanede yatan 83 vaka, veri araştırması ve 2019-nCoV pandemisinin yönetimi için hazırlanan rehberler dâhil edilmiştir. Araştırma sonucunda etkili oksijen tedavisi şiddetle önerilmekte iken lopinavir/ritonavir tedavisi ile ilgili öneriler güçlü olmayıp hastalığı hafif şiddette geçiren hastaların toplum kökenli pnömoni için amoksisilin, azitromisin veya fluorokinolonlar gibi antibakteriyel ilaç kullanabileceği önerilmiştir.

Tu ve ark. (2020) tarafından Çin'de günümüzde halen araştırılmakta olan makul tedavi seçenekleri ve hastalığın geleceğini özetlemek amacıyla yürütülen çalışmada, yapılan ilk klinik çalışmalarda umut verici birkaç ilaç bulunduğu ve bu ilaçların viral replikasyonu önleyen influenza ilacı favipiravir ve endozomal giriş yolunu engelleyen

malarya ilacı hidroksiklorokin olduğu belirtilmiştir.

Gautret ve ark. (2020) tarafından Fransa'da COVID-19 tanılı hastalardan oluşan ve tek kollu bir çalışma da, HCQ için bilinen bir alerjisi, retinopatisi, G6PD eksikliği olan hastalar dışlanarak (6 hasta asemptomatik, 22 hastanın üst solunum yolu enfeksiyonu ve 8 hasta alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları göstermiştir) yapılan bir çalışma sonucunda çalışmaya dâhil edilen 20 olgunun (6. günde) tedavi edildiği ve viral taşıyıcılıkta belirgin bir azalma görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmanın küçük örneklem boyutuna rağmen, HCQ tedavisinin COVID-19 hastalarında viral yük azaltma / kaybolmasında önemli ölçüde etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ingraham ve ark. (2020) yaptıkları derlemede, Gauret ve arkadaşlarının bu çalışmasına geniş yer vermişler ve çalışmanın randomize, kör ve açık etiketli olması nedeniyle güçlü bir bilimsel veri sunmadığını ifade etmişlerdir.

Esposito ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, klorokin/hidroksiklorokin ile ilgili clinicaltrials.gov'a kayıtlı 63 klinik araştırma olduğu belirtilmektedir (14 Nisan 2020). Klorokin ve hidroksiklorokinin etkililiklerine ait verilerin büyük çoğunluğu *in vitro* veya *in vivo* incelemelerden elde edildiği, tüm deneylerin Mart-Nisan 2020 tarih aralığında olduğu ve çalışmaların kontrol

grupları dahil dünya çapında 9500 örneklemi temsil ettiği vurgulanmaktadır.

Zhang ve ark. (2020) çalışmalarını hazırladıkları sırada Çin'de o zamana kadar klorokin ve hidroksiklorokinin etkililiği ve güvenliğini ölçmek için 15 klinik çalışma yapıldığını ve bunlardan 8'inin klorokin, 6'sının hidroksiklorokin ve 1'inin de klorokin ve hidroksiklorokinin birlikte ele alındığı çalışmalar olduğu belirtilmektedir. Hidroksiklorokin alan 20 hastadan oluşan bir örneklem ile yapılan çalışmada, hidroksiklorokin ile yapılan 1-2 günlük tedavi sonucunda tüm hastaların klinik semptomlarının düzeldiği, 5 günlük tedaviden sonra ise 19 hastanın akciğer görüntülerinin düzeldiği ve bu bulgulara ek olarak, hafif hastaların hiçbirinde alevlenme görülmediği ifade edilmektedir. Güvenlikle ilgili olarak, ikisinde yan etki olarak hafif döküntü ve hafif baş ağrısı reaksiyonları görülmüş, tedavi rejimi yeniden düzenlenmesi ile bu belirtilerde ortadan kaybolmuştur.

