

COVID-19 HASTALARINDA FAVİPİRAVİR TEDAVİSİNİN MORTALİTEYE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: ERKEN PANDEMİ DENEYİMİ

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF FAVIPİRAVİR TREATMENT ON MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS: EARLY PANDEMIC EXPERIENCE

İD SAFİYE BİLGE GÜÇLÜ KAYTA¹ İD SEVİL ALKAN¹ İD ALPER ŞENER² İD EBRU DOĞAN³ İD HAKAN KARTAL⁴

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

²İzmir Kâtip Çelebi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Bayburt Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bayburt, Türkiye

⁴Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ÖZET

Giriş: COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlardan biri olan favipiravirin diğer tedavilere üstünlüğü konusu halen tartışmalıdır. Bu çalışmayla, hastanemizde yatarak takip edilen favipiravir alan hastalarda, ilacın tedaviye başlangıçta ya da sonradan eklenmesinin tedavi başarısı ve 28 günlük mortalite üzerinde bir fark olup olmadığını göstermeyi ve literatüre bu konuda katkıda bulunmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya 1 Haziran-1 Temmuz 2020 tarihleri arasında, COVID-19 tanısıyla hastanemize yatarak takip edilen SARS-CoV-2 PCR pozitif hastalar dahil edildi. Hastalara ait veriler geriye dönük olarak incelendi. Hastalar tedaviye favipiravirle başlananlar, ilk seçenek tedaviye yanıt alınmadığı için tedavi rejimine favipiravir eklenenler ve favipiravir almayanlar olarak üç gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 58,38±18,86 yıl, %59,4'ü erkek olan 662 hasta dahil edildi. 74 hastada mortalite gelişmiş olup, mortalite oranı %11,17 idi. Hastaneye yatırılan SARS-CoV-2 PCR pozitif hastaların %69'unda toraks BT'sinde %50'den fazla tutulum saptandı. Tedaviye favipiravir eklenenlerin yaş ortalaması 66,95±15,88 yıl olup, eklenmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Başlangıçtan itibaren favipiravir alanların viral klirens oranları daha yüksekti. Çalışmamızda da başlangıçtan itibaren favipiravir alanların %17,9'sinde, sonradan eklenenlerin ise %34'ünde 28. günde mortalite geliştiği saptandı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı.

Sonuç: Başlangıçtan itibaren favipiravir alanların viral klirens oranları daha yüksek ve mortaliteleri daha düşüktü. Favipiravir tedavisini geç başlamanın mortaliteyi artırdığı sonucuna varılabilir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, favipiravir, tedavi

ABSTRACT

Introduction: The superiority of favipiravir which is one of the agents used in the treatment of COVID-19, over other treatments is still controversial. With this study, we aimed to show whether there is a difference between the initial or subsequent addition of the drug to the treatment on the treatment success and 28-day mortality in hospitalized patients receiving favipiravir, and to contribute to the literature on this subject.

Material and method: PCR-positive patients who were hospitalized in our hospital with the diagnosis of COVID-19 between June 1 and July 1, 2020 were included in the study. The data of the patients were analyzed retrospectively. The patients were divided into 3 groups: those who started treatment with favipiravir, those who added favipiravir to the treatment regimen because there was no response to the first-line treatment, and those who did not receive favipiravir.

Results: A total of 662 patients, mean age of 58.38±18.86 years and 59.4% male were included in the study. Mortality developed in 74 people, and the mortality rate was 11.17%. More than 50% involvement was detected in thorax CT in 69% of hospitalized COVID-19 PCR positive patients. The mean age of those who added favipiravir to the treatment was 66.95±15.88 years, which was statistically significantly higher than the group that was not added. Those who received favipiravir from baseline had higher viral clearance rates. In our study, it was found that 17.9% of those who received it from the beginning and 34.0% of those who were added later developed mortality on the 28th day, and there was a statistically significant difference between these groups.

Conclusion: Those who received favipiravir from baseline had higher viral clearance rates and lower mortality. It can be concluded that late initiation of favipiravir treatment increases mortality.

Keywords: COVID-19, favipiravir, treatment

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinin artan vaka sayılarına rağmen, henüz spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır (1). Ribavirin, interferon, favipiravir ve lopinavir/ritonavir gibi çeşitli ilaçlar tedavide denenmektedir, ancak bu tedavilerin etkinliği ve birbirlerine üstünlüğü tartışmalıdır (1,2).

Favipiravir, Ribonükleik asit (RNA) virüslerinin RNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe eden bir antiviral ajandır. Favipiravir, Arenavirüsler, Bunyavirüsler ve Filovirüsler gibi

ölümcül hemorajik ateşe neden olduğu bilinen diğer RNA virüslerine karşı etkili bulunmuştur (3). Önceki yıllarda oseltamivire dirençli influenza türlerine karşı in vitro etkili olarak bulunmuştur. Ebola virüs tedavisinde de kullanılmıştır. COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (1,2). Ülkemizde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından COVID-19 tedavisinde tedavi seçeneği olarak önerilmiştir. 14 Nisan 2020 tarihinde Bilim Kurulu tarafından hazırlanan COVID-19 Tedavi Rehberi'nde başlangıçta veya tedavi yanıtı zıllığı durumunda, tek başına veya hidroksiklorokinle

Sorumlu yazar: Safiye Bilge Güçlü Kayta, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Telefon: +905359898460

E-mail: bilge_guclu92@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-8430>

Gönderim tarihi: 05.08.2022 **Kabul tarihi:** 03.01.2023

Atf: Kayta SBG, Alkan S, Şener A, Doğan E, Kartal H. COVID-19 Hastalarında Favipiravir Tedavisinin Mortaliteye Etkisinin Araştırılması: Erken Pandemi Deneyimi.

Eskisehir Med J. 2023; 4(1): 1-5

doi: 10.48176/esmj.2023.95

kombine tedavi olarak önerilmiştir (4).

COVID-19'lu bireylerin çoğunda tedavi almaksızın hastalığın kendiliğinden gerileyeceği düşünülse de hastaların yaklaşık %16-21'sinde hastalık ağır seyretmekte ve klinik tablo giderek bozulmaktadır (2,5). Özellikle kötü prognostik kriterlere sahip olan hastalarda inflamasyon ve akciğer hasarı nedeniyle klinik ilk günlerde dahi hızla bozulabilmektedir. Bu yüzden tedavi başlarken elimizde zaten kısıtlı seçenek olması nedeniyle, hangi aşamada hangi ajanın başlanacağı kararı kritiktir ve hayati öneme sahiptir. Ayrıca elimizde zaten kısıtlı sayıda bulunan ve mevcut tedavi seçeneklerinden en iyilerinden biri olan favipiraviri, hidrosiklorokin tedavisine yanıt alınmayan hasta grubu için kullanmak da oldukça akılcı bir seçenektir. Bu kararı erken aşamada ve hızlı bir şekilde vermek gerekmektedir. Ancak favipiravir tedavisinin etkinliği ve hastalığın hangi aşamasında başlanması gerektiği ile ilgili mevcut literatür bilgisi ne yazık ki sınırlıdır. Bu hasta grubunda favipiravirin etkinliğinin, güvenilirliğinin ve tedaviye eklenme zamanının değerlendirilmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada favipiravir tedavisinin başlangıçta ya da sonradan eklenmesinin tedavi başarısı ve 28 günlük mortalite üzerinde etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 1 Haziran-1 Temmuz 2020 tarihleri arasında, COVID-19 tanısıyla hastanemize yatarak takip edilen solunum örneklerinde SARS-COV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif hastalar dahil edildi. Hastalar tedaviye favipiravirle başlananlar, ilk seçenek tedaviye yanıt alınmadığı için hidrosiklorokin tedavisine favipiravir eklenenler ve favipiravir almayanlar olarak üç gruba ayrıldı. Mevcut çalışma erken pandemi döneminde yapıldı. O dönemde steroid tedavileri ve düşük molekül ağırlıklı Heparin tedavileri COVID-19 Rehberi'nde önerilmemekteydi. COVID-19 tanılı hastaların tedavileri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi'ne göre düzenlendi ve hastalar ilk andan itibaren favipiravir alan, favipiravir tedavisi klinik kötüleşme nedeniyle alan ve favipiravir almayan olarak hastalar olarak üç gruba ayrıldı. Bu üç grup hastanın tedavi başarısı ve 28 günlük mortalite oranları, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tutulum oranları ve laboratuvar bulguları kıyaslandı. Başlangıçtan itibaren favipiravir alan tüm hastalar hidrosiklorokin (HQ)/azitromisin ile kombine tedavi almıştı. Hastalara hastane otomasyon sistemi üzerinden tespit edilerek, geriye dönük olarak bu hastaların konsültasyon ve epikriz bilgileri gözden geçirildi. Hastaların rutin biyokimyasal tetkikleri ve toraks BT bulguları incelendi. 28 günlük mortalite yatan hastalar için servis epikrizlerinden, taburcu edilmiş hastalar için ise poliklinik takip verilerinden elde edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistik paket programı SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Versiyon 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) sürümü ile analiz edilerek kıyaslamalar yapıldı. Sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler tanımlayıcı verilerin sunumunda kullanıldı. Kategorik verileri karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılması için Student t-testi ve Tek Faktörlü Varyans Analizi ile, normal dağılıma uyumlu olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

Araştırmaya alma ölçütleri. Her iki cinsiyetten 18 yaş üstü olup SARS-COV-2 PCR testi pozitif olan ve hastaneye yatırılmış olgular.

Araştırmaya almama ölçütleri: 18 yaşından küçük olanlar, COVID-19 tanısı dışlanan olgular, SARS-COV-2 PCR testi negatif olgular.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $58,38 \pm 18,86$ yıl, %59,4'ü erkek cinsiyette olan 662 hasta dahil edildi. 74 hastada mortalite gelişmiş olup, mortalite oranı %11,17 idi. Hastaneye yatırılan SARS-COV-2 PCR pozitif hastaların %69'unda toraks BT'sinde %50'den fazla tutulum saptandı. Tedaviye favipiravir eklenenlerin yaş ortalaması $66,95 \pm 15,88$ yıl olup, eklenmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Başlangıçtan itibaren favipiravir alanların viral klirens oranları daha yüksekti. Favipiravir almayan grubun %8'inde, başlangıçtan beri alanların %17,9'unda sonradan eklenenlerin ise %34'ünde mortalite geliştiği saptandı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (Tablo 1). Başlangıçtan itibaren favipiravir kullanan hastaların beyaz küre (WBC), ferritin, D-dimer, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), trombosit değerleri daha yüksekti. Favipiravir eklenen grubun trombosit değerleri ve lenfosit sayısı daha düşük ve C-reaktif protein (CRP) değerleri daha yüksekti. Ancak trombosit değerleri için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. WBC değerleri incelendiğinde başlangıçta favipiravir alanların WBC ortancası 12 mcL, sonradan eklenenlerin 7,7 mcL, hiç almayanların 7,5 mcL olarak saptandı (Kruskal Wallis test, $p < 0,001$). Başlangıçta favipiravir alan grubun WBC ortancası diğer iki gruba göre yüksekti (Dunn-Bonferroni Post Hoc karşılaştırması, $p < 0,001$). CRP düzeyi ortancaları başlangıçta favipiravir alanlarda 6,19, sonradan eklenenlerde 8,8, hiç almayanlarda 1,7 idi (Kruskal Wallis testi, $p < 0,001$). Favipiravir almayan grubun CRP düzeyi

ortancaşı diğer iki gruptan düşüktü (Dunn-Bonfroni Post Hoc karşılaştırması, $p<0,001$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Pandeminin üçüncü yılına yaklaşan bu günlerde, tedavi konusunda henüz fikir birliği bulunmamaktadır. COVID-19 çalışmaları küresel düzeyde hız kesmeden devam etmektedir. COVID-19 tedavisinde en önemli stratejik yaklaşım ölümcül seyreden akut solunum yetmezliği sendromunu önlemektir. COVID-19 için etkili olabilecek tedaviler konusunda ülkelerin rehberleri arasında farklı

Tablo 1. Çalışmaya Dahil Edilenlerin Favipiravir Alma Durumuna Göre Başlangıç Laboratuvar Değerleri.

Değişkenler	Başlangıçta favipiravir alan (n=50) Ortalama± SS	Sonradan eklenen (n=84) Ortalama± SS	Favipiravir almayan (n=558) Ortalama± SS	p
WBC (mcl)	12 (0,8-164)	7,7 (2,4-44,3)	7,5 (2,6-36)	0,001*
CRP (mg/dl)	6,19 (0,1-46,6)	8,8 (0,4-49,2)	1,7 (0-70,1)	0,001*
Ferritin (ng/ml)	354,5 (32,8-2000)	324,4 (27,8-2000)	148,0 (4,2-5283)	0,001*
Hemoglobin (gr/dl)	12 (5-16)	12 (5-18)	13 (7-19)	0,001*
Trombosit (mcl)	228000 (47000-537000)	210500 (47000-664000)	216500(36000-930000)	0,857*
Lenfosit (mcl)	1000 (100-23900)	900 (200-8500)	1500 (100-24200)	0,001*
D-dimer (µg/L)	702 (0,54-16724)	447 (0,65-3887)	199 (0,11-7456)	0,001*
ALT (U/L)	20,15 (5-486)	18,4 (3,6-107)	17,7 (3,9-3290,7)	0,022*
AST (U/L)	27,7 (7-769)	27 (11-204)	21,1 (8,5-7389,4)	0,001*
Lenfopeni varlığı (n, %)	22 (44)	41 (48,8)	101 (19,2)	0,001**

* Kikare, ** Kruskal Wallis testi, SS: Standart sapma, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C reaktif protein, WBC: Beyaz küre

Tablo 2. Farklı Tedavi Modaliteleri Alan Hasta Özellikleri ve Klinik Sonuçların Kıyaslanması

Değişkenler	Toplam (n=662) %	Başlangıçtan itibaren favipiravir alan (n=50) %	Favipiravir eklenen (n=84) %	Favipiravir almayan (n=558) %	P değeri
Hasta Özelliği					
Yaş (ort±ss)	58,38±18,86	66,52±15,67	66,95±15,88	56,25±19,01	0,001*
Cinsiyet (Erkek)(n, %)	393 (59,4)	33 (66)	50 (59,5)	310 (58,7)	0,605*
Toraks BT tutulumu (%50'den fazla) (n, %)	457 (69, 1)	46 (92)	47 (56)	364 (69)	0,0001**
DM (n, %)	104 (15,7)	9 (18)	20 (23,8)	75 (14,2)	0,90**
HT (n, %)	189 (28,5)	19 (38)	30 (35,7)	140 (26,5)	0,075*
Kalp hastalığı (n, %)	112 (16,9)	10 (20)	20 (23,8)	82 (15,5)	0,161*
Kronik böbrek yetmezliği (n, %)	22 (3,3)	4 (8)	3 (3,6)	15 (2,8)	0,237*
Malignite (n, %)	32 (4,8)	4 (8)	6 (7,1)	22 (4,2)	0,316*
Klinik Sonuçlar					
Takipte oksijen ihtiyacında artış (n, %)	74 (11,2)	11 (22)	26 (31)	37 (7)	0,0001**
28 günlük dönemde mortalite gelişme (n, %)	74 (11,2)	15 (17,9)	17 (34)	42 (8)	0,0001**
Viral klirens (n, %)	457 (69, 1)	46 (92)	47 (56)	364 (69)	0,0001**

* Kikare, ** Kruskal Wallis testi, BT: bilgisayarlı tomografi, DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, ort: ortalama, SS: Standart sapma.

yaklaşımlar mevcuttur. Hafif ve orta hastalık tablosu varlığında İtalya, Fransa, Hollanda ve İsviçre rehberlerinde

antiviral tedavi önerisi yoktur (1,5). 55 yaş üzerinde olmak, altta yatan akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, biyolojik ajan kullanımı, organ nakli, HIV (insan immün yetmezlik virüsü) enfeksiyonuna sahip olmak gibi durumlar, literatürde COVID-19 için hastalığın ağır seyretmesi açısından riskli durumlar olarak bildirilmiştir (5). Favipiravir, bazı ülkelerle benzer şekilde ülkemizde de COVID-19 tedavisinde en önemli tedavi seçeneklerinden biridir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi'nde tek başına veya hidroksiklorokinle birlikte favipiravir tedavisi önerilmektedir (4). Biz de pandeminin ilk başlangıcındaki favipiravir uygulamasını değerlendirerek, hastalık seyrine etkisini araştırmayı amaçladık. Mevcut çalışma favipiravir tedavisinin başlama süresini irdelleyen bir çalışma olup, benzer çalışmaya ulusal literatürde rastlanmadı.

Çalışmamızda hastalara verilen favipiravir tedavileri tamamen rehber önerisi doğrultusunda yapılmış olup, hastalara müdahalede bulunulmayarak geriye dönük inceleme yaptık. Çalışma alt grupları arasında altta yatan hastalıklar açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Güncel bir meta-analiz çalışmasında (6) toplam 1798 çalışma incelenmiştir. Favipiravir tedavisi alanlarda 14. günde anlamlı klinik düzelme olduğu ve favipiravir alanlarda klinik bozulma oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (6). Çalışmamızda da başlangıçtan itibaren favipiravir alanların viral klirens oranları daha yüksekti. Favipiravir almayan grubun %8'inde, başlangıçtan itibaren alanların %17,9'unda sonradan eklenenlerin ise %34'ünde mortalite geliştiği saptandı ve bu gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. Bu bulgular eşliğinde favipiravir tedavisini erken başlamanın gerek viral klirensi gerekse mortaliteyi azaltabileceği sonucuna varılabilir. Ayrıca tedaviye favipiravir eklenenlerin %31'inde, başlangıçtan itibaren favipiravir alanların ise %22'sinde oksijen tedavi ihtiyacında artış olması ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık olması, favipiravirin tedavi etkinliğini kanıtlanmış olduğunu gösterebilir.

COVID-19 seyri sırasında, hastanede yatan hastaların hastaların %14-53'ünde aminotransferaz ve bilirübin seviyelerinde hafif yükselme olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir. COVID-19 hastalarında en sık görülen anormallik aminotransferaz yüksekliğidir (7). Bu nedenle favipiravir ile tedavi edilen hastalarda görülen ALT, AST yüksekliğini tamamen favipiravirle ilişkilendirmek yanıtıcı olabilir (8). İzci-Çetinkaya ve ark. (9) ise favipiravir tedavisi alan COVID-19 hasta grubunda, ALT, LDH ve GGT değerlerini anlamlı yüksek tespit etmiştir. Çalışmamızda ise favipiravir alma durumlarına göre kıyaslamada ALT değerleri için gruplar arasında istatistiksel anlamlı bulguya rastlanmadı. AST değerleri ise favipiravir almayan grupta

diğer gruplara göre daha düşük olarak saptandı.

Farklı klinik evrelerde COVID-19 hastalığı olan 236 hastanın (%88,6'sı şiddetli değildi) değerlendirildiği bir çalışmada, favipiravir ile Arbidol (Umifenovir) karşılaştırılmış ve favipiravir ile 7. günde klinik iyileşmede olası bir artış bildirilmiştir (10). Şiddetli olmayan 80 COVID-19 hastasını içeren bir çalışmada ise, favipiravir lopanivir/ritonavir ile karşılaştırılmış ve yedinci günde favipiravir ile viral klirensin arttığı bildirilmiştir (3). Ancak Cai ve ark. (3) çalışması, yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında randomize olmaması nedeniyle düşük kanıt düzeyinde olarak değerlendirilmiştir (11). Ülkemizden yapılan 204 yatan COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada, favipiravir kullanımı hastanede yatan COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltmada lopanivir/ritonavirden daha etkili olarak bulunmuştur. Bu çalışmada favipiravir kullanan hastalarda yoğun bakıma yatış ve mortalite oranları daha düşük saptanmıştır (12). Yine ülkemizden yapılan başka bir çalışmada, favipiravir tedavisi lopanivir/ritonavir ile karşılaştırılmış ve lopanivir/ritonavir tedavisi ile viral klirens oldukça yüksek iken yan etki hastaların büyük çoğunluğunda saptanmıştır. Favipiravir kullanan hastalarda viral klirens lopanivir/ritonavir koluna göre daha az olmakla beraber ilaca bağlı gelişen yan etkilerin daha az olduğu saptanmıştır (13). Başka bir çalışmada ise hastanede yatan COVID-19 hastaları favipiravir kullanımına göre iki gruba ayrılmış olup, favipiravirle tedavi edilen grupta daha az mortalite görülmesine rağmen, istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (14). Ayrıca, favipiravir kullanan şiddetli olmayan COVID-19 hastalarını inceleyen başka bir çalışmada, favipiravir kullanan hastalarda daha düşük oksijen satürasyonları, daha yaygın radyolojik tutulum ve daha yüksek CRP seviyeleri olmasına rağmen, favipiravirin laboratuvar parametrelerini iyileştirmede ve ateşi kontrol etmede lopanivir/ritonavir tedavisinden daha etkili olduğunu bildirilmiştir (15). Merkezimizde farklı örneklem ile yapılan bir başka çalışmada ise, favipiravir ve o dönemki Sağlık Bakanlığı Rehberi'ne göre verilen diğer tedavilerin sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada favipiravire bağlı daha yüksek ölüm oranları saptanmış olup, favipiravirin pandeminin ilk döneminde sadece kritik hastalara uygulanmasından kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır (16).

Çin Klinik Araştırmalar Kayıt Defteri'nde (ChiCTR) ve Uluslararası Klinik Araştırmalar Kayıt Platformu'nda (WHO ICTRP) halihazırda kayıtlı SARS-CoV-2 için en az 18 farklı klinik çalışma, COVID-19 tedavisinde favipiravir kullanmayı önermektedir (17). Ancak 2021'de yapılan yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında, toplam 2702 çalışma, 1636 hasta ve 12 klinik çalışma analiz edilmiş olup, randomize olmayan çalışmaların önemli bir önyargı riski taşıdığı tespit edilmiştir. Bu meta-analiz verileri, orta ila şiddetli COVID-19 hastaları için favipiravirin üstünlüğünün olmadığını ortaya

koymuştur (18).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada favipiravire erken başlamanın PCR negatifliği ve hastalığın ilerlemesi üzerinde etkisi olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ilerleme olmaması, kontrol radyolojik incelemede yeni bir bulgunun olmaması ve eşlik eden klinik kötüleşmenin olmaması olarak tanımlanmıştır. Ancak, favipiravir tedavisine erken başlamanın tahmini sağkalım süresi üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını saptanmıştır (19). Ülkemizden yapılan bir başka çalışmada (20) ise, eğilim skoru eşleştirmesinden sonra 42 favipiravir ve HCQ/AZ kullanan 42 hastayı karşılaştırılmıştır. Eşleştirme öncesi yoğun bakıma sevk ve/veya ölüm oranları açısından tedavi grupları arasında istatistiksel fark bulunurken ($p=0,031$), eğilim skoru analizinden sonra bu farkın anlamlı olmadığı bildirilmiştir ($p=0,250$). Favipiravire ile tedavi edilen hastalar, HCQ/AZ grubuna göre yaklaşık bir gün daha hastanede kalmışlardı, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (9,02 gün-8.14 gün, $p=0,903$). Her iki grupta da özellikle favipiravire grubunda taburculukta AST, ALT ve LDH seviyeleri artmıştı. Bu çalışma sonucunda, favipiravirin pnömoni ile hastanede yatan hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde HCQ/AZ'den üstün olmadığı sonucuna varılmıştır (20). Çalışmamızda da başlangıçtan beri alanların %17,9'unda sonradan eklenenlerin ise %34'ünde mortalite geliştiği ve bu gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı.

SONUÇ

Favipiravirin güvenilirliği ve COVID-19'da kullanılması hakkında literatür bilgisi yeni oluşmaya başlamıştır. Ancak bu konuda birçok klinik çalışma devam etmektedir. Çalışmamızda sonuçlarına göre, COVID-19 tedavisinde iyi bir alternatif gibi görünmekle birlikte, halen yeterli veri yoktur. Bu nedenle dikkatli kullanılmasında yarar vardır. Geçmiş deneyimlerin kanıta dayalı olarak paylaşılması literatüre katkı sağlayacaktır. Çalışmamız gerçek yaşam verisini sunması açısından değerli olabilir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu'ndan 04 Mayıs 2020 tarihinde ve Çanakkale On sekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03 Haziran 2020 tarihinde 11-08 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışma retrospektif yapıldığı için hasta onamı alınmadı.

Yazarlık Katkısı:

Fikir/Kavram: SDBK, SA, AŞ, Tasarım/Dizayn: SBGK, SA, AŞ, Denetleme/Danışmanlık: AŞ, ED, HK, Veri Toplama ve/veya işleme: SDBK, AŞ, Analiz ve/veya Yorum: HK, ED, SBGK, Literatür Taraması: SA, HK, ED, Makalenin Yazımı: SDBK, SA, ED, Eleştirel İnceleme: AŞ, HK, Kaynaklar ve

Fon Sağlama: -, Malzemeler: SBGK.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Kaynaklar: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. Turk J Med Sci 2020;50:6119. doi:10.3906/sag-2004-145
2. Jordan PC, Stevens SK, Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. Antivir Chem Chemother 2018; 26:2040206618764483. doi:10.1177/2040206618764483
3. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing) 2020; 6:1192-8. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
4. COVID-19 Rehberi. Available at: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf Accessed June 15, 2022.
5. Şener A. COVID-19 (SARS Cov-2) Tedavisi. J Biotechnol & Strategic Health Res 2020; 4: 97-104.
6. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. Virol J 2020; 17:141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z.
7. Alıracı I, Alkan Çeviker S. COVID-19 Karaciğer Tutulumu ve Altta Yatan Karaciğer Hastalığı Olanlarda Hastalık Seyrinin İrdelenmesi: Derleme. J Biotechnol & Strategic Health Res 2020; 4: 206-11.
8. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. Avifavir for treatment of patients with moderate COVID-19: interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2021; 73:531-4.
9. İzci-Çetinkaya F, Karagöz H, Yıldız O. Comparison of liver safety of favipiravir and hydroxychloroquine in COVID-19 treatment. Klimik Derg 2020; 33: 235-40.
10. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. Front Pharmacol 2021; 12:683296.
11. Liu W, Zhou P, Chen K, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2020;192(27): E734-E744. doi: 10.1503/cmaj.200647.
12. Çınarka H, Günlüoğlu G, Çörtük M, et al. The comparison of favipiravir and lopinavir/ritonavir combination in COVID-19 treatment. Turk J Med Sci 2021; 51:1624-30.
13. Eroğlu E, Tarakçı A, Çölkesen F, et al. COVID-19 Hastalarında Lopinavir/Ritonavir ve Favipiravir Deneyimi. J Contemp Med 2020; 10: 642-6.
14. Dheir H, Yaylacı S, Sipahi S, et al. The effectiveness of favipiravir treatment in severe COVID-19 pneumonia: A single center experience. Konuralp Tıp Derg 2021; 13: 4-10.
15. Ayten O, Şaylan B. Comparison of non-severe COVID-19 pneumonia patients treated with lopinavir/ritonavir and favipiravir. J Surg Med 2020; 4: 970-3.
16. Alkan S, Önder T, Şener A, et al. Comparisons of treatment protocols for SARS-COV-2 in early pandemic: Single center experience in Turkey. J Contemp Med 2022; 12: 1-1.
17. Ghasemnejad-Berenji M, Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary. Drug Res (Stuttg) 2021; 71:166-70. doi: 10.1055/a-1296-7935.
18. Özlüşen B, Kozan Ş, Akcan RE, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2021; 40:2575-83.
19. Ucan A, Cerci P, Efe S, et al. Benefits of treatment with favipiravir in hospitalized patients for COVID-19: a retrospective observational case-control study. Virol J 2021; 18:102. doi: 10.1186/s12985-021-01577-1.
20. Uyaroğlu OA, Sönmezer M Çağla, Telli Dizman G, et al. Comparison of Favipiravir to Hydroxychloroquine Plus Azithromycin in the Treatment of Patients with Non-critical COVID-19: A Single-center, Retrospective, Propensity Score-matched Study. Acta Medica 2022; 53:73-82.