

Some Drugs Used in the Treatment of COVID-19 and Pharmacological Evaluation

Hüsamettin EKİCİ¹, Ender YARSAN²

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

²Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, TURKEY

ORCIDS: ¹0000-0001-6403-737X ²0000-0002-3008-9240

ABSTRACT

Coronaviruses are factors that affect the respiratory tract of mammals, including humans, leading to mild or severe respiratory infections. The disease caused by coronavirus-2, which is characterized as severe acute respiratory syndrome, COVID-19 epidemic has affected the whole world. It increases its severity day by day. Drugs or vaccines with proven efficacy have emerged as an urgent need to treat or prevent human coronavirus infection. Researches are being carried out all over the world and remedies are sought. In this review, the items to be qualified as potential therapeutic agents are briefly mentioned. Since the effects of these substances for the Covid-19 outbreak are generally examined in vitro, research is needed on the reactions to be given when they are given to the living organism. In order to show the effectiveness of the drug, it must be absorbed from the application site and reach the target point. Likewise, the negative effects on the living organism should be minimal. This can be demonstrated by the efficacy, safety and pharmacokinetic studies to be performed. More clinical studies are needed to confirm the efficacy and safety of these substances in the treatment of COVID-19.

Key words: Antiviral, COVID-19, Drug, Pharmacology, Therapeutics, Virus.

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlar ve Farmakolojik Değerlendirme

ÖZET

Koronavirüsler, insanlar dahil memelilerin solunum yollarını etkileyen, hafif yada şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan etkenlerdir. Şiddetli akut solunum sendromu olarak nitelenen ve koronavirüs-2'nin neden olduğu hastalık Covid-19 salgını tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Günden güne de ciddiyetini arttırmaktadır. İnsan koronavirüs enfeksiyonunu tedavi etmek veya önlemek için etkinliği kanıtlanmış ilaçlar veya aşılarda acil bir ihtiyaç olarak gündeme gelmiştir. Dünya genelinde devamlı olarak araştırmalar yapılmakta olup hastalığa çare aranmaktadır. Bu derlemede potansiyel terapötik ilaç olarak nitelendirilecek maddelerden kısaca bahsedilmiştir. Bu maddelerin Covid-19 salgını için genelde in vitro ortamlarda etkilerinin incelenmesinden dolayı, canlı organizmaya verildiğinde göstereceği reaksiyonlar üzerine araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İlaç etkinliğini gösterebilmesi için uygulama yerinden emilmesi ve hedef noktaya ulaşması gerekir. Aynı şekilde canlı organizma üzerinde de olumsuz etkilerinin en az düzeyde olması gerekir. Bu durum yapılacak etkinlik, güvenlik ve farmakokinetik çalışmalar ile ortaya konulabilir. Bu maddelerin COVID-19'un tedavisindeki etkinliğinin ve güvenliğinin doğrulanması için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Antiviral, COVID-19, Farmakoloji, Terapötik maddeler, İlaç, Virüs.

GİRİŞ

Günümüze kadar insanlığı etkileyen tüm afetlerin en önemlilerini salgın hastalıklar (çiçek, veba, AIDS, kuş gribi, domuz gribi vb.) oluşturmaktadır. Bu türden hastalıkların toplumda insanlar arasında geniş ölçekte yayılması, bunların pandemiye dönüşmesiyle sonuçlanmıştır. Salgın hastalıklar dünyada olduğu gibi ülkemizde de baş göstermiştir. Bu şekilde değerlendirildiğinde günümüzde bu pandemilerin önemlisi ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde bildirilen ve 2019-nCoV / SARS-CoV-2 (2019 yeni koronavirüs, COVID-19) olarak isimlendirilen salgındır (Erdemir ve ark. 2011; Şenol ve Birsal 2020). Dünya genelini etkileyen COVID-19 salgınının ülkemizde bildirilen ilk vakası Sağlık Bakanlığı tarafından 10 Mart 2020'de açıklanmıştır.

Koronavirüsler (CoV'ler) insanlar dahil memelilerin solunum yollarını etkileyen, hafif yada şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan etkenlerdir. Son yıllarda, hayvan popülasyonlarından kaynaklanan ciddi akut solunum sendromu koronavirüs (SARS-CoV) ve Ortadoğu solunum sendromu koronavirüs (MERS-CoV)de dahil olmak üzere iki patojenik insan CoV'si (HCoV) önemli salgınlara yol açmıştır (Zhou ve ark. 2020).

Virüs, diğer koronavirüs ailesi gibi, konakçı hücrelere girmek için yüksek glikosile edilmiş Spike proteinini (S proteini) kullanır. Spike proteini hedef hücrelerde, SARS veya MERS korona virüslerinden 10-20 kat daha yüksek afiniteye sahip anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanır. Bu durum da insan hücreleri arasında ve ayrıca Dünya çapında güvenlik için salgın tehdidini oluşturur. Proteinin reseptöre, yani spike proteinin ana hedefi olan ve solunum sistemindeki hücrelerde yaygın bulunan ACE2 adı verilen bir proteine bağlanması için konformasyonel bir değişikliğe uğradığı da düşünülmektedir (Dayer 2020; Liu ve ark. 2004; Lu ve ark; Walls ve ark 2020, Wrapp ve ark. 2020).

Koronavirusta Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde, insan koronavirüsü (COV) için aşı veya antiviral tedavi yoktur. Virüs hücresi reseptör etkileşimi içindeki anahtar rolü nedeniyle, spike glikoproteinlerinin yüzey yapısı antivirallerin gelişimi için özellikle önemlidir. Bu tür şiddetli influenza tedavisi hala birçok zorluk getirmektedir. İnsan patojen koronavirüsü için potansiyel bir antiviral tedaviyi

araştırmada kullanılacak birkaç genel yöntem vardır (Lu 2020).