Suna ve ark. (2020)'nın ramotologların otoimmün hastaları başarılı bir şekilde tedavi etmede uzun süreli hidroksiklorokin tedavisi (5 yıldan fazla 400 mg/gün) kullanım tecrübelerine dayanarak elde ettikleri görüşleri yer vermişlerdir. Çalışmaya göre, hidroksiklorokin sülfatın güvenli dozunun (günde 6-6.5 mg/kg) insanda 1.4-1.5 seviyesinde μM üretebildiği, hidroksiklorokinin

dokuda düşük seviyede birikime sahip olduğu ve bu nedenle, hidrosiklorokin için günde güvenli dozunun 400 mg olduğu belirtilmiştir. İlaç kullanımına uzun süre devam eden hastalarda yan etkiler görülebildiği vurgulanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu viral miyokardit ile ilişkisi göz önünde bulundurulması gerektiği ve kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda hidrosiklorokinden kaçınılması ve gerekliyse elektrokardiyogramla (EKG) takibinin yapılmasının gerektiği belirtilmiştir.

Hindistan'da klorokin ve hidrosiklorokin hakkında yakın zamanda yapılmış çalışmalar ve tartışmalar göz önüne alınarak, bu ilaçlar ile COVID-19 ilaçlarının yan etkilerini anlatan rehberler ve mevcut literatürün incelenmesi amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, COVID-19 ve bu iki ilaç ile ilgili insanlar üzerinde yapılan iki küçük çaplı çalışmada COVID-19 hastalarında bazı parametrelerde önemli derecede iyileşme gösterdiği vurgulanmıştır. Klorokin SARS-CoV hücrel reseptörünün glikolizasyonuna müdahale ederek viral enfeksiyonu engelleme potansiyeline sahip olduğu da belirtilmiştir. Kaynak kısıtlılığı ve COVID-19 nedeniyle aşırı yüklenmiş sağlık sistemleri olan Hindistan da dahil düşük ve orta gelirli ülkelerde klorokin ve hidrosiklorokin fiyatının ucuz olması özellikle diyabet ve diğer komorbiditeleri olan ve mortalite yüksek olan hastalarda COVID-

19'u önlemek için etkili bir strateji olarak kullanılması önerilmektedir (Singh vd., 2020).

Borba ve ark. (2020) çalışmalarında, şiddetli COVID-19 hastalarında klorokin dozunun güvenliğini ve etkililiğini değerlendirmek amacıyla, Brezilya Amazon Manaus'taki bir üçüncü basamak bakım tesisinde 23 Mart-5 Nisan 2020 tarihleri arasında, şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 81 yetişkin hasta ile paralel, çift kör, randomize, faz IIb bir klinik araştırma çalışması çalışmasına ait sonuçları paylaşmışlardır. Araştırmanın hipotezi, "28. günde yüksek doz grubundaki ölüm oranı, düşük doz grubundaki ölüm oranının yarısı olacak" şeklinde belirlenmiş ve hastalar, yüksek dozda klorokin (yani, 10 gün boyunca günde iki kez 600 mg klorokin) veya düşük dozda klorokin (yani, 1. günde günde iki kez 450 mg ve 4 gün boyunca günde bir kez) alacak şekilde iki kola ayrılmıştır. Bu nedenle, birincil son nokta 28. günde ölüm olarak belirlenmiştir. İkincil son noktalar ise 13. güne kadar ölüm, katılımcının klinik durumu, laboratuvar muayeneleri, 13. ve 28. günlerde elektrokardiyogram bulguları, hastanede kalış sırasındaki günlük klinik durum, mekanik ventilasyon (varsa) ve tamamlayıcı oksijen (varsa) süresi ve tedavinin başlamasından ölüme kadar geçen süre (gün olarak) olarak belirlenmiştir. 13. güne kadar ölüm, yüksek

doz grubunda % 39.0 (16/41) ve düşük doz grubunda % 15.0 (6/40) olarak gerçekleşmiştir.

