

COVID-19 TEDAVİSİNDE KOLŞİSİN VE NON-STERÖİD ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇ UYGULAMALARI

COLCHICINE AND NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG APPLICATIONS IN THE TREATMENT OF COVID-19

Esra NURLU TEMEL¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Isparta

Cite this article as: Nurlu Temel E. Colchicine and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Applications in the Treatment of COVID-19. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):157-162.

Öz

Yeni koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi tüm dünyayı etkileyen ve henüz önüne geçilemeyen bir kriz olarak varlığını devam ettirmektedir. Hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltacak tedavi arayışları içinde anti-inflamatuar etkinliğe sahip eski ilaçlar tekrar gündeme gelmiştir. Kolşisin immüno-modülatör ve potansiyel anti-viral özellikleri ile alternatif bir ilaçtır. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) tetiklediği hiperinflamasyonun kontrol altına alınması akut solunumsal hastalık sendromu (Akut respiratuar distress sendromu, ARDS) gelişimi için en önemli aşamadır. Farklı inflamasyon yollarını inhibe etmesi nedeni ile kolşisin tedavisi, COVID-19'da mortalite ile ilişkili ARDS gelişiminin önlenmesinde etkili olabilir. Yine bağışıklık sistemini baskılamaması, kullanım kolaylığı ve ekonomik olması diğer ilaçlara göre üstün özellikleridir. Bu derlemede kolşisin tedavisi ile birlikte, akut anti-inflamatuar etkileri nedeni ile COVID-19'da kullanılan non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) uygulamalarında, güncel bilgiler eşliğinde tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kolşisin, COVID-19, ARDS, ibuprofen, sitokin

Abstract

The new coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic continues to exist as an unavoidable crisis that affects the whole world. The old drugs with anti-inflammatory activity have come to the fore again in the search for treatment to reduce the morbidity and mortality of the disease. Colchicine is an alternative drug with immunomodulatory and potential anti-viral properties. Control of hyper inflammation triggered by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the most important stage for the development of acute respiratory disease syndrome (ARDS). Because of inhibiting different inflammation pathways, colchicine treatment may be effective in preventing the development of ARDS associated with mortality in COVID-19. Again, the lack of immunosuppression effect, ease of use, and being economical are its superior features compared to other drugs. In this review, along with colchicine treatment, non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) applications used in COVID-19 mostly due to its acute anti-inflammatory effects will be discussed in the light of current information.

Keywords: Colchicine, COVID-19, ARDS, ibuprofen, cytokine

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dresratemel@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 29.03.2021• Kabul tarihi/Accepted Date: 12.04.2021

ORCID IDs of the authors: E.N.T. 0000-0003-4618-168X

Giriş

SARS-CoV-2'ye bağlı olarak ortaya çıkan COVID-19 tüm dünyada hızla yayılmaya devam etmektedir. Pandemi süreci, hastalıkla mücadele noktasında klinisyenleri geleneksel ve yeni ilaçları kullanmaya yönlendirmiştir. Etkili bir COVID-19 yönetimi arayışı içinde bağışıklık sisteminin abartılı aktivasyonunu azaltmaya odaklı tedavi stratejileri ön plana çıkmıştır. Bu bağlamda, kolşisinin anti-inflamatuar özelliklere sahip diğer ilaçlarla birlikte COVID-19'un tedavisinde alternatif bir seçenek olabileceği öne sürülmüştür (1).

SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerin çoğunluğu hastalığı belirtisiz veya hafif belirtiler ile geçirir iken hastaların %20'de klinik bulgular şiddetli seyir gösterebilir (2). ARDS, SARS-CoV-2'nin tetiklediği yaygın akciğer inflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar ve kritik hastalarda mortalitenin en önemli sebebi olarak kabul edilir (3). Ayrıca COVID-19'da kalp, böbrek ve karaciğer hasarı gibi akciğer dışı organ hasarı da görülebilir (4). Anti-inflamatuar tedaviler ile COVID-19 hastalığının doğal seyri sırasında gelişen (ARDS, kardiyovasküler tutulum, renal hasar, çoklu organ yetmezliği) komplikasyonların önüne geçilmesi hedeflenir.