Birinci yöntem, diğer viral enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan mevcut geniş spektrumlu antiviral ilaçların standart analizler kullanılarak test edilmesidir. Bu yöntemlerle söz konusu ilaçların canlı hücrelerde veya psödocoronavirüslerin sitopati, viral üretimi ve plak oluşumu üzerindeki etkileri ölçülebilir. Bu yöntem kullanılarak tanımlanan ilaçların örnekleri arasında interferon I (IFN-alfa, beta, kappa, lamda, epsilon, vb.) ve interferon II (interferon gama, vb.) bulunur. Bu ilaçların belirgin avantajları, bilinen farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, yan etkileri ve ilaç rejimleri vardır. Bununla birlikte, spesifik bir anti-koronavirüs etkisi yoktur ve ciddi yan reaksiyonlarla ilişkili olabilir (Kim ve ark. 2016a; Lu 2020).

İkinci yöntem, farklı hücre hatlarındaki transkripsiyon karakteristikleri hakkındaki bilgiler de dahil olmak üzere birçok mevcut bileşik veya veri tabanı içeren bir kimyasal kütüphanenin taranmasını içerir. Bu yöntem, kolayca elde edilebilen birçok bileşiği hızlı ve yüksek verimli bir şekilde tarayabilir ve daha sonra bunları antiviral analiz ile değerlendirebilir. Bu türden ilaç yeniden kullanım programlarında; nörotransmitter regülasyonunu, östrojen reseptörünü, kinaz sinyal transdüksiyonunu, lipid veya sterol metabolizmasını, protein kullanımı ve DNA sentezini veya onarımını etkilemek gibi önemli fizyolojik veya immünolojik etkileri olan birçok ilaç tanımlanmıştır (Channappanavar ve ark. 2017; Lu 2020).

Üçüncü yöntem ise, bireysel koronavirüslerin genomu ve biyofizik anlayışına dayanan yeni spesifik ilaçların yeniden geliştirilmesini içerir. Örnekler arasında, viral replikasyon döngüsünde yer alan spesifik viral enzimleri hedefleyen siRNA molekülleri veya inhibitörleri, monoklonal antikor (mAb) hedefli konak reseptörü, konak hücre proteaz inhibitörü, konak hücre endositoz virüsünün inhibitörü, insan kaynaklı veya insan için uyarlanmış mAb hedefli S1 RBD ve antiviral peptid hedefli S2 yer alır. Bu ilaçların çoğunun in vitro veya in vivo anti-koronavirüs aktivitesine sahip olmasına rağmen, bunların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve yan etkileri henüz hayvan ve insan çalışmalarında değerlendirilmemiştir. Ek olarak, bu ilaçların geliştirilmesi ilaçların klinik olarak yararlı tedavi seçenekleri haline gelmesine izin verebilir, ancak hastalar

için güvenilir tedavi sağlamak genellikle birkaç yıl alır. Bu yaklaşımın ana dezavantajı, tanımlanmış ilaçların çoğunun in vitro anti-koronavirüs aktivitesi göstermesine rağmen, bunların çoğu klinik olarak yararlı değildir (Lu 2020; Zumla ve ark. 2016).

Antiviral İlaçlar

Bakteri, mantar, protozoa, böcek ve helmintleri etkileyen ilaçların çeşidi ve sayısı dikkate alındığında, virüslere etkili ilaçların sayısı son derece azdır. Bunun başlıca sebebi; antiviral ilaçlarla ilgili araştırma ve geliştirme çalışmalarının son derece zor olması ve memeli hücreleri ile virüsler arasında ayırım göstermeksizin genellikle aynı derecede etkili olmalarıdır; dolayısıyla, bu ilaçlar sağaltım güvenliği de son derece dar olan maddelerdir. Antiviral ilaçların geliştirilmesinin zor olması birçok sebebe dayanır. Çünkü virüslerin çoğalması ve metabolizması tamamıyla içinde buldukları konakçı hücrelerine bağımlıdır. İlaçların etki noktasını teşkil edebilecek kendilerine özel çok az sayıda hücre-içi yapı vardır; virüslerin hücre içinde yaşamaları sebebiyle, ilaçların etkili olabilmeleri için de hücreye etkili olabilecek miktarlarda girebilmeleri gerekir. Virüsler ile denemeler yapmak için, bakterilerde olduğu gibi, kolay, uygulanabilir ve ucuz metotlar yoktur. Ayrıca, virüslerde ilaca karşı vücut-dışı ve vücut-içi duyarlılık

bakımlarından genellikle aynı yönde bir ilişki de yoktur (Kaya 2007).

İlaçların çoğu virüslere vücut dışında etkili iken, bazıları ise vücut görevlerini de etkilerler; böylece, istenmeyen etkileri mevcuttur. Canlı yapıda etkili ilaçların etki spektrumu dardır; hedefi de çoğu kez viral protein sentezine giren polimeraz, transkriptaz gibi özel bir enzimdir. Klinik olarak etkinlik veya yararlılık, özellikle virüsle enfekte hücre içinde olmak üzere, etki yerinde sağlanan ilaç yoğunluğuna bağlıdır (Kaya 2007).

İlaçların etkinliği için bağışıklık sisteminin desteği de gerekir; ilaca duyarlı virüslerin yol açtıkları hastalıklarda başarısızlığın temel sebebi esasta bağışıklık sisteminin yetmezliği veya baskı altına alınmış olmasıdır (Kaya 2007).

Yapılan literatür taramalarında COVID-19 tedavisi için kullanılabilecek onlarca ilaçtan bahsedilmektedir (Tablo 1 ve Tablo 2). Alfa interferon, lopinavir/ritonavir, ribavirin, klorokin fosfat ve arbidol Çin'in yayınladığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda yer almaktadır. Ülkemizde ise teşhis konulmuş hastanın klinik durumuna göre hidroklorokin, azitromisin, oseltamivir, lopinavir, ribavirin, ritonavir ve favipiravir kullanıldığı ifade edilmektedir (Dong ve ark. 2020; T.C. Sağlık Bakanlığı 2020a).

Tablo 1. COVID-19 tedavisinde araştırılan antiviral ilaçlar (Şimşek Yavuz ve Ünal 2020).