Sahraei ve ark. (2020) tarafından hidrosiklorokin ve klorokin ilaçlarını karşılaştırmak için yürütülen bir çalışmada, bazı ülkelerde klorokin, hidrosiklorokin kadar geniş çapta mevcut olmadığı ve klorokin bulunamadığı durumlarda hidrosiklorokin kullanımının düşünülmesi önerilmektedir.

Arsene ve ark. (2020) tarafından SARS-CoV-2 enfeksiyonu güncel tedavi yaklaşımlarını anlamak amacıyla SARS-CoV-2 genom ve patojenik yönleri ile ilgili bir literatür araştırması yürütülmüş ve COVID-19 immunopatolojik mekanizma verileri özetlenmiştir. Klorokin/hidrosiklorokin ACE2 reseptör glikozilasyonu ve immunomodülasyonu engelleyerek pH'a bağlı viral replikasyon aşamalarını inhibe ettiği, azitromisin ve hidrosiklorokin kombine tedavi olarak verildiğinde bakteriyel süperenfeksiyonları önlediği, respiratuar viral enfeksiyonlara bağlı sitokin yapımını hafiflettiği sonucuna ulaşılmıştır. Hâlihazırda başka amaca uygun kullanılan antiviral ilaçlar, immunomodulator ilaçlar ve solunum tedavileri, şiddetli ve kritik COVID-19 hastaları için belli başlı seçenekler olarak işaret edilmiştir.

Moore (2020) tarafından yapılan çalışmada klorokin ve hidrosiklorokin dahil olmak

üzere bazı ilaçların in vitro ve deneysel olarak SARS-CoV-2'ye karşı etkili olduğu belirtilmiştir. Gupta ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada yer verilen randomize kontrollü bir çalışmada lopinavir/ritonavir'in klinik iyileşme ve mortalite açısından faydasının bulunmadığı, klorokin de halen ayrı ayrı çalışmalarda değerlendirilmekte olduğu ve gelecekte COVID-19 tedavisinde yer alabileceği belirtilmiştir.

Çin'de COVID-19'a bağlı pnömoni tedavisinde kinin veya hidrosiklorokin etkinliği ve güvenliğini test etmek için Wuhan, Jingzhou, Guangzhou, Beijing, Shanghai, Chongqing ve Ningbo'da bulunan 10 hastanede bir çalışma yapılmış ve 100 hastanın sonuçları incelenmiştir. Çalışma sonucunda, COVID-19 pnömonisi olan hastaların tedavisinde, klorokinin antiviral ve antiinflamatuvar etkisini kuvvetli bir şekilde açıklanabildiği belirtilmiştir. Çin'de yürütülen çok merkezli klinik çalışmalarda da malarya tedavisinde kullanılan klorokin fosfatın COVID-19 pnömonisinde belirgin etkinlik ve kabul edilebilir bir güvenilirliğinin olduğu görülmüştür. Acil klinik ihtiyaç göz önüne alınırsa klorokin fosfatın COVID-19'a bağlı pnömonide, gelecekte daha büyük nüfuslarda kullanılması ve Çin'in bir dahaki rehberlerine dahil edilmesi önerilmiştir (Gao vd., 2020).

Stahlmann ve Lode (2020) çalışmalarında, COVID-19 için henüz spesifik bir tedavi bilinmemekle birlikte, uygun bir ilaç arayışı sürdürdüklerini belirtmişlerdir. 11 Mart 2020'de, "COVID-19" anahtar kelimesi ile www.clinicaltrials.gov'a kayıt yaptıran 84 klinik araştırma olduğunu ve bu araştırmalarda incelenen etken maddelerin; immünoglobulinler, interferon, talidomid ve glukokortikoidler ile immünomodülatör'den Rusya'da influenza tedavisi için geliştirilen oseltamivir, darunavir ve umifenovir gibi virustatiklere kadar geniş bir yelpazede yer aldığı belirtilmiştir. Direncin gelişme olasılığı göz önüne alındığında, tedavi için birden fazla seçeneğe sahip olunmasının kesinlikle arzu edildiği, bugüne kadar antiviral terapötiklerle elde edilen deneyimlerin temelinde, viral genomun evrimsel mutasyonlarının, SARS-CoV-2'ye belirli maddelere direnç dâhil olmak üzere yeni özellikler kazandırması beklendiği vurgulanmıştır.