Kolşisin, uzun yıllardır ailevi Akdeniz ateşi (Familial Mediterranean Fever, FMF) Behçet Hastalığı, gut ve perikardit gibi birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılan eski bir ilaçtır. EBV, CMV, influenza B virüslerine bağlı gelişen perikardit, pnömoni, nedeni bilinmeyen interstisyel pnömoni ve otoimmün hastalıkların akciğer tutulumunda kolşisin kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (5-8). Bu kapsamda anti-inflamatuar ve anti-viral özelliklere sahip olan kolşisin COVID-19'da terapötik bir opsiyon olarak gündeme gelmiştir.

Etki Mekanizması

COVID-19 fizyopatogenezi konusunda yapılan çalışmalar, hastalığın ilerlemesinin üç aşamalı olduğunu göstermiştir (4). İlk faz; akciğer parankimi içinde yer alan hücrelerin virüs ile infiltrasyonu, ikinci faz veya pulmoner faz; immün sistemin aktivasyonu ile akciğer parankim hasarı, üçüncü faz; viral replikasyon ve salınım sırasında ortaya çıkan moleküller (PAMPs, DAMPs) ile aktive olan inflamasyon kaskadıdır (4). İnflamatuar kaskadın bu üçüncü aşaması, viral yük düşerken bile meydana gelebilir ve kolşisin tarafından hedeflenen bileşenlerden oluşur (sitokin fırtınasını tetikleyen inflamazomun aktivasyonu, nötrofillerin aktivasyonu ve nötrofil / tromboz arayüzü) (4,9). Kolşisin birçok farklı inflamatuvar yolak üzerinden etki edebilir.

İnflamazom İnhibisyonu

Doğal savunma sisteminin reseptörleri olarak kabul edilen makrofaj, nötrofil, monosit, dendritik ve endotel hücreleri üzerinde bulunan "Pattern Recognition Receptors (PRRs)" reseptörleri, ölü veya nekroz gelişmiş hücrelerden salınan "Pathogens Associated Microbial Patterns (PAMPs)" ve "Danger Associated Molecular Patterns (DAMPs)" moleküllerini tanırlar. Bu durum inflamatuvar yanıtın şiddetini, doğasını ve süresini kontrol eden sinyal yollarını aktive eder (10,11).

İnflamazom, inflamasyon üretme potansiyeli olan uyarıncıları algılayan ve buna yanıt olarak proinflamatuvar sitokinlerin üretim sürecini yöneten bir protein kompleksidir (12). "Nod-like receptor pyrin domain-containing 3 (NLRP3)" inflamazomu, DAMP'lara veya PAMP'lara yanıt olarak kaspaz-1 aktive edici bir platform (NLRP3, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC), caspase-1) oluşturmak için PRRs tarafından tanımlanır. Aktif hale geçen NLRP3 aracılı kaspaz-1, pro-interleukin-1 β (pro-IL-1 β) ve pro-interleukin-18 (pro-IL-18) sitokinlerinin biyolojik olarak aktif formlara dönüşmesine yol açar. NLRP3 inflamazomu, viral enfeksiyonlara karşı doğal savunma sisteminin esas molekülüdür. Aynı zamanda sitokin fırtınası ile birlikte şiddetli inflamasyona neden olan hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (13,14). Yapılan çalışmalarda COVID-19'da IL-18 ve IL-1 β düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş olup bu durum inflamazom aktivasyonunun göstergesi olabilir (15,16). Koronavirüsler tarafından üretilen ve "viroporin" olarak bilinen (E proteini, 3a proteini) viral proteinlerin de, sitokin fırtınasına yol açan inflamazom moleküllerini aktive ettikleri düşünülmektedir. Çünkü viroporin moleküllerinin, konak hücresinin zar yapısını değiştirerek enfekte hücrelerden SARS-CoV-2 salınımını ve buna bağlı olarak da inflamazom artışını kolaylaştırdıkları varsayılmaktadır (14).

Hücre iskeletini oluşturan mikrotübüller, α/β -tübülün dimerlerinin polimerizasyonu yoluyla oluşan dinamik proteinlerdir (4). Kolşisinin tübül yapılarına bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu inhibe etmesi, NLRP3 inflamazomunun oluşumunu ve aktive olmasını bloke eder (17,18). Buna bağlı olarak IL-1 β , IL-18 üretimi ile birlikte IL-6, TNF- α indüklenmesi ve makrofaj toplanması azalır (17). Kolşisinin bu etkisi COVID-19 patogenezi en önemli basamak olan ve mortalite ile ilişkilendirilen sitokin fırtınasının önüne geçebilir.