Grup	İlaç	Etki mekanizması	Doz
Viral RNA polimeraz / RNA sentezi inhibitörleri	Remdesivir	Adenozin nükleotid analogu, ön ilaç, RdRp inhibitörü	Gün 1: 200 mg, IV Gün 2-5 (yada 10): 100 mg/gün, IV
	Favipiravir	Guanosin nükleotid analogu, ön ilaç, RdRp inhibitörü	Gün 1: 2X1600 mg Gün 2-7 (yada 10): 2 x 600 mg/gün
Viral protein sentezi inhibitörleri	Lopinavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir	Gün 1-10 (yada 14): 400 mg/100 mg x 2/gün, ağız yoluyla
Virüse girişi engelleyenler	Hidroksiklorokin	Virüsün hücre fonksiyonları için gerekli endozomal pH ı artırır, ayrıca SARS-CoV (ACE-2)ün hücresele reseptörlerinin glikosilasyonu	Gün 1-5: 2 x 200 mg/gün, ağız yoluyla
	Klorokin		Gün 1-5 (yada 10): 2 x 500 mg/gün, ağız yoluyla
Immunmodulatörler	Nitazoksanid	Viral replikasyonda konakçı tarafından düzenlenen yollarla etkileşim, sitoplazmik RNA duyarlılığını ve tip I IFN yollarını amplifiye etmek	
	İvermektin	Importin 1 heterodimerinin inhibisyonu yoluyla konakçı ve viral proteinlerin nükleer importunun inhibisyonu	

Tablo 2. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar ve klinik denemeleri (Gul ve ark. 2020).

İlaç tedavisi	Doz	Güvenlik, yan etkiler	COVID-19 dışındaki virüslerde klinik çalışmalar	COVID-19'da klinik çalışmaları
Klorokin fosfat / HCQ	Tanımlanmış optimal doz yok. Klorokin Günde 500 mg oral (Güney Kore) 5-10 gün, HCQ günlük 600 mg 5-10 gün, HCQ 5 gün boyunca günde 400 mg	İshal, QT uzaması, özellikle azitromisin ile kombine edildiğinde QT uzaması ve kardiyovasküler etkiler. Uzun süreli ve yüksek doz kullanımında nadiren retinopati. HCQ, klorokin fosfatın daha az toksik şeklidir.	HIV-1 üzerine yapılan iki klinik çalışmada 800 mg/gün dozunda HCQ kullanılması sonucu viral yük ve IL6'da azalma tespit edilmiş; HIV-1 hastalarında yapılan bir başka klinik denemede ise HCQ'nin 400 mg/gün dozu, viral yükü azaltmamış ve bağışıklık aktivasyonunu azaltmamıştır.	RCT 30 hastada, HCQ + konvansiyonel tedaviye karşı geleneksel tedavi değerlendirilmiş sonuçta nazofaringeal viral taşınmasında fark görülmemiştir (7. günde %87'ye karşılık % 93). 62 hastada HCQ'ya karşı kontrol ile yapılan RCT çalışmada, HCQ grubunda klinik iyileşme süresinin kısalması ve pnömoninin zayıflaması (%80,6'ya karşı %54,8) meydana gelmiştir.
Favipiravir	Ağız yoluyla 1. günde günde iki kez 1600 mg, 2. günden başlayarak günde iki kez 600 mg. Süre: 4-7 gün	İyi tolere edilir, gastrointestinal yan etkileri, transaminitis, ürik asit artışı, psikiyatrik semptomlar.	Ebola virüsüyle enfekte hastalarda randomize edilmemiş klinik bir çalışmada, yüksek viremili hastalarda düşük etkinlik göstermiş; bununla birlikte, nispeten düşük viral yükü olan hastalarda yararlı olabileceği ifade edilmiştir.	240 hasta üzerinde yapılan randomize bir klinik çalışma (hakemler tarafından değerlendirilmemiş yayınlanmamış sonuçlar), 7 günde klinik iyileşme ve arbidole kıyasla ateş ve öksürük insidansında daha etkili bir azalma olduğunu göstermektedir; bununla birlikte, oksijen gereksiniminde veya non-invaziv ventilasyon hızında fark olmadığı ifade edilmiştir.
Remdesivir	İlk gün 200 mg IV, ardından 100 mg Süre: 5-10 gün	Gastrointestinal yan etki riski; bulantı, kusma, ishal ve artmış transaminazlar.	Ebola enfeksiyonunda yapılan randomize klinik bir çalışmada, mortalite yönüyle herhangi bir yararı görülmemiştir.	Remdesivirin 61 hastada kullanımı sonucunda hastaların %68'inde klinik bir düzleme gözlenmiştir. RCT sonuçları beklenmektedir.
Lopinavir/ Ritonavir	Günde iki kez 400/100 mg oral (HIV dozu)	İshal, gastrointestinal bozukluklar, döküntü	SARS-COV-1 hastaları üzerinde randomize olmayan bir klinik çalışmada olumlu klinik yanıt alınmıştır.	Randomize klinik çalışmadan elde edilen veriler herhangi bir yarar sağlamadığını göstermiştir.
INF- α -2a ve Ribavirin	Peg INF-alfa-2a; 2 hafta boyunca haftada 180 μ g deri altı, Ribavirin 2000 mg oral yükleme dozu daha sonra her 8 saatte bir 1200 mg 4 gün, sonra 4-6 gün boyunca her 8 saatte bir 600 mg PO (MERS için kullanılan doz).	Olumsuz yan etki profili: önemli depresif belirtiler (% 21-58), anemi (% 34), grip benzeri belirtiler (% 22) ve gastrointestinal belirtiler (% 19.4).	Çok merkezli gözlemsel bir çalışmada kritik 349 MERS hastasında, interferon ve ribavirin kombinasyonu mortalite veya viral klerens açısından herhangi bir fayda göstermemiştir. 32 MERS hastası ile yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmada, interferon α 2a ile mortalite %85 iken interferon α 1a ile %64 olarak tespit edilmiştir.	Klinik araştırma verisi mevcut değildir.
Kortikosteroidler	-	Olumsuz yan etki profili. Hipertansiyon, hiperglisemi.	SARS-COV-1'deki sistemik incelemeler, kortikosteroidlerle ilişkili problemler olarak, gecikmiş viral klerens (RCT), psikoz, diyabet ve avasküler nekrozu bildirmiştir. MERS-CoV enfeksiyonunda kortikosteroid kullanımı, viral RNA'nın gecikmiş klerensi ile ilgilidir.	Başka nedenler belirtilmedikçe COVID-19 pnömonisinde kullanılması önerilmektedir.
Tocilizumab	50-60 kg: 400 mg tek intravenöz infüzyon şeklinde; 60-85 kg: 600 mg tek intravenöz infüzyon şeklinde; 85 kg: 800 mg tek intravenöz infüzyon şeklinde. Herhangi bir iyileşme gözlenmezse doz 12 saat içinde tekrarlanmalıdır.	Artmış karaciğer enzimleri	Randomize klinik çalışma mevcut değildir.	20 hastanın retrospektif gözlemsel çalışmasında; Hastaların %75'inde oksijen gereksinimi düzelmiş, hastaların % 90,5'inde CT taramasında radyolojik düzleme görülmüş, CRP önemli ölçüde azalmış ve lenfosit sayısı da başlangıçta azalmıştır.