4. Sonuç

Yapılan hızlı sistematik tarama sonucunda, COVID-19 pandemisinin erken döneminde, hastalığın tedavisine yönelik etkililiği henüz bilimsel olarak kanıtlanmış bir tedavinin bulunmadığı ancak farklı ilaçların potansiyel etkileri ile ilgili güçlü kanıtlar elde edebilmek için klinik çalışmaların halen devam ettiği görülmektedir. Bununla birlikte, mevcut ilaçlarda da potansiyel yan etkiler açısından dikkatli olunması gerektiğinin

sıklıkla vurgulandığı görülmüştür. Bu ilaçların etkilerine ilişkin tartışmaların geniş çaplı klinik araştırmalardan gelecek kanıtlarla cevaplanabileceği düşünülmektedir.

5. Kısıtlılıklar

Yapılan sistematik taramanın kapsadığı dönemin (01.01.2020-25.04.2020) COVID-19 pandemisinin başlangıç aşamasında olduğunun dikkate alınması ve o günden bugüne tedavi yaklaşımı ile ilgili yürütülen klinik deneylerin sonuçlarının yeniden gözden geçirilmesinin faydalı olacağı ve taramaya dahil edilen çalışmaların kalite değerlendirmeye tabi tutulmadığı için yanlışlık riskine temkinli yaklaşılması gerektiği düşünülmektedir.

Not: Bu çalışma, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı bünyesinde hazırlanan "Pandeminin Erken Döneminde COVID-19'un Potansiyel Tedavileri Üzerine Hızlı Bir Sistematik Gözden Geçirme" isimli rapora dayanmaktadır.

Kaynakça

- Ahn, DG., Shin, HJ., Kim, MH., Lee, S., Kim, HS., Myoung, J. vd. (2020). Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020 Mar 28;30(3):313-324. doi: 10.4014/jmb.2003.03011. PMID: 32238757
- Arsene, AL., Ion-Bogdan Dumitrescu, IB., Drăgoi CM., Udeanu, DI., Lupulasa, D., Jinga IV. vd. (2020). A New Era for the Therapeutic Management

of the Ongoing COVID-19 Pandemic FARMACIA Vol. 68, 2. https://www.researchgate.net/publication/341036236_A_new_era_for_the_therapeutic_management_of_the_ongoing_COVID-19_pandemic

Bebitoğlu, B., Oğuz, E., Hodzic, A., Hatiboğlu, N. ve Kam, Ö. (2020) Klorokin/Hidroksiklorokin: COVID-19 Tedavisi ile Gündeme Gelen Eski Bir İlaça Farmakolojik Bakış, Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi, Ocak 2020; Cilt 25, Özel Sayı <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1115947>

Borba, MGS. Val, FFA. Sampaio, VS. Alexandre, MAA., Melo, GC, Brito vd. (2020). Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. PMID: 32330277.

Centers for Disease Control and Prevention (2020). (18.06.2020)<https://www.cdc.gov/coronavirus/COVID-19/index.html>.

Chakraborty, C., Sharma, AR., Sharma, G. Bhattacharya, M. ve Lee, SS. (2020). SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 4016-4026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329877/>

Demirbilek, Y., Pehlivan Türk, G., Özgüler, ZÖ. ve Alp Meşe, E. (2020) COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey Turk J Med Sci (2020) 50: 489-494 (28.05.2020). <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tbtkmedical/issue/53865/724486> ÜBİTAK doi:10.3906/sag-2004-187.

Dong, L., Hu, S. ve Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012. PMID: 32147628.