Nötrofillerin Adezyon, Kemotaksis ve Migrasyonunun İnhibisyonu

Kolşisinin plazma ve diğer immün hücreler ile karşılaştırıldığında nötrofiller içinde 16 kat daha fazla birik-

tiği tespit edilmiştir (18,19). Bunun sebebi hücre zarının önemli bir proteini olan ve birçok yabancı maddeyi hücrelerden dışarı pompalayan ATPaz bağımlı dışarı pompası p-glikoproteininin, nötrofiller üzerinde çok az ekspresyonu ile ilişkili olabilir (20). P-glikoproteinini kolşisin diğer hücrelerden uzaklaştırılmasını sağlarken, savunma sisteminin en önemli elemanı olan nötrofilleri kolşisinin hedefi haline getirmiştir. İnflamasyonun en önemli basamağı olan nötrofil-endotel adezyonu da selektin grubu adezyon moleküllerinin ekspresyonunun kolşisin tarafından azaltılması aracılığıyla engellenebilir (18,21). Yine kolşisin, nötrofillerin doku zedelenmesi olan bölgeye migrasyonunu mikrotübüllere bağlanarak azaltabilir. Ek olarak nötrofil elastisitesini etkileyerek de vasküler alandan inflamasyon olan dokuya ektravazasyonu önleyebilir.

Kolşisin bağımsızlık sisteminin en önemli elemanı olarak kabul edilen nötrofiller üzerine olan etkileri, COVID-19'da ARDS ile ilişkili hiperinflamasyonun kontrolü üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Süperoksid İyonlarının Üretiminin Azaltılması

Yapılan invitro çalışmalarda kolşisine bağlı olarak, hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin azaltılabildiği gösterilmiştir (22). ROS molekülleri, aynı zamanda sitokin fırtınasına yol açması muhtemel basamaklardan olan NLPR3 inflamazom tanımlanmasında da etkili olabilir (18). Sonuç olarak yapılan çalışmalarla süperoksid iyonlarının, kolşisin tarafından yapılan inhibisyona duyarlı olduğu ve COVID-19 tedavisinde bu mekanizmanın faydalı olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir.

İnflamatuar Sitokin Üretiminin Azaltılması

Kolşisinin, yapılan modellemelerde makrofajların TNF- α üretimini baskıladığı ve endotel hücreleri üzerindeki TNF- α reseptörlerini de azalttığı gösterilmiştir (23). Yakın zamanda yapılan deneysel bir ARDS çalışması da kolşisin tedavisinin, akciğerde nötrofil birikimini azaltarak ve dolaşımdaki lökositlerin aktivasyonunu engelleyerek akut akciğer hasarını sınırlayabileceğini göstermiştir (24). Sonuç olarak kolşisin, ARDS gelişimi ile yakından ilişkili bulunan sitokinleri (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-18, ve IL-6) ve lökosit fonksiyonlarını azaltabilmektedir (19,25). Bu çalışmalar, COVID-19 gibi akciğer hasarına neden olan durumlarda ARDS'nin önlenmesi için kolşisinin klinik gelişimini desteklemektedir.

Antiviral Etkinlik

Viral partiküllerin hücre içinde transportu mikrotübül ağı ve bileşenleri ile yakın ilişkilidir. Tübül ligandlarının, mikrotübül ağı sistemine bağlı olarak viral replikasyonu engelleme potansiyelleri vardır (18,26). Kolşisinin, mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek

hücre içinde viral replikasyonu anlamlı oranda düşürdüğü, Dang ve Zika virüse bağlı gelişen enfeksiyonlarda bildirilmiştir (27). Koronavirüs enfeksiyonlarında da hücre içine giriş için, spike proteininin sitoplazmik uzantısı, hücre iskelet yapısını oluşturan tübüller ile etkileşim içindedir (28). Kolşisin-tübülün kompleksi SARS-CoV-2'nin hücreye girişini ve çoğalmasını da bloke edebilir, ancak bu mekanizmayı onaylayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

COVID-19 Tedavisinde Kolşisin Klinik Kullanımı

Kolşisin, gut ve ailevi akdeniz ateşi (Familial Mediterranean Fever, FMF) dışında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) onayına sahip olmamasına rağmen oldukça geniş bir hastalık grubunda uygulanmaktadır. Uzun yıllardır kullanılan bir ilaç olması, iyi bilinen güvenlik profili, bağımsızlık sistemini baskılamaması, kolay bulunması ve düşük maliyet gibi pratik kullanım avantajları vardır. COVID-19 pandemisinde anti-inflamatuar bir ilaç olarak kullanımını gündeme gelmiştir.