Not: ARDS, akut solunum sıkıntısı sendromu; COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2; CRP, C-reaktif protein; CT, bilgisayarlı tomografi; HCQ, hidroksiklorokin; HIV-1, insan immün yetmezlik virüsü-1; IL-6, interlökin 6; INF- α -2a, interferon-alfa-2a; MERS, Orta Doğu solunum sendromu; RCT, randomize klinik çalışma; SARS-COV-1, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 1.

Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ) çok uzun süredir sıtma ve otoimmün hastalıklarının tedavisinde kullanılan aminokinolindir. Bu iki ilaç zayıf diprotik bazlardır ve hücreye viral füzyonu önleyen endozomun pH'ını yükseltebilir. COVID-19'da CQ ve HCQ'nun etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda, klorokin klinik iyileşmede kontrol grubuna göre daha üstün olduğunu, virüs-negatif dönüşümü ve hastalık seyrini kısalttığı ifade edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, HCQ grubu, HCQ ile birlikte azitromisin (süperenfeksiyonu önlemek için) grubu ve normal standart bakım uygulanan grup karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda iyileşme oranının HCQ ile birlikte azitromisin uygulanan grupta, diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar bu çalışma umut verici sonuçlar ifade etse de, COVID-19'da tek başına veya azitromisin ile kombinasyon halinde HCQ'nun etkinliğini ve güvenilirliğini doğrulamak için yeterli değildir ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Lu ve ark. 2020; Mackenzie 1983; Savarino ve ark. 2006; Vincent ve ark. 2005).

Favipiravir

Favipiravir (T-705; 6-floro-3-hidroksi-2-pirazinkarboksamid, FPV), RNA virüslerinin RNA'ya bağlı RNA polimerazı (RdRp) seçici ve güçlü bir şekilde inhibe eden antiviral bir ilaçtır. Aynı zamanda influenza tedavisi için onaylanmış bir guanin analogudur. Favipiravir, aktif forma dönüşecek şekilde hücre içi fosforibosilasyona uğrar, RdRp tarafından bir substrat olarak tanınan ve RNA polimeraz aktivitesini inhibe eden favipiravir ribofuranosil-5B-trifosfat (favipiravir-RTP) oluşur. RdRp'nin katalitik etkisinden kaynaklanacak şekilde bu etki mekanizması, favipiravirin etki alanını ve aktivitesini genişletir. Favipiravir-RTP, influenza virüsünün RdRp'sini 0.022 µg/mL IC50 ile inhibe eder, ancak insan DNA polimerazları α, β, γ alt birimlerini 100 µg/mL'ye kadar etkilemez. İnfluenza virüsünün inhibisyonuna ek olarak, favipiravir, hemorajik ateşlere neden olan arena-, bunya-, flavi- ve filovirüsler gibi çok çeşitli RNA virüsleri üzerinde inhibe edici etkiler gösterir. İnfluenza ve bir ölçüde Ebola virüsü hastalığının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. 2019-nCoV'nin genom dizilimi, SARS-CoV ve MERS-CoV'dekine benzer RdRp geni ile tek sarmallı bir RNA beta-koronavirüs olarak tanımlandı. Bu nedenle, favipiravir COVID-19 için potansiyel adaylardan biri

olarak kabul edilir, ancak in vitro olarak teyit edilir ve klinik öncesi hayvan çalışmaları henüz mevcut değildir. Bir in vitro çalışmada SARS-CoV-2, Vero E6 hücrelerinde favipiravir tarafından 61.88 µMol EC50 ile inhibe edilmiştir. Ancak başka bir çalışmada, favipiravir, SARS-CoV-2 virüsüne karşı 100 µM'nin altındaki konsantrasyonlarda hiçbir belirgin antiviral etki göstermemiştir (Lu ve ark. 2020). Şu anda COVID-19 tedavisinde favipiravir önermek için mevcut bilgi yeterli değildir ve ek çalışmalara ihtiyaç vardır (Şimşek Yavuz ve Ünal 2020).

Lopinavir / ritonavir

Lopinavir / ritonavir (LPV / RTV), 2000 yılından beri insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisi için kombine halde kullanılan antiretroviral proteaz inhibitörleridir. RTV, sitokrom P450'nin inhibisyonu yoluyla LPV yarı ömrünü arttırmak için LPV ile birlikte kullanılmıştır ve sadece farmakokinetik etkisini arttırmak için işlev gördüğü ifade edilmektedir. LPV, viral 3-kimotripsin benzeri proteaza karşı etki etmektedir ve daha önce karşılaşılan SARS-CoV-1 ve MERS-CoV'ye karşı umut verici sonuçlar bildirilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu için oral LPV / RTV'nin etkinliğini ve güvenliğini araştırmak için Çin'de yapılan bir çalışmada, ciddi COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan 199 yetişkin hastada standart tedavinin ötesinde LPV / RTV tedavisi ile hiçbir fayda gözlenmediği sonucuna varmıştır (Cao ve ark. 2020; Chan ve ark. 2015; Chu ve ark. 2004; Cvetkovic ve Goa 2003; Kim ve ark. 2016b; Lu ve ark. 2020).