DSÖ (2020). Coronavirus disease (COVID-19) (20.06.2020). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>

Esposito, S., Noviello, S. ve Pagliano, P. (2020). Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. Le Infezioni in Medicina, n. 2, 198-211, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335561/>

Gautret, P, Lagier, JC. Parola, P. vd. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label nonrandomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205204/>

Gao, J.; Tian, Z. ve Yang, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci. Trends 2020, 14, 72–73.

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M. vd. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020, 30, 269–271.

Gupta, N., Agrawal, S. ve Ish, P. (2020). Chloroquine in COVID-19: the evidence Monaldi Archives for Chest Disease. Monaldi Archives for Chest Disease, Vol. 90 No. 1 (2020) <https://covid19.elsevier-pure.com/en/publications/chloroquine-in-covid-19-the-evidence>.

Harapana, H., Itoh, N., Yufika, A., Winardi, W., Keam, S., Te, H., Megawati, D. vd. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of infection and public health*, 13(5),

667–673.

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>.

Ingraham, NE., Boulware, D., Sparks, MA., Schacker, T., Benson, B., Sparks, JA. vd. (2020). Shining a light on the evidence for hydroxychloroquine in SARS-CoV-2. *Critical Care* (2020) 24:182.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187670/>

Iyer M., Jayaramayya, K., Subramaniam, MD., Lee, SB., Dayem, AA., Cho, SG ve Vellingiri, B. (2020). COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. *BMB Rep.* 2020 Apr;53(4):191-205. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.4.080. PMID: 32336317; PMCID: PMC7196187.

Jin, YH., Cai, L., Cheng, ZS., Cheng, H., Deng, T. vd. (2020). Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM) A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) *Military Medical Research* 7:4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029004/>

Li, T. (2020). Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerging microbes & infections*, 9(1), 582–585. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1735265>

Moore, N. (2020). Chloroquine for COVID-19 Infection *Drug Safety* volume 43, pages393–394(2020). <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-020-00933-4>

Rabby, IS. (2020). Current Drugs with Potential for Treatment of COVID-19: A Literature Review. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23(1):58-64. doi: 10.18433/jpps31002. PMID: 32251618.

Sahraei, Z., Shabani, M., Shokouhi, S. ve Saffaei, A. (2020). Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *International journal of antimicrobial agents*, 55(4), 105945.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105945>

Singh, AK., Singh, A., Shaikh, A., Singh, R. ve Misra, A. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(3), 241–246.

<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.011>

Stahlmann, R. ve Lode, H. (2020). Medication for COVID-19-an Overview of Approaches Currently Under Study. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Mar 27;117(13):213-219. doi:

10.3238/arztebl.2020.0213. PMID: 32343658; PMCID: PMC7196844.

Suna, X., Nib, Y. ve Zhanga, M. (2020). Rheumatologists' view on the use of hydroxychloroquine to treat COVID-19 *Emerging Microbes & Infections* 2020, VOL. 9. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1760145>

Tu, YF, Chien, CS., Yarmishyn, AA., Lin, YY., Luo, YH., Lin, YT. vd. (2020). A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 10;21(7):2657.

doi: 10.3390/ijms21072657. PMID: 32290293; PMCID: PMC7177898.

Valencia, DN. (2020). Brief Review on COVID-19: The 2020 Pandemic Caused by SARS-CoV-2. *Cureus*, 12(3), e7386. <https://doi.org/10.7759/cureus.7386>

Yavuz, S. ve Ünal, S. (2020). Antiviral treatment of COVID-19 *Turkish Journal of Medical Sciences.* *Turk J Med Sci* (2020) 50: 611-619 © TÜBİTAK

doi:10.3906/sag-2004-145. <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/issues/sag-20-50-si-1/sag-50-si-1-18-2004-145.pdf>

Zhanga, W., Zhaoa, Y., Zhanga, F., Wanga, O., Lib, T., Liuc, Z. vd. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology* 214 (2020) 108393. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102614/>