Kolşisin kullanımını değerlendiren ilk randomize prospektif çalışma GRECCO-19'da, hastanede takip edilen ve yaş ortalaması 64 olan 105 hasta değerlendirilmiştir (29). Primer sonlanım noktası olarak kabul edilen klinik durumda bozulma, kolşisin alan grupta daha düşük oranda izlenmiştir (OR: 0.11; %95 GA, 0.01-0.96; p = .02). Bu çalışmada kolşisinin COVID-19 ile ilişkili miyokard hasarını hafifletme potansiyeli de değerlendirilmiştir. Ancak kardiyak hasarı gösteren biyobelirteç düzeylerinde gruplar arasında farklılık olmamıştır. Yan etki yönünden ise sadece diyare yakınmasına kolşisin kolunda daha sık rastlanmıştır. Bu çalışma, hasta sayısı yönünden istatistiksel bir sınırlamaya sahip olsa da kolşisin tedavisinin COVID-19'da etkinliğini, güvenliğini, dozaj ve uygulama zamanını belirleyecek iyi tasarlanmış çalışmaların yapılması için destekleyici olmuştur.

Kolşisinin oral kullanım kolaylığı ve COVID-19'da hastaneye yatmadan önce ARDS gelişimine yol açan hiperinflamasyonun kontrol altına alınması pencesinden yapılmış COLCORONA çalışmasında ise 4488 hasta değerlendirilmiştir. Çok merkezli, randomize, çift kör çalışmaya, yaş ortalaması en az 40 olan, 24 saat içinde tanı almış ve en az bir yüksek risk faktörüne (≥ 70 yaş, diyabet, hipertansiyon, solunum yolu hastalığı, koroner arter hastalığı, 48 saat devam eden en az 38.4°C ateş, dispne, lenfopeni, sitopeni veya lökositozun eşlik ettiği lenfopeni) sahip hastalar dahil edilmiştir. Hastaneye yatış ve ölüm oranı 30 gün boyunca ayaktan izlenen COVID-19 hastaları arasında, kolşisin tedavisi alan grupta daha düşük bulunmuştur (OR, 0.75; %95 GA, 0.57-0.99; p=0.04). Bu çalışma-

da dikkat çeken diğer bir nokta ise ciddi bir yan etki olarak değerlendirilen pulmoner emboli gelişiminin kolşisin tedavisi alan grupta daha sık ortaya çıkmasıdır ($p=0.01$). Yine sık görülen diyare yakınması kolşisin kolunda anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.0001$). COLCORONA'nın henüz ön inceleme aşamasında olması, beklenen süreden daha önce sonlandırılması ve sağ kalım eğrilerinin olmaması çalışmanın sınırlayıcı yönleridir (30).

COVID-19'da alternatif tedavi arayışlarının içinde kolşisin yer alması, FMF gibi hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun duyarlılığı ve ciddiyeti sorusunu da gündeme getirmiştir. Bourgubia ve arkadaşları tarafından Fransa'da yapılan bir çalışmada bu sorunun cevabı araştırılmış ve uzun süredir kolşisin kullandığı bilinen 342 hastaya telefon ile anket yapılmıştır. Üç yüz on beş kişinin SARS-CoV-2 ile karşılaşmadığı, 27 kişinin ise enfekte olduğu öğrenilmiştir. Enfekte olan 27 hastanın yedisi hastaneye yatırılmış ve altı hastada oksijen ihtiyacı gelişmiştir. Oksijen ihtiyacı gelişen hastaların üçü entübe edilmiş ve bu hastaların da ikisi kaybedilmiştir. Bu çalışmada, uzun süredir günlük kolşisin kullanımı ve FMF birlikteliğinin COVID-19 hastalığı için ek bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (31). Ancak FMF hastalarında günlük kolşisin kullanımının, COVID-19'un klinik sonuçlarına olan etkisi daha geniş çaplı çalışmalar ile değerlendirilmelidir.