Remdesivir

Remdesivir (RDV), başlangıçta Ebola virüsü hastalığı ve Marburg virüsü enfeksiyonlarının tedavisi için Gilead Sciences tarafından geliştirilen yeni bir antiviral ilaçtır. RDV, RNA'ya bağlı RNA polimerazların (RdRps) inhibitörü olarak işlev gören geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip bir adenosin nükleotit analogudur. RDV, RNA transkripsiyonunun erken sonlandırılması yoluyla viral replikasyonu inhibe eder ve MERS-CoV ile enfekte farelerde akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği ve akciğer viral yüklerini azalttığı gösterilmiştir. Yapılan bir in vitro çalışmada RDV'nin Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2'yi (EC50 = 0.77 µM) güçlü bir şekilde inhibe ettiği vurgulanmıştır. COVID-19'lu hastalarda RDV'nin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için yürütülmekte olan çok az kontrol çalışması yapılmaktadır. ABD'de COVID-19'lu bir

vakanın tedavisinde RDV kullandıktan sonra klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir (Brown ve ark. 2019; Holshue ve ark. 2020; Lu ve ark. 2020; Sheahan ve ark. 2020; Wang ve ark. 2020).

Ribavirin

Ribavirin geniş spektrumlu bir antiviral ajan ile bir guanozin analogudur. Son derece geniş spektrumlu bir maddedir; ilaca, özellikle paramikrovirüsler olmak üzere, aralarında miksovirusler, arenovirusler, bunyavirusler, retrovirusler, herpesvirusler, adenovirusler, poksoviruslerin de bulunduğu, çok sayıda DNA ve RNA virüsü duyarlıdır. Kronik hepatit C'nin tedavisi için interferon ile birlikte kullanılmaktadır. Ribavirin, LPV / RTV ile kombine halde, LPV / RTV kullanılan hasta popülasyonundan daha düşük akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölüm riski olan SARS-CoV-1 enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılmıştır. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan in vitro bir çalışmada, ribavirinin SARS-CoV-2'ye karşı yüksek etkili konsantrasyona (EC50 = 109.50 µM) ihtiyaç duyduğu ortaya çıkarılmıştır. Çin'de SARS-CoV-2 enfeksiyonu için ribavirin, LPV / RTV veya ribavirin ile LPV / RTV'yi kombine halinde kullanılan interferon-alfa'nın etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren çalışmalar yapılmaktadır (Lu ve ark. 2020).

Oseltamivir

Oseltamivir, influenza A ve B'nin tedavisi için onaylanmış bir ilaçtır. Oseltamivir, influenza virüsünün insan vücudunda yayılmasını önlemek için influenza virüsünün yüzeyinde dağıtılan nöraminidazı hedefler. Wuhan'da yapılan bir çalışmada, oseltamivir ile antiviral tedavi uygulandıktan sonra hiçbir pozitif sonuç gözlenmediğini bildirmiştir. Birkaç klinik çalışma, oseltamivirin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde etkinliğini halen değerlendirmektedir. Oseltamivir ayrıca klinik çalışmalarda klorokin ve favipiravir gibi çeşitli kombinasyonlarda kullanılır. Sağlık bakanlığı Oseltamiviri COVID-19 tedavisi için önermemektedir. Ancak, influenzayla uyumlu klinik bulguları olan hastalarda kullanılabileceğini ifade etmektedirler (T.C. Sağlık Bakanlığı 2020b, Wu ve ark. 2020).

Azitromisin

Azitromisin, solunum yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi duyarlı bakterilerin neden olduğu birçok farklı enfeksiyon türüyle mücadelede kullanılabilecek bir antibiyotiktir. Dahası, Zika ve Ebola

virüslerine karşı in vitro olarak aktif olduğu ve viral enfeksiyon geçiren hastalara tedavi edildiğinde ciddi solunum yolu enfeksiyonlarını önlediği kanıtlanmıştır. Etki mekanizması olarak, azitromisin, protein sentezlerini inhibe ederek bakterilerin gelişmesini önler. Bakteriyel ribozomun 50S alt birimine bağlanır, böylece mRNA'nın translasyonunu engeller. Daha önce azitromisin, bazı viral solunum yolu enfeksiyonlarının (örn. İnfluenza) tedavisinde antibakteriyel kapsama alanı ve potansiyel immün-modülatör ve anti-enflamatuar etkileri için yardımcı tedavi ajanı olarak kullanılmıştır. Şu anda, birçok çalışma, SARS-CoV-2 olan kişilerde hidroklorokin ile azitromisin kombinasyonunun hastalık seyri üzerindeki etkisini araştırmaktadır. Mevcut veriler COVID-19 hastalarında azitromisinin olası klinik faydalarını değerlendirmek için yetersizdir. Ayrıca, hidroklorokin ve azitromisinin ilave kardiyak toksisitesi de düşünülmelidir (Gul ve ark. 2020). Yaygın olarak kullanılan antibiyotik azitromisinin QT uzamasına, ciddi aritmi ve ani ölüm riski meydana getirebileceği ifade edilmektedir. İleri yaşlı ve cinsiyetleri kadın olan hastalar riskli grup olarak gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, azitromisin polimorfik ventriküler taşikardiye de provoke edebildiği söylenmektedir. Temel elektrofizyolojik çalışmalar, HCQ ve azitromisinin proaritmii provoke edebileceğini göstermektedir. Bu ajanların kombinasyonunun QT veya aritmi riski üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Kombinasyon tedavisinin güvenliğini değerlendiren çok sınırlı veri vardır (Aromolaran ve ark. 2018; Capel ve ark. 2015; Choi ve ark. 2018; Kauthale ve ark. 2015; Mosholder ve ark. 2013; Ray ve ark. 2012; Roden ve ark. 2020; Sears ve ark. 2016; Zhang ve ark. 2017).

İnterferon

İnterferon (INF)lar virüslerle bulaşık (bakteriler, lektinler, mantar özütleri, nükleik asitler gibi maddelere karşı da oluşurlar) memeli hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan küçük glikoprotein yapılarıdır; virüsle bulaşık hücrelerde, viral nükleik asitin ribozomlara bağlanması INF sentezini başlatır. Hücrenin enfekte olmasını takiben birkaç saat içinde salgılanmaya başlar ve miktarı birkaç günde en yüksek düzeye ulaşır. Hazırlanıp salgılandıkları hücrelerde etkili değildirler; canlıda virüsle bulaşık olmayan hücreleri korurlar. INF'lar hücrelerde esasta yabancı nükleik asitlerin şekillenmesini engellerler (Kaya 2007).

INF'un INF- α , INF- β ve INF- γ diye 3 tipi vardır; bunlardan ilk ikisi viral hastalıklar sırasında çoğu hücreler (akyuvarlar, fibroblastlar, diğer çekirdekli hücreler) tarafından hazırlanırken, üçüncüsü Th1-lenfositleri, Tc-hücreleri (CD8-hücreleri) ve NK-hücreleri tarafından üretilir. İnterferon, toll-like reseptörlerle (TLR) etkileşime giren ve viral replikasyonu inhibe eden geniş spektrumlu antiviral bir ajandır. İnterferon-alfa ve beta, in vitro olarak anti-SARS-CoV-1 aktivitesi göstermiştir. İnterferon-beta, MERS-CoV replikasyonunu azaltmada güçlü etki açığa çıkarmıştır (EC50 = 1.37-17 IU / mL)(Lu ve ark. 2020).

İnterlökin

İnterlökin (IL)-6'nın SARS ve MERS hastalarında önemli ölçüde salındığı bildirilmiştir ve bu hastalıkların patogeneğinde rol oynayabildiği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarının klinik belirtileri hakkında yakın tarihli bir raporda yoğun bakım ünitesi hastalarında daha yüksek plazma sitokin seviyeleri bulunduğu ifade edilmektedir (Aromolaran ve ark. 2018; Lu ve ark. 2020).

Tocilizumab

Tocilizumab, IL-6 reseptör antagonisti olarak işlev gören ve olan romatoid artrit ve sistemik juvenil idiyopatik artrit tedavisinde kullanılan bir monoklonal antikordur. IL-6, otoimmün hastalıklar, multipl miyelom ve prostat kanseri gibi birçok hastalığın patogeneğinde ve bağışıklık sisteminde rol alan önemli bir sitokindir. Çin Ulusal Sağlık Komisyonu, koronavirüs (COVID-19) tedavi protokolüne bu etken maddenin kullanımını da eklemiştir (Lu ve ark. 2020).

Nitazoksanid

Nitazoksanid ve aktif metaboliti tizoksanid, 2.50 μ M ve 0.92 μ M EC50 değerine sahip Vero E6 hücrelerinde SARS CoV-2 ve MERS CoV'ye karşı güçlü in vitro aktivite göstermiştir. Ayrıca korona virüslere ek olarak influenza, solunum sinsityal virüsü, parainfluenza, rotavirüs ve norovirüse karşı geniş spektrumlu in vitro antiviral aktivite gösterir. Bu geniş spektrumlu antiviral aktivitenin, etki mekanizmasının virüse özgü yollardan ziyade viral replikasyonda yer alan konakçı tarafından düzenlenen yollarla etkileşime dayandığı gerçeğine inanılmaktadır. Nitazoksanid, sitoplazmik RNA algılamasını ve tip I IFN yollarını geniş ölçüde artırarak doğal antiviral mekanizmaları düzenler. Geniş spektrumlu antiviral aktivitesinden dolayı, nitazoksanid, influenza ve diğer akut solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için randomize kontrollü olanlar da dahil olmak üzere

linik çalışmalarda araştırılmaktadır, ancak sonuçlar henüz umut verici değildir. SARS-CoV-2'ye karşı nitazoksanidin in vitro aktivitesi gösterilmiş olsa da, COVID-19'un yönetimindeki rolünü belirlemek için açıkça daha fazla veriye ihtiyaç vardır (Şimşek Yavuz ve Ünal 2020).

İvermektin

İvermektin veteriner hekimlikte iç ve dış parazitlerle mücadelede yaygın şekilde kullanılan bir ilaçtır. Antiparaziter bir ilaç niteliğindedir. Hayvan türleri arasında sığır, koyun, at, köpek, kanatlılarda yerleşmiş olan etkenlere karşı uygulama alanı bulur. Bugün için ülkemizde ivermektin içeren 40 dan fazla müstahzar bulunmaktadır (Kaya 2007, Yarsan 2018).

Avermektin tanımı Strep. avermitilis kültürlerinden elde edilmiş makrosiklik lakton yapılı (16-üyelı halkalı yapı) bir grup bileşiğin genel adıdır; söz konusu mantarın gelişme ortamından A1a, A2a, B1a ve B2a olarak işaretlenen 4 ana türev elde edilmiştir. İvermektin ismiyle bilinen B türevlerinin etkinliği daha fazladır. Avermektinler parazitlerin hareketini önlerler. Parazitlerde GABA'nın salıverilmesine yol açarlar; bu madde sinaps ve kavşaklarda uyarı geçişini engelleyen bir nöromediyatördür. İlacın etkisi altında kalan nematotlar ve kan emici dış parazitler yumuşak şekilde felç olur ve bu şekilde vücudu terk ederler (Kaya 2007).

Collie ırkı köpekler hariç memelilerin kan-beyin engelini zor geçerler; bu sebeple, memeliler için son derece güvenlidir; sağaltım indeksi son derece büyüktür. Collilerde kan-beyin engeli genetik noksanlık sonucu bu ilacın beyine girişini engelleyemediğinden, ilaç, küçük dozlarda verilmiş olsa bile, beyine kolay girer ve yüksek yoğunlukta bulunur. Benzeri duyarlılık Murray Gray ırkı sığırlar için de söz konusudur. Doz aşımı ve zehirlenme hallerinde GABA antagonisti etkileri olan maddeler (pikrotoksin, pentilentetrazol gibi) kullanılabilir (Kaya 2007).

İvermektin, balıklar ve suda yaşayan diğer canlılar için toksik olduğundan, kullanılmış ilaç şişelerinin sulara karışmamasına dikkat edilir. Doz aşımında, mydriasis, çeşitli derecelerde depresyon, kaslarda gevşeme, parezis, ataksi, dil ve dudak tonusu azalması, salya akıntısı, yerde boylu boyunca uzanmış halde yatma, koma hali gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili semptomlar görülebilir (Kaya 2007).

İvermektin öncelikli olarak hayvan sağlığı alanında antiparaziter ilaç olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber insanlarda da doktor kontrolünde olacak şekilde kısmen uygulama alanı söz konusudur. Bugün için ivermektinle ilgili invitro yapılan bir çalışmada Covit 19'a karşı etkinliği de araştırılmıştır. Melbourne şehrindeki Monash Üniversitesi'nde laboratuvar ortamında yapılan çalışmada in vitro ortamdaki deneylerde ivermektinin 24 saat içerisinde Covid 19'a ait RNA virüslerini büyük ölçüde azalttığı ve 48 saatte de tamamen yok ettiği ifade edilmiştir. Daha önce geniş spektrumlu in vitro antiviral aktiviteye sahip olduğu FDA onaylı bir anti-paraziter olan ivermektin'in, VerohSLAM hücrelerine tek doz uygulanması SARS-CoV-2 için bir inhibitör olabileceği ifade edilmektedir. İvermektinin nükleer taşınmasını engelleyici etkinliğinin SARS-CoV-2'ye karşı etkili olabileceğini düşündürmektedir. İvermektin üzerinde yapılan in-vitro araştırmalar doğrultusunda SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkinliğe sahip olabileceği ifade edilmektedir. Bunu da importin (IMP) $\alpha/\beta 1$ aracılı konakçı hücre bölünmesini etkileyebilecek potansiyele sahip olmasıyla açıklamışlardır (Caly ve ark. 2020; Lundberg ve ark. 2013; Tay ve ark. 2013).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 Reseptörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü, COVID-19 patogeneğinde önemli bir hedef olarak kabul edilmektedir. SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörleri ile etkileşim yoluyla insan hücrelerine bağlandığı düşünülmektedir. Renin-anjiyotensin sistemindeki ACE ve ACE2'nin karşıt fizyolojik etkileri, ACE2 inhibitörlerinin veya blokörlerinin terapötik etkinliğini belirlemek için gözden geçirilir. Hipertansif hastalarda, losartan, lisinopril veya olmesartan gibi anjiyotensin II tip 1 reseptör (AT1R) antagonistleri ile yapılan kronik tedavi, bazı in vivo çalışmalara göre kardiyak ve renal ACE2 aşırı ekspresyonunu kolaylaştırmıştır. Aksine, solunum epitel hücrelerine girişten sonra SAR viral RNA, ACE2'nin aktivitesini aşağı doğru düzenler, böylece anjiyotensin 2 seviyelerini arttırır. Bu, potansiyel olarak ciddi akciğer hasarına neden olabilir. Bu ilaçlarla devam eden tedavi, alveoler kılcal damarlarda ilerleyen COVID-19 enfeksiyonunun kardiyak stresini hafifletmek ve anjiyotensin 2'nin vazokonstriksiyonunu ve profibrotik etkilerini sınırlamak için hayatta kalmak için gerekli olabilir (Gul ve ark. 2020).

Kolşisin

Kolşisin, gut hastalığı ve benzer patofizyolojiyi paylaşan diğer

durumlar için yaygın olarak kullanılan bir anti-enflamatuvar ilaçtır. Nötrofillerin yangı bölgelerine göçüne önleyerek ve hem nötrofiller hem de monositlerde yangı kompleksini bloke ederek ve böylece IL-1 beta aktivasyonunu azaltarak etki eder. Kolşisin ayrıca makrofajlar üzerinde inhibe edici etkilere sahiptir. Yine kolşisinin antifibrotik aktivitelerine bağlı olarak endotel fonksiyonu üzerinde de yararlı etkileri söz konusudur. Miyopatiler bulunan bazı COVID-19 hastalarında kolşisinin kardiyak miyositlerdeki yangıyı azalttığı gösterilmiştir. Sitokin fırtınası için kolşisinin araştırıldığı çalışmalar da ayrıca bulunmaktadır (Gul ve ark. 2020).

Geleneksel Bitkisel İlaçlar

Geleneksel bitkisel ilaçlar geçmişte SARS ve H1N1 gibi salgınlar da dahil olmak üzere salgın hastalıkları kontrol ve tedavi etmek için kullanılmıştır. Çin ve Güney Kore bugüne kadar COVID-19'un önlenmesi ve tedavisi için geleneksel tıbbi tedavi kılavuzları yayınlamıştır. Çin'deki SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların % 85'inden fazlasının bazı Geleneksel Çin Tıbbi tedavileri aldığı bildirilmektedir. SARS-CoV'ye benzer şekilde SARSCoV-2, hücresel giriş için konak reseptörü ACE2'yi kullanır; bazı geleneksel ilaçların ACE2'yi hedefleme kapasitesine sahip olabileceği ve bunların SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önleme konusunda etkili olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarını tedavi etmek için Çin'deki en yaygın kullanılan bitkisel ürünler arasında *Astragalus membranaceus*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Saposhnikovia divaricata*, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, *Lonicerae Japonicae Flos*, *Fructus forsythia*, *Atractylodisshassis*, *Radyotis*, *Radythis*, *Radythis*, *Radythis* ve *Radythis fortunei* J. Sm sayılabilir (Wu ve ark. 2020).

SONUÇ

Onaylanmış vakalar 19 Haziran 2020'ye kadar 8,242,999'u aştığı için COVID-19'un yayılması hızlı bir şekilde devam etmektedir. Etkili tedaviyi veya profilaktik ajanları belirleyerek bu pandemiye durdurmaya yönelik önlemler çok önemlidir. Yayımlanan literatürlerde birkaç ajan insanlarda COVID-19'a bir miktar etkinlik gösterdiği, ancak bu yayınların çoğunlukla vaka takdimi veya yetersiz örneklem büyüklüğüne sahip klinik çalışmaların ön verileri olduğu görülmüştür. Aynı zamanda, bu çalışmalarda elde edilen sonuçları doğrulamak için halen devam eden birçok randomize kontrollü çalışma yürütülmektedir. Tüm bilim camiasının ortak çabasıyla, COVID-19'u kontrol altına alabilmek için yeni verilerin kısa süre içinde

ortaya çıkması beklenmektedir. Bununla birlikte denenecek tüm farmakolojik ajanların klinik yararlarının yanında önemli yan etkilere yol açabileceği de akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Aromolaran AS, Srivastava U, Ali A, Chahine M, Lazaro D, El-Sherif N, Capecchi PL, Laghi-Pasini F, Lazzerini PE, Boutjdir M. (2018) Interleukin-6 inhibition of hERG underlies risk for acquired long QT in cardiac and systemic inflammation. *PloS One*.13:e0208321.
- Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, Sims AC, Feng JY, Cihlar T, Denison MR, Baric RS, Sheahan TP. (2019) Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral research*, 169, 104541.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. (2020) The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral research*, 104787.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. (2020) A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*, 382(19): 1787-1799.
- Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G, Bub G, Channon K, Paterson DJ, Terrar DA, et al. (2015) Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm*, 12: 2186-2194.
- Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. (2017) Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol*, 198: 4046-4053.
- Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai JP, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen KY. (2015) Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis*, 212: 1904-13.
- Choi Y, Lim H-S, Chung D, Choi J-G, Yoon D. (2018) Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *BioMed Research International*, 1574806. Doi: 10.1155/2018/1574806.
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RYT, Poon LLM, Wong CLP, Guan Y, Peiris JSM, Yuen KY. (2004) Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59: 252-6.
- Cvetkovic RS, Goa KL. (2003) Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, 63:769-802.
- Dayer MR. (2020) Coronavirus (2019-nCoV) Deactivation via Spike Glycoprotein Shielding by Old Drugs, *Bioinformatic Study*. Doi:10.20944/preprints202005.0020.v1.
- Dong L, Hu S, Gao J. (2020) Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*, 14(1): 58-60.
- Erdemir F, Uysal G, Akman A, Çırlak A. (2011) Yeni ve Yeniden Tanımlanan Enfeksiyonlar ve Enfeksiyon Kontrolü II 21. Yüzyılda Yeniden Tanımlanan Enfeksiyonlar ve Enfeksiyon Kontrolü. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 27(1): 61-75.
- Gul MH, Htun ZM, Shaukat N, Imran M, Khan A. (2020) Potential specific therapies in COVID-19. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14: 1-12.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. (2020) First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*, 382: 929-36.
- Kauthale RR, Dadarkar SS, Husain R, Karande VV, Gatne MM. (2015) Assessment of temperature-induced hERG channel blockade variation by drugs. *J Appl Toxicol*. 35: 799-805.
- Kaya S (2007). *Avermektinler*. In: *Veteriner Farmakoloji II*, Kaya S (Ed), 4th, Medisan, Ankara, S: 489-545.
- Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, Weerasekara S, Hua DH, Groutas WC, Chang KO, Pedersen NC. (2016a) Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. *PLoS pathogens*. 12(3): 1-18.
- Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. (2016b) Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther*, 21: 455-9.
- Liu S, Xiao G, Chen Y, He Y, Niu J, Escalante CR, Xiong H, Farmar J, Debnath AK, Tien P, Jiang S. (2004) Interaction between heptad repeat 1 and 2 regions in spike protein of SARS-associated coronavirus: implications for virus fusogenic mechanism and identification of fusion inhibitors. *Lancet* 363(9413): 938-47.
- Lu L, Liu Q, Zhu Y, Chan KH, Qin L, Li Y, Wang Q, Chan JF, Du L, Yu F, Ma C, Ye S, Yuen KY, Zhang R, Jiang S. (2014) Structure-based discovery of Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion inhibitor. *Nat. Commun*. 5:3067.
- Lu H. (2020) Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience trends*, 14(1): 69-71.
- Lu CC, Chen MY, Chang YL. (2020) Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *Journal of the Chinese Medical Association*. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000318>.
- Lundberg L, Pinkham C, Baer A, Amaya M, Narayanan A, Wagstaff KM, Jans DA, Kehn-Hall K. (2013) Nuclear import

- and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. *Antiviral Res*, 100(3): 662-72.
- Mackenzie AH. (1983) Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *The American journal of medicine*, 75(1): 40-45.
- Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H., Nambiar S. (2013) Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med*, 368:1665-1668.
- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. (2012) Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*, 366:1881-1890.
- Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. (2020) Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (coronavirus disease 2019) treatment. *Circulation*. 141 (24): e906-e907. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521>.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg, A, Babusis D, Clarke, MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. (2020) Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*, 11:222.
- Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. (2006) New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet infectious diseases*, 6(2): 67-69.
- Sears SP, Getz TW, Austin CO, Palmer WC, Boyd EA, Stancampiano FF. (2016) Incidence of sustained ventricular tachycardia in patients with prolonged QTc after the administration of azithromycin: a retrospective study. *Drugs Real World Outcomes*, 3:99-105.
- Şenol C, Bilsel A. (2020) Türkiye'de Covid-19 (Coronavirüs) Pandemisinin Durumu ve Algoritmik Hesaplama Göre Gelecekteki Durum Analizi. *Journal of Social, Humanities and Administrative Sciences*, 6(25):535-546.
- Şimşek Yavuz S, Ünal S. (2020). Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50: 611-619.
- Tay MYF, Fraser, JE, Chana WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, Vasudevan SG, Jans DA. (2013) Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor ivermectin. *Antiviral Res*, 99(3): 301-6.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2020a) COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi. Güncellenme Erişim Tarihi: 14.04.2020. Erişim adresi: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/tedavi/COVID19-EriskinHastaTedavisi.pdf>.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2020b) COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgiler (Oseltamivir 75 mg Sert Kapsül). Erişim Tarihi: 14.04.2020. Erişim adresi: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/tedavi/ilac/OSELTAMIVIR_75_MG_SERT_KAPSUL.pdf.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. (2020) Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 180: 1-12.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu, Z, Zhong W, Xiao G. (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 30: 269-71.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham B, McLellan JS. (2020) Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483): 1260-1263.
- Wu R, Wang L, Kuo HCD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, Li S, Hudlikar R, Liu X, Liu Z, Poiani GJ, Amorosa L, Brunetti L, Kong A (2020). An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Current Pharmacology Reports*, 6:56-70. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. (2005) Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal*, 2(1), 69.
- Yarsan E (2018). *Veteriner İlaç Rehberi 2018-2019*. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara.
- Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H, Chen K, Liu F, Chen L. (2017) Electrophysiologic studies on the risks and potential mechanism underlying the proarrhythmic nature of azithromycin. *Cardiovasc Toxicol*, 17:434-440.
- Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. (2020) Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell discