

SARS-CoV-2 Enfeksiyonu (COVID-19) ve Güncel Tedavi Yaklaşımları

SARS-CoV-2 Infection and Current Therapeutic Approaches

Hatice YILDIZ¹, Ali Rıza BABAOĞLU¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 19.05.2020, Kabul Tarihi: 06.07.2020

ÖZET

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan SARS-CoV-2 hastalığı (COVID-19), zaman içerisinde pandemiye dönüşerek dünya üzerinde birçok insanın hayatını kaybetmesine yol açmış ve etkisini sürdürmeye devam etmektedir. Bu pandemi, 2002-2003'teki şiddetli akut solunum sendromu (SARS-CoV) ve 2012'deki Orta Doğu solunum sendromu (MERS-CoV) salgınlarının bilimsel gelişmelerini tetikleyerek, SARS-CoV-2'nin epidemiyolojisi, patogenezi, terapötik ve aşı konusundaki gelişim anlayışımızı hızlandırmaktadır. Hastalığın hızla yayılması ve hastalıkla mücadelede kullanılacak etkili spesifik antiviral tedavi ve aşı eksikliği gibi etkenler hastalıkla mücadeleyi zorlaştırmış olup, alternatif destekleyici tedavilerin kullanılmasına yol açmıştır. Şu anda bu salgına karşı çeşitli antiviral ve immünomodülatör ajanlar tüm dünyada in vitro veya klinik olarak çalışmalarını sürdürmektedir. Diğer çeşitli hastalıkları hedef alan bazı antiviral ajanlar SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik ilerlemesi, virusun konak hücreye tutunması veya replikasyonuna yönelik başarılı sonuçlar vermektedir. Koenfeksiyon bulgusu gösteren hastalarda antibiyotik uygulaması enfeksiyonun kontrol altına alınabilmesinde yardımcı olmaktadır. Teicoplanin ve türevlerinin COVID-19 tedavisinde potansiyel inhibitörler olabileceği bildirilmektedir. Coronavirusun zarf yüzeyinde bulunan spike proteini (S) ile konak hücre anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörlerinin bağlanması engellenmesi amacıyla monoklonal antikorlar da kullanılmaktadır. Ayrıca, kortikosteroidler ve bitkisel ajanlar COVID-19'da alternatif destekleyici tedavi yöntemleri olarak da uygulanmaktadır. Bu derleme, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etkeni, bulaşması, patogenezi, klinik bulguları, tanısı, kontrolü ve enfeksiyona karşı güncel tedavi yaklaşımları hakkında kapsamlı bir özet sunumu öngörmektedir.

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

ABSTRACT

SARS-CoV-2 infection (COVID-19), emerged in Wuhan, China in December 2019, has turned into a pandemic in time which is causing the losses of many people and continuing its effect. This pandemic has stimulated the scientific development of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV) in 2002-2003 and the Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) in 2012 and it has accelerated the development of our understanding of the epidemiology, pathogenesis, therapeutic approaches and vaccination of SARS-CoV-2. It is difficult to control the disease because of the lack of direct specific antiviral drugs and vaccines, and such as rapid spread of disease factors led to the use of alternative supportive therapeutics. Currently, researching on various antiviral and immunomodulating agents are in various stages, continuing in vitro or clinical trial all over the world that can be used against this infection. Some antiviral agents targeting various other diseases are used for SARS-CoV-2 infection, giving successful results about attachment of the virus to the host cell, or replication. Application of antibiotics helps to control the infection in patients with coinfection cases. Teicoplanin and its derivatives are reported to be potential inhibitors of COVID-19. Monoclonal antibodies are used to inhibit the binding of host cell angiotensin converting enzyme 2 receptors with the spike protein (S) on the coronaviruses. In addition, corticosteroids and herbal medications are applied as optional supportive therapeutic approaches for COVID-19. This review provides a comprehensive summary presentation on the agent, transmission, pathogenesis, clinical signs, diagnosis, control, and current therapeutic approaches of the SARS-CoV-2 infection.

Key Words: Antiviral, COVID-19, SARS-CoV-2, Therapeutic

GİRİŞ

İlk kez 30 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen atipik pnömoni vakaları görülmeye başlamıştır. 7 Ocak 2020'de pnömoniyeye

neden olan hastalığın etkeni bir yeni tip coronavirus (nCoV-2019) olarak tanımlanmıştır. Hastalık 11 Şubat 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından coronavirus bulaşıcı hastalık- 2019 (COVID-19) ve uluslararası virus taksonomi

***Sorumlu Yazar:** Ali Rıza Babaoğlu. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE. E-mail: arbabaoglu@yyu.edu.tr.

komitesi (ICTV) tarafından hastalığın etkeni şiddetli akut solunum sendromu coronavirus tip-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır (Cevik ve ark., 2020; Rothan ve Byraredy, 2020). Ülkemizde 11 Mart 2020 tarihinde ilk vakanın doğrulanmasının ardından, 12 Mart 2020 tarihinde WHO tarafından COVID-19, pandemi olarak ilan edilmiştir (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2020; WHO, 2020a). Dünya genelinde onaylanmış vaka sayısı günden güne ciddi bir şekilde artış göstermektedir. 18 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla dünya üzerindeki COVID-19 onaylanmış vaka sayısı 4.618.521 hayatını kaybedenlerin sayısı 311.847 (WHO, 2020b) iken ülkemizde bu sayılar sırasıyla 150.593 ve 4.171 (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2020) olarak bildirilmiştir. Son zamanlarda, SARS-CoV-2'nin farklı suşları ile diğer cov'ların genom dizin analizlerinin karşılaştırılmasının yanı sıra konakçı spektromunu ve virus tropismini belirleyen hücre reseptörlerine (anjiotensin dönüştürücü enzim 2) yönelik araştırmalar, virus ile ilgili birçok soruyu aydınlatmaktadır (Letko ve ark., 2020). SARS-CoV-2, Coronaviridae ailesinin yeni üyesi olarak, 2002 yılında salgına neden olan ve insanlarda yüksek patojeniteye sahip olan SARS-CoV'a klinik ve epidemiyolojik açıdan benzerlik göstermektedir (Lu ve ark., 2020). Son araştırmalar, virusun solunum damlacık ve direkt temas yolu ile bulaştığını göstermektedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) insan, insan dışı primatlar, evcil hayvanlar, yaban hayvanlar ve kemirgenler arasında yapılan sekans ve yapısal protein analizlerine dayanarak, SARS-CoV-2'nin tavukları enfekte edemeyeceğini ve insan dışı primatların enfeksiyonu için ara konakçı olabileceğini öne sürmektedir (Li, 2020).

SARS-CoV-2

Etken

Coronaviridae ailesinin *Orthocoronavirinae* alt ailesinde yer alan coronaviruslar (cov'lar); tek iplikçikli, pozitif polariteli, zarflı ve 26-32 kilobaz boyutlarındaki en büyük RNA genomuna sahip viruslardır (Weiss ve Navas-Martin, 2005). Elektron mikroskopu altında görülen, yüzeylelerinde sivri, taç veya halo (güneş corona) görüntüsü coronavirus olarak adlandırılmalarına yol açmıştır (Lai ve Cavanagh, 1997). Cov'lar genellikle insanlarda, memeli hayvanlarda ve kuşlarda hastalıklara neden olmaktadır.

İlk olarak 1960 yılında keşfedilen ve insanlarda hastalıklara neden olan cov'ların günümüzde bilinen yedi insan cov'u bulunmaktadır. Bunlar; İnsan cov 229E (HCoV-229E), İnsan cov OC43

(HCoV-OC43), İnsan cov HKU1 (HCoV-HKU1), İnsan cov NL63 (HCoV-NL63), şiddetli akut solunum sendromu cov (SARS-CoV), Orta Doğu solunum sendromu cov (MERS-CoV) ve şiddetli akut solunum sendromu cov tip-2 (SARS-CoV-2)'dir (Su ve ark., 2016; ICTV, 2020). Bu virusların tamamı kolaylıkla yayılabilmekte ve bağışıklık sistemine bağlı olarak değişen şiddette solunum sıkıntıları ve gastroenterite neden olmaktadır. Ayrıca, bazı suşların insanlarda görülen soğuk algınlığı vakalarının %30'undan sorumlu olduğu bilinmektedir (Monto, 1974). Pandemik boyutta salgınlara yol açan COVID-19'un nedeni SARS-CoV-2'dir. Bu virus ilk olarak Çin'de deniz ürünleri pazarı orijinli pnömoni salgınlarının raporlanmasının ardından tanımlanmıştır (Lu ve ark., 2020; WHO, 2020a). Yapılan genetik çalışmalar sonucunda, virusun genom diziliminin SARS-CoV ile %82 oranında ve yarasa SARS benzeri cov-ZC45 (bat-SL-CoVZC45) ve yarasa SARS benzeri cov-ZXC21 (bat-SL-CoVZXC21) suşları ile %89 oranında benzerlik gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda, yarasaların bu patojen için rezervuar konakçı görevi üstlendiğini ve farklı bir ara konakçı vasıtasıyla insanlara geçişinin kolaylaştığı hipotezi ortaya atılmıştır. (Chan ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020)

Bulaşma

Enfeksiyonun insandan insana bulaşması doğrudan veya dolaylı olarak damlacık ve temas yoluyla gerçekleşmektedir. Enfekte bireylerin hapsirme ve öksürmesi ile ortaya çıkan damlacıklarla temas eden diğer kişilerin ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi sonucu bireyler virüsü vücutlarına almaktadır (Rothan ve Byraredy, 2020; Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2020). Hamilelik ve doğum sonrasında kadınların enfeksiyonlara daha duyarlı oluşunun bilinmesine rağmen anneden bebeğe herhangi bir yolla bulaşma olduğunu kanıtlayan bir bilgi henüz mevcut değildir (Chen ve ark., 2020).

Patogenez

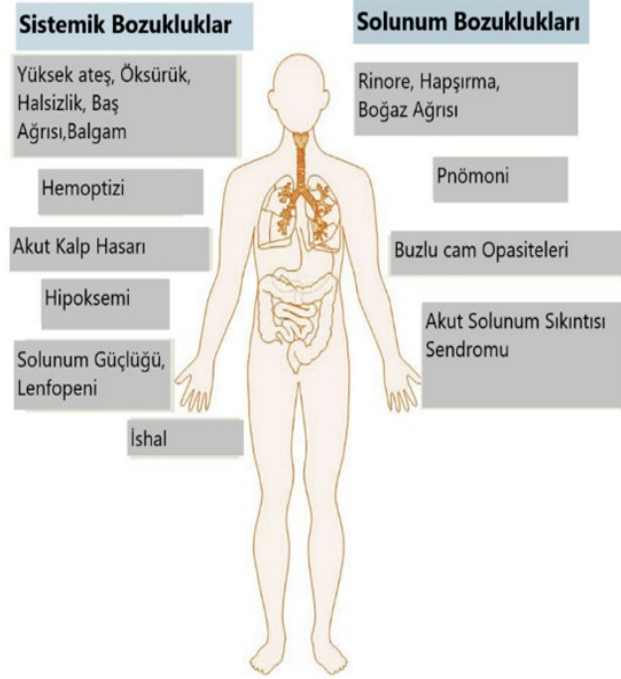
SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezini SARS-CoV enfeksiyonuna çok benzemektedir. Hastalık şiddeti ise sadece viral enfeksiyondan kaynaklı olmayabilir aynı zamanda konakçı immün yanıtından da kaynaklı olabilmektedir. Yaşla birlikte artan şiddet derecesi de SARS-CoV ve MERS-CoV epidemiyolojisi ile büyük ölçüde benzerlik göstermektedir (Tay ve ark., 2020). SARS-CoV-2'nin hedef hücreleri; tip II alveol hücreleri, miyokard hücreleri, böbrek proksimal tübül hücreleri, ileum ve özofagus epitel hücreleri ve mesane ürotelyal hücreleridir. SARS-CoV-2, spike proteini (S)

aracılığıyla ACE2 reseptörüne bağlanarak hücrelere girmekte ve viral replikasyonu başlatmaktadır (Zhou ve ark., 2020). Virusun bu işlemi takiben hücreye girişini tamamlayabilmesi için, S proteininin proteaz adı verilen bir enzim tarafından aktivasyonu gerekmektedir. SARS-CoV'ye benzer şekilde CoV-2, bu işlemi tamamlamak için TMPRSS2 adlı bir proteaz kullanmaktadır (Mousavizadeh ve Ghasemi, 2020; Hoffman ve ark., 2020). SARS-CoV-2 tutunmayı takiben füzyon yöntemini kullanarak endozomal bir yolla hedef hücrelere girmektedir. S proteini ACE2'ye bağlanıp endozomlara taşınmakta; burada endozomal asit proteazları (katepsin L) aracılığıyla füzyon aktivitesi kazanmaktadır. SARS-CoV-2'nin S glikoproteininin bünyesinde barındırdığı bir Furin bölgesi, virusun hedef hücrelere girmesini kolaylaştırmakta ve virusu SARS-CoV'den daha bulaşıcı hale getirmesinin nedeni olarak da düşünülmektedir (Zhou ve ark., 2020). Cov genomunun replikasyonu ve transkripsiyonu, 16 viral alt birimden ve bir dizi hücrel proteinden oluşan replikaz kompleksi aracılığıyla sitoplazmik membranlarda gerçekleşmektedir (Sola ve ark., 2015). Subgenomik negatif RNA'lar genomik RNA sentezi için kalıp olarak görev yapmaktadır. Sentezlenen genomik RNA, sitoplazmada nükleokapsid (N) proteini ile birleşerek endoplazmik retikulum-golji ara bölmesinin lümenine yayılan viral nükleokapsidleri oluşturmaktadır. Çoğalan virionlar ise ekzositoz yoluyla hücreden saçılarak diğer hücreleri enfekte etmektedir (Du ve ark., 2009; Zhou ve ark., 2020).

Klinik Bulgular

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun belirtileri ortalama 5,2 günlük (2-14 gün) bir inkübasyon süresi sonrasında görülmektedir. Semptomların başlangıcından iyileşme/ölüme kadar geçen süre ise hastanın yaşı ve bağışıklık gücüne bağlı olarak 6 ila 41 gün (ortalama 14 gün) arasında değişmektedir (Li ve ark., 2020; Wang ve ark., 2020).

COVID-19'da görülen klinik bulgular Şekil 1'de gösterilmektedir. Hastalığın en yaygın belirtileri yüksek ateş, halsizlik ve öksürüktür. Ayrıca balgam üretimi, baş ağrısı, hemoptizi, ishal, dispne ve lenfopeni de belirtiler arasında sayılabilmektedir. COVID-19 vakalarının akciğer grafilerinden elde edilen sonuçlara dayanarak, bazı olgularda hipoksemi ile artan dispne ile ilişkili olan akciğerin üst lobunda bir infiltrasyon görülmektedir. Ayrıca, enfekte hastaların bazılarında ishal gibi gastrointestinal sistem bozuklukları da görülmektedir (Rothan ve Byrareddy, 2020; Tay ve ark., 2020).



Şekil 1: SARS-CoV-2 enfeksiyonuna sahip kişilerde görülen sistemik bozukluklar ve solunum bozuklukları (Rothan ve Byrareddy, 2020).

Teşhis

Viral enfeksiyonların tanısında yapılacak her türlü laboratuvar ve klinik uygulaması bir bütün olarak düşünülmektedir. Bu konuda; virus partikülünün tespiti, virus izolasyonu ve identifikasyonu, viral antijenlerin tespiti, virusa spesifik antikorların tespiti ve viral nükleik asit tespiti gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. COVID-19 teşhisi, materyal olarak nazofaringeal ve orofaringeal swablar kullanarak laboratuvar analizleri (moleküler ve serolojik) ve klinik değerlendirmeleri (klinik bulgu ve radyolojik) ile yapılmaktadır (Helmy ve ark., 2020). Şüpheli vaka; ateşi, boğaz ağrısı ve öksürüğü olan diğer salgın bölgelerine seyahat öyküsü olan veya SARS-CoV-2 enfeksiyonu doğrulanmış hastalarla temas öyküsü olan bir vaka olarak tanımlanmaktadır. Doğrulanmış vaka ise moleküler (RT-PCR) testinin sonucu pozitif olan vaka olarak tanımlanmaktadır (Singhal, 2020). Bu enfeksiyonun teşhisi için kullanılan standart yöntem olan nükleik asit tespiti, en hızlı ve en hassas teşhis yöntemidir. SARS-CoV-2'e ait nükleik asit tespiti için E, RdRp, N ve S genlerine yönelik RT-PCR ve Real-Time RT-PCR tekniği uygulanmaktadır (Corman ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020a).

Serolojik teşhiste, SARS-CoV hariç insan cov'larına karşı çapraz reaksiyon olmadan geliştirilen IgM ve IgG ELISA kitleri kullanılarak virusa karşı spesifik antikor titreleri belirlenebilmektedir (Chen ve ark., 2020; Chen ve ark., 2020).

Virolojik kesin teşhisin yanında klinik radyolojik değerlendirmeler ise tanıda yardımcı olmaktadır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) yaygın olarak kullanılmaktadır. COVID-19'lu hasta akciğerlerinin BT görüntüsünde genellikle infiltratlar, buzlu cam opasiteleri ve alt segment konsolidasyonu görülür. BT taramaları temelde moleküler test sonucu negatif olan şüpheli vakalarda daha fazla değerlendirilmektedir (Huang ve ark., 2020).

Korunma ve Kontrol

Mevcut salgının kontrolü SARS-CoV-2'nin kişiden kişiye bulaşmasını önleyerek sağlanabilmektedir. Salgının kontrol altına alınması için bir dizi önlemin alınması gerekmektedir. Çocuklar, sağlık çalışanları ve yaşlılar gibi duyarlı popülasyonlarda bulaşmayı engelleme veya azaltmaya yönelik özel dikkat ve çaba gösterilmelidir (Rothan ve Byrareddy, 2020). COVID-19 salgınının erken ölüm vakaları, muhtemelen viral enfeksiyonun daha hızlı ilerlemesine izin veren zayıf bir bağışıklık sistemine sahip olmaları nedeniyle yaşlı insanlarda görülmüştür. Bu nedenle bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi önem arz etmektedir (Wang ve ark., 2020). Dünya Sağlık Örgütü'nün, SARS-CoV2 enfeksiyonundan korunma ve kontrol için verdiği tavsiyeler aşağıda sıralanmıştır (WHO, 2020c):

- Eller düzenli olarak sabun ve su ile yıkanmalı veya alkol bazlı bir dezenfektanla temizlenmelidir,
- Yakın temastan kaçınılmalı, kişiler arasında en az 1.5 metre mesafe olmalıdır,
- Kalabalık yerlere gitmekten kaçınılmalıdır,
- Göz, burun ve ağıza dokunmaktan kaçınılmalıdır,
- İyi bir solunum hijyeni sağlığı sağlanmalı, maske kullanılmalıdır,
- Mümkün olduğunca evde kalınmalı, öksürük, baş ağrısı, hafif ateş gibi küçük semptomlarda bile kişisel izolasyon sağlanmalıdır,
- Ateş, öksürük ve nefes almada zorluk durumlarında tıbbi desteğe başvurulmalıdır.

Tedavi Yaklaşımları

Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınlamış olduğu rehberde şüpheli vakalarda acil tedavilerin başlaması, önleme ve kontrol stratejilerinin derhal uygulanması, erken destekleyici tedavi ve COVID-19 komplikasyonlarının önlenmesi ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Helmy ve ark., 2020). Şimdiye kadar COVID-19 için onaylanmış direkt etki eden spesifik bir antiviral ilaç veya aşı bulunmamaktadır. Bu yüzden, hastalığın yayılmasını durdurmak ve kontrol altına almak için önleyici tedbirlerin alınması ve virusun inaktivasyonunun sağlanması gerekmektedir. İnsan cov'ları, 1 dakika içerisinde

%0,5 hidrojen peroksit, %62-71 etanol, %0,1 sodyum hipoklorit, %0,7-1 formaldehit, %2 glutaraldehid veya %0,23 povidon iyot kullanılarak inaktive edilebilmektedir. %0,02 klorheksidin diglukonat, %0,55 ortofoitalaldehid veya %0,05-0,2 benzalkonyum klorür gibi diğer dezenfektanların virus üzerindeki etkisi daha azdır (Kampf ve ark., 2020).

Şiddetli solunum yolu enfeksiyonları, solunum sıkıntısı, hipoksemi veya şok geçiren hastalar için ilk olarak oksijen desteği uygulanmaktadır. Oksijenin başlangıç akış hızı 5 L/dk ve titrasyon akış hızı hedef oksijen doygunluğuna ulaşmaktır. İkinci olarak, hipoksik solunum yetmezliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastalara solunum desteği verilmektedir. Nazal kanül veya maske oksijen uygulaması etkisiz olduğunda veya hastada hipoksik solunum yetmezliği ortaya çıktığında, Yüksek Akış Nazal Oksijen (HFNO) veya Non-Invaziv Ventilasyon (NIV) uygulaması seçilebilir (Jin ve ark., 2020).

Antiviral Ajanlar

Klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir, paramivir, zanamivir, vb.), gansiklovir, asiklovir ve ribavirin gibi antiviral ilaçların SARS-CoV-2 üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamakla birlikte kullanımları da önerilmemektedir (Li ve ark., 2020). Acil klinik talepler sonucunda, COVID-19'a karşı destekleyici tedavi için lopinavir/ritonavir, arbidol, interferon-alfa, favipiravir, klorokin fosfat, darunavir/kobisistat, oseltamivir ve metilprednizolon gibi birçok ilacın kullanımı onaylanmıştır (Li ve ark., 2020; Wang ve ark., 2020). COVID-19'a karşı yaygın olarak kullanılan antiviral ilaçlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı antiviral ilaçlar.

Antiviral İlaç	Etki Şekli	Hedef Hastalık	Kaynak	
Favipiravir	Viral RNA polimeraz ve mRNA inhibisyonu	HIV	Janowski ve ark., 2020; Wang ve ark., 2020.	
Lopinavir/Ritonavir	Proteaz inhibisyonu	SARS-CoV	Sheahan ve ark., 2020; McCreary ve Pogue, 2020.	
Arbidol	Membran füzyonunun inhibisyonu	Influenza	Zhang ve ark., 2020b	
Klorokin	Virus-reseptör olumsuz etki	bağlanmasına	Sıtma	Wang ve ark., 2020; Touret ve de Lamballerie, 2020.
Hidroksiklorokin	Virus-reseptör olumsuz etki	bağlanmasına	Sıtma	Yavuz ve Ünal, 2020; Yao ve ark., 2020; Choudhary ve ark., 2020.
Remdesivir	RNA inhibisyonu	Ebola	Wang ve ark., 2020; McCreary ve Pogue, 2020; Ko ve ark., 2020.	
Oseltamivir	Nöraminidaz inhibisyonu	Influenza	Guo ve ark., 2020.	
Nitazoksanit	Anti-parazitik ve antiviral etki	MERS-CoV	Rosignol, 2016; Wang ve ark., 2020.	
Ivermectin	Anti-parazitik ve antiviral etki	Parazit istilası	Caly ve ark., 2020; Choudhary ve ark., 2020.	
Azitromisin	Protein sentezi inhibisyonu	Pnömoni	Choudhary ve ark., 2020; Deretic ve Timmins, 2020.	

Antibiyotikler

COVID-19 hastalarında koenfeksiyon prevalansı %0 ila %50 arasında değişiklik göstermektedir. Hastalar arasında yaygın olarak görülen ko-patojenler, *Mycoplasma pneumoniae* gibi bakteriler, *Candida* türleri ve bazı viruslardır (grip, rinovirus, coronavirus ve HIV). En yaygın olanı ise Influenza virusudur. COVID-19 pnömoni belirtisi olan hastalarda anti-influenza ajanları ve anti-bakteriyel ajanların kombine uygulaması kullanılmıştır (Jin ve ark., 2020). *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli *S. aureus* dahil), *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* türlerinin enfeksiyonlarına sahip olan hastalar için uygun antibiyotiklerin tek veya kombine olarak uygulanması tavsiye edilmektedir (Jean ve ark., 2020).

Bahsedilmesi gereken en önemli antibiyotiklerden birisi Teicoplanindir (Sanofi Pharmaceuticals, Paris, Fransa). Yapılan çalışmalarda, Teicoplanin, konakçı hücrede katepsin L ve katepsin B'yi aktive ederek, viral replikasyon döngüsünde rolü olan spike proteinlerinin konakçı hücreden ayrılmasına ve viral RNA'nın konakçı hücreye serbest kalmasını

engellerek viral replikasyon döngüsüne etki etmektedir. Teicoplanin, Ebola, SARS ve MERS gibi zarflı psödoptipli viruslarının sitoplazmaya girmesini önlemiş olup, ayrıca düşük konsantrasyonlarda bile virus benzeri parçacıkların kopyalama ve çoğalmasını inhibe etmektedir (Baron ve ark., 2020). Farklı araştırmalar, Teicoplanin ve türevlerinin (dalbavankin, oritavancin ve telavancin) COVID-19 virusunun yeni inhibitörleri olarak potansiyel rolünü göstermektedir (Zhang ve ark., 2020)

Plazma Tedavisi

2014 yılında Ebola virusu salgınları sırasında deneysel bir tedavi olarak tavsiye edilen plazma tedavisi, 2015 yılında MERS tedavisinde de kullanılmıştır. Bu yaklaşım, plazma tedavisinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür. Yapılan araştırmalar, plazma tedavisi uygulanan hastalarda iyileşme süresinin daha kısa, mortalite oranının ise daha az olduğunu göstermiştir (Chen ve ark., 2020).

Monoklonal Antikorlar

Bulaşıcı hastalıkların klinik tedavisinde kullanılan bir diğer yöntem de immünomodülatör ajanların destekleyici tedavi amacıyla kullanılmasıdır. Monoklonal antikorlar aracılığıyla spike proteini

hedef alınarak, virusun hücreye tutunmasını ve hücre içerisine girişini inhibe edebilmektedir. Monoklonal antikörlerin kullanımı serum tedavisi ve intravenöz immünooglobulin preparatlarından kaynaklanan özgüllük, saflık, düşük kan kaynaklı patojen kontaminasyonu ve güvenliği açısından birçok dezavantajın üstesinden gelmektedir (Shanmugaraj ve ark., 2020). SARS-CoV'a benzer şekilde SARS-CoV-2'nin, hücreye bağlanması ve girişi için konak reseptör olarak, ACE2'yi kullanması nedeniyle COVID-19 tedavisinde SARS-CoV terapileri kullanılabilir (Wan ve ark., 2020). SARS-CoV'yi hedef alan nötralizan monoklonal antikörler ve etki mekanizmaları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: SARS-CoV'yi hedef alan bazı nötralizan monoklonal antikörler ve etki mekanizmaları (Shanmugaraj ve ark., 2020).

Monoklonal Antikör	Etki Mekanizması
80R	SARS-CoV'nin S1 fragmenti üzerinde konformasyonel epitopa (426-492. aminoasit kalıntıları) bağlanma.
CR3014	SARS-CoV'nin S1 fragmentina yüksek afinite ile 318-510 ve 565. aminoasit kalıntılarına bağlanma.
CR3022	SARS-CoV'nin S1 fragmenti üzerinde 318-510. aminoasit kalıntılarına bağlanma.
F26G18	SARS-CoV'nin S1 fragmenti üzerinde lineer epitopa (460-476. aminoasit kalıntıları) bağlanma.
F26G19	SARS-CoV'nin S1 fragmenti üzerinde konformasyonel epitopa (359-362., 391-392., 424-427. ve 486-492. aminoasit kalıntıları) bağlanma.
m396	SARS-CoV'nin S1 fragmenti üzerinde konformasyonel epitopa (482-491. aminoasit kalıntıları) bağlanma.
1A9	SARS-CoV'nin S2 fragmenti üzerinde heptad tekrar 1 (HR1) ve heptad tekrar 1 (HR2) alanı dahil Heptad tekrar (HR) döngülerine bağlanma.
201	SARS-CoV'nin S1 fragmenti üzerinde 490-510. aminoasit kalıntılarına bağlanma.
S230	SARS-CoV'nin B alanı üzerinde reseptör bağlanma motifleri ile kısmen örtüşen epitoplara bağlanma.

Kortikosteroidler

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda alternatif tedavi yaklaşımı olarak kortikosteroidler de kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan

kortikosteroid ise Metilprednizolon'dur. Çin'de yapılan bir çalışmada, hastalığın şiddetine bağlı olarak değişen dozlarda uygulanan metilprednizolonun, hastaların %21'inde akciğer enfeksiyonunu baskıladığı bildirilmiştir. Buna rağmen DSÖ, 28 Ocak 2020 tarihinde yayınlamış olduğu geçici rehberde, yan etkilerinden dolayı zorunda kalınmadıkça metilprednizolon uygulaması yapılmamasını tavsiye etmiştir (Zhai ve ark., 2020).

Bitkisel İlaçlar

SARS ve H1N1/09 virus enfeksiyonlarının tarihsel kayıtlarına bakıldığında, bitkisel ajanların da alternatif olarak yüksek riskli popülasyonlarda COVID-19'un önlenmesi amacıyla kullanılabilirliği bildirilmiştir. Çin'de COVID-19 salgını sırasında, bazı geleneksel bitkisel ajanlar tedavi amacıyla kullanılmıştır. Bitkisel ilaçların en yaygın kullanılanları; *Astragali Radix* (Huangqi), *Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma* (Gancao), *Saposhnikoviae Radix* (Fangfeng), *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* (Baizhu), *Lonicerae Japonicae Flos* ve *Fructus forsythiae* (Lianqiao). COVID-19'a karşı kullanılmalarına rağmen söz konusu bitkilerin enfeksiyonu elimine ettiğine dair herhangi bir klinik kanıt bulunmamaktadır (Luo ve ark., 2020).

Sonuç

Dünyanın korkunç bir enfeksiyon tablosu ile karşı karşıya olduğu kaçınılmaz bir gerçektir. SARS-CoV-2 hastalığına spesifik bir antiviral ilaç veya aşının bulunmaması hastalığın tedavi ve kontrolünü zorlaştırmaktadır. Günümüzde uygulanan destekleyici tedavi seçenekleri konusunda olumlu sonuçlar elde edilmiştir ancak, COVID-19 hastalarının %5-10 oranında şiddetli klinik tablo ve ölüm riski görülmektedir. Dolayısıyla bu salgın potansiyel olarak halk sağlığı için tehdidini sürdürmekte ve acilen etkili spesifik antiviral ilaçların ve aşıların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Enfeksiyona karşı yapılan çalışmaların artması sonucunda, yeni tedavi stratejilerinin de gündeme geleceği düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105944.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin

- inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 104787.
- Cevik M, Bamford C, Ho A. COVID-19 pandemic-A focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect.* 2020.
- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1): 221-236.
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Liao J. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet.* 2020; 395(10226): 809-815.
- Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infect Dis.* 2020; 20(4): 398-400.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Yu T. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020; 395(10223): 507-513.
- Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020.
- Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect.* 2020; 35: 100684.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Mulders DG. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3): 2000045.
- Deretic V, Timmins GS. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. *BioRxiv.* 2020.
- Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development. *Nature Rev Microbiol.* 2009; 7(3): 226-236.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7(1), 1-10.
- Helmy, YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med.* 2020; 9(4): 1225.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020.
- Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology.* 2020; 295(1): 22-23.
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), Coronaviridae Study Group of the ICTV. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiol.* 2020;5:536–544.
- Janowski AB, Dudley H, Wang D. Antiviral activity of ribavirin and favipiravir against human astroviruses. *J Clin Virol.* 2020;123:104247.
- Jean SS, Chang YC, Lin WC, Lee WS, Hsueh PR, Hsu CW. Epidemiology, treatment, and prevention of nosocomial bacterial pneumonia. *J Clin Med.* 2020; 9(1):275.
- Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: the reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020.
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Han Y. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Mil Med Res.* 2020; 7(1): 4.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hospital Inf.* 2020.
- Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PI et al. Remdesivir for SARS-CoV-2 pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2020.
- Lai MM, Cavanagh D. The Molecular Biology of Coronaviruses. In *Advances in virus research.* 1997; 48: 1-100.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020.
- Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Chin J Tuberculosis Respir Dis.* 2020; 43: E002-E002.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China,

- of novel coronavirus-infected pneumonia. *New Engl J Med.* 2020.
- Li R, Qiao S, Zhang G. Analysis of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) from different species sheds some light on cross-species receptor usage of a novel coronavirus 2019-nCoV. *J Infect.* 2020.
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020a.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224):565-574.
- Luo H, Tang QL, Shang YX, Liang SB, Yang M, Robinson N et al. Can Chinese medicine be used for prevention of corona virus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs. *Chin L Integrative Med.* 2020; 1-8.
- McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options. In *Open Forum Infectious Diseases.* 2020; 7(4): ofaa105). US: Oxford University Press.
- Monto AS. Medical reviews. Coronaviruses. *The Yale journal of biology and medicine.* 1974; 47(4): 234.
- Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020.
- Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health.* 2016; 9(3): 227-230.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmunity.* 2020; 102433.
- Shanmugaraj B, Siriwananant K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020; 38(1): 10-18.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer, A, Won J, Brown AJ et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications.* 2020; 11(1): 1-14.
- Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Ind J Pediatrics.* 2020; 1-6.
- Sola I, Almazan F, Zuniga S, Enjuanes L. Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses. *Ann Rev Virol.* 2015; 2: 265-288.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai AC, Zhou J et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24(6): 490-502.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Rev Immunol.* 2020; 1-12.
- Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020; 104762.
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu Çalışması. Ankara. 2020.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020; 94(7).
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30: 269-271.
- Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan China. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 441-447.
- Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020; 69(4): 635-664.
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>. 2020c./ 10.05.2020.
- WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situational Report - 119 (18 May 2020b). https://www.who.int/docs/default-ource/coronaviruse/situation-reports/20200518-covid-19-sitrep-119.pdf?sfvrsn=4bd9de25_4.
- WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>. 2020a / 04.05.2020.
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Zhan S. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020.

- Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. Turk J Med Sci. 2020; 50(SI-1): 611-619.
- Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li, Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020; 105955.
- Zhang J, Ma X, Yu F, Liu J, Zou F, Pan T et al. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. BioRxiv. 2020.
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. Curr Biol. 2020.
- Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect. 2020a; 9: 386-389.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020b; 108393.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 579(7798): 270-273.