COVID-19 tedavisinde kolşisin kullanımı FDA tarafından henüz onaylanmamış olup "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" tarafından yayınlanan COVID-19 rehberinde de yerini alamamıştır. COVID-19'da kolşisin tedavisini değerlendiren klinik çalışmalar devam etmektedir (32). Mevcut çalışmalar COVID-19 hastalarında kolşisin tedavisinin faydalı olabileceği yönde sinyaller vermektedir. COVID-19 pandemisinin hızla devam ettiği ve etkili bir tedavinin olmadığı düşünüldüğünde bu sinyaller göz ardı edilemez. Dolayısıyla farklı popülasyonları içine alan etkinlik, güvenlik, optimal doz ve uygulama zamanlaması açısından en iyi protokolü tespit edecek çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Farmakokinetik

Kolşisin emilimi jejunum ve ileumda gerçekleşir. Dağılım açısından nötrofiller içinde yoğunlaşmakla birlikte dokularda da birikebilir. Karaciğerde metabolize olur ancak %10-20 oranında böbrekler ile atılır (33). Özellikle şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez. Plasenta ve anne sütüne geçiş olabilir (33). Dar bir terapötik pencereye sahip olduğu unutulmamalıdır. Karaciğer, böbrek fonksiyonlarına ve ilaç etkileşimine bağlı olarak COVID-19 tedavisinde kullanılan dozlarda bile toksik etkiler ortaya çıkabilir (34). Sitokrom

P450 3A4 inhibitörleri (Klaritromisin, eritromisin, siklosporin, diltizem, ketokonazol, ritonavir, verapamil) ve P-glikoprotein inhibitörleri (amiodaron, atorvastatin, lovastatin, simvastatin, klaritromisin, eritromisin, siklosporin, digoksin, diltizem, kinidin, ritonavir, verapamil) kolşisin düzeylerini arttırarak ölümcül komplikasyonlara yol açabilir (4).

En sık diyare, mide bulantısı ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler görülür. Na/K ATP'az inhibisyonuna bağlı olarak Na ve su emilimi azaldığı için diyare ortaya çıkabilir. Daha nadir olmak üzere miyalji ve rabdomiyoliz görülebilir. Toksik dozlarda ise miyelosupresyona neden olabilir (34,35).

COVID-19 Tedavisinde Non-Steroid Antiinflamatuar İlaç Uygulamaları

Akut veya kronik hastalıklara bağlı olarak kullanılan bazı ilaçların, COVID-19 hastalığı sırasında olumsuz etkilere yol açabileceği düşünülmektedir. Bu ilaç grupları arasında tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılan NSAİİ da vardır. Yakın zamanda yayınlanmış bir derlemede; solunum yolu enfeksiyonlarından sonra gelişen, komplike pnömoni, plevral efüzyon, hastalığın uzaması, peritonsiller apse, enfeksiyonun birden fazla bölgeye yayılması veya süpürasyon gibi komplikasyonların NSAİİ ile ilişkili olabileceğinin bildirilmesi, bu görüşü en çok destekleyen veri olmuştur (35). Mart 2020'de Fransa Sağlık Bakanlığı, bu ilaçları kullanan ve altta yatan ek hastalığı olmayan bazı COVID-19 olgularında ciddi semptomlar görülmesi üzerine, NSAİİ kullanımı konusunda uyarılarda bulunmuştur (36). Bu dönemde en çok tartışılan ilaçlardan biri olan ibuprofenin, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptör aktivitesinde artışa neden olarak SARS-CoV-2'nin hücre içine girişini kolaylaştırabileceği düşünülmüştür (37,38). Bu kapsamda Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) 17 Mart 2020'de yaptığı açıklama ile COVID-19 şüphesi olan hastalarda ağrı ve ateşin yönetiminde ibuprofen kullanılmamasını önermiştir. DSÖ bu deklarasyonu iki gün sonra geri çekmiş ve COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda ibuprofen kullanımından kaçınılmasını gerektirecek yeterli bilimsel kanıt olmadığını ifade etmiştir (39). İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü "National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)" COVID-19 tanılı veya riski altında olan hastalarda akut NSAİİ kullanımı konusundaki bir derlemede; bu grup ilaçların ateş düşürücü etkilerinin yanı sıra solunum yolu semptomlarını baskılamasının klinik gidişe etkisinin değerlendirilmesi için çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir (40). Avrupa Kardiyoloji Derneği ise 2020 yılında yayınladığı kılavuzunda, kronik koroner sendromlarda sekonder koruma için ASA kullanımına devam edilmesini tavsiye etmiştir (41).

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar renal hasar ve gastrointestinal kanama yapma potansiyellerine rağmen yüksek oranlarda kullanılmaktadır. Özellikle enfeksiyon hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan ateş ve ağrının kontrolünde tercih edilen ilaç grubudur. Ancak COVID-19 tedavisinde NSAİİ kullanımının güvenli olduğunu destekleyen veriler kısıtlıdır. Rinott ve arkadaşları tarafından yapılan tek merkezli, küçük çaplı bir çalışmada COVID-19 tanısı alan, ibuprofen ve asetaminofen kullanıcısı olan hastalar arasında ölüm oranlarında ve solunum desteği ihtiyacında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (42). Yine Park ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, NSAİİ ve asetaminofen reçete edilen toplam 794 COVID-19 hastası değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da NSAİİ kullanımı ile mortalite ve ventilatör ihtiyacı arasında ilişki bulunamamıştır (43).

Sonuç

Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisinde etkili bir ilaç bulunamadığı için eski ilaçları da içine alan tedavi arayışları devam etmektedir. Hastalığın patogenezine yönelik edinilen bilgiler doğrultusunda, inflamasyonu kontrol altına alan ilaçlar ön plana çıkmıştır. Kolşisin başta FMF ve gut olmak üzere birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde yıllardır güvenle kullanılmaktadır. İmmün sistemin farklı basamaklarında etkili olduğu bilinen kolşisin, COVID-19 pandemisinde de terapötik bir alternatif olmuştur. Ancak şu ana kadar yapılmış çalışmalardan elde edilen veriler, COVID-19 tedavisinde kolşisin kullanımını için yeterli değildir. Kolşisin tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirecek geniş çaplı, randomize ve farklı toplulukları kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ağrı ve ateş yakınmasının giderilmesi için çok yaygın kullanım alanı bulan NSAİİ da pandeminin başladığı ilk günlerden itibaren tartışılan bir ilaç grubudur. Pandemi öncesi yapılmış bazı çalışmalarda, toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda NSAİİ kullanımı ile komplikasyon gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Semptomların baskılanması tanı ve tedavinin gecikmesine yol açabilir. Bu veriler, COVID-19 hastalarında NSAİİ kullanımının güvenliği ile ilgili bazı endişelere yol açmıştır. Günümüzde, COVID-19'da NSAİİ kullanımını destekleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu nedenle pandemi sürecinde COVID-19 tanısı alan hastalarda kronik hastalıklar için başlanmış NSAİİ tedavisinin kesilmesi veya rutin tedaviye eklenmesi önerilmemektedir. Ayrıca ilaç etkileşimleri göz önüne alındığında asetaminofen kullanımının daha uygun olduğu düşünülmektedir. NSAİİ'nin COVID-19 tedavisindeki yeri, daha ileri ve kapsamlı araştırmalar ile netlik kazanacaktır.

Kaynaklar

- Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1286–9.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–20.
- Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathologic review for clinicians. *Respir Med.* 2021;176:106239.
- Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: The case for colchicine. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;0:1-8.
- Gultekin, N, Kucukates, E. Microtubule inhibition therapy by colchicine in severe myocarditis especially caused by Epstein-Barr and cytomegalovirus co-infection during a two-year period: a novel therapeutic approach. *The Journal of the Pakistan Medical Association.* 2014;64(12):1420-3.
- Spoto S, Valeriani E, Locorriere L, Anguissola GB, Pantano AL, Terracciani F, et al. Influenza B virus infection complicated by life-threatening pericarditis: A unique case-report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):40.
- Ishizuka T, Hisada T, Monden T, Tsunekawa K, Iizuka K, Tsukagoshi H, et al. A case of non-specific interstitial pneumonia effectively treated with a combination of prednisolone and colchicine, in which granulation tissue was extensive. *Respirology.* 2005;10(4):541–4.
- Pereira EG, Guimarães TF, Bottino CB, D'Acri AM, Lima RB, Martins CJ. Sarcoidosis and chronic hepatitis C: Treatment with prednisone and colchicine. *An Bras Dermatol.* 2016;91(2):231–4.
- Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research.* 2020;126(10):1443–55.
- Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):240–73.
- Thompson MR, Kaminski JJ, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. *Viruses.* 2011;3(6): 920–40.
- Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature.* 2012;481(7381):278–86.
- Lamkanfi M, Festjens N, Declercq W, Berghe T Vanden, Vandenaabeele P. Caspases in cell survival, proliferation and differentiation. *Cell Death Differ.* 2007;14:44–55.
- Castaño-Rodríguez C, Honrubia JM, Gutiérrez-Álvarez J, De-Diego ML, Nieto-Torres JL, Jiménez-Guardeño JM, et al. Role of severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporins E, 3a, and 8a in replication and pathogenesis. *MBio.* 2018 ;9(3): e02325-17
- Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızal K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155302.
- Van De Veerndonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. Vol. 24, *Critical Care.* BioMed Central; 2020.
- Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillingier MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford);* 2018;57(1):4–11.
- Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use. *Current Pharmacology Reports.* Springer; 2020;6(4):137–45.
- Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2015;45(3) : 341-350.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein

- efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Med Hypotheses*. 1998;51(5):377–80.
21. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994–1002.
 22. Chia EW, Grainger R, Harper JL. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: A rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol*. 2008;153(6):1288–95.
 23. Ding AH, Porteu F, Sanchez E, Nathan CF. Downregulation of tumor necrosis factor receptors on macrophages and endothelial cells by microtubule depolymerizing agents. *J Exp Med*. 1990;171(3):715–27.
 24. Dupuis J, Sirois MG, Rhéaume E, Nguyen QT, Clavet-Lantier M-É, Brand G, et al. Colchicine reduces lung injury in experimental acute respiratory distress syndrome. *PLoS One*. 2020;15(12):1-15.
 25. Ribeiro SA, Lopes C, Amaral R, Amaral A. The therapeutic potential of colchicine in the complications of COVID19. Could the immunometabolic properties of an old and cheap drug help? *Metab Open*. 2020;7:100045.
 26. Jackman RW, Rhoads MG, Cornwell E, Kandarian SC. Microtubule-mediated NF- κ B activation in the TNF- α signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2009;315(19):3242–9.
 27. Richter M, Boldescu V, Graf D, Streicher F, Dimoglo A, Bartenschlager R, et al. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking of Combretastatin and Colchicine Derivatives and their hCE1-Activated Prodrugs as Antiviral Agents. *ChemMedChem*. 2019;14(4):469–83.
 28. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69(4):635–64.
 29. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open*. 2020;3(6):e2013136.
 30. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021.01.26.21250494.
 31. Bourguiba R, Delplanque M, Vinit C, Savey L, Gâteau G, Hentgen V, et al. Clinical course of COVID-19 in a cohort of 342 familial Mediterranean fever patients with a long-term treatment by colchicine in a French endemic area. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:539-40.
 32. EU Clinical Trials Register (2020). Clinical trials for Colchicine [online]. Website: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Colchicine> [accessed 16 March 2021].
 33. Enter medicine name or company (2019). Colchicine 500 micrograms Tablets [online]. Website: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6415/smpc> [accessed 18 March 2021].
 34. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol*. 2010;48(5):407–14.
 35. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*. 2019;8(6):786.
 36. BBC NEWS (2021) [online]. Website: <https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-51905372> [accessed 16 Mart 2021].
 37. Russell B, Moss C, Rigg A, Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: Should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedscience*. 2020;14(3):1023.
 38. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020;8(4):e21.
 39. World Health Organization (WHO) (2020). The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19 [online] 19 April 2020. Website: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19) [accessed 20 March 2021].
 40. National Institute for Health and Care Excellence (2020). COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19 [online] 14 April 2020. Website: <https://www.nice.org.uk/advice/es23/resources/covid19-rapid-evidence-summary-acute-use-of-nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-nsaids-for-people-with-or-at-risk-of-covid19-pdf-1158174128581>. [accessed 18 March 2021].
 41. European Society of Cardiology (2020). ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic [online] 10 June 2020. Website: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> [accessed 21 March 2021].
 42. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1259.
 43. Park J, Lee SH, You SC, Kim J, Yang K. Non-steroidal anti-inflammatory agent use may not be associated with mortality of coronavirus disease 19. *Sci Rep*. 2021;11(1):5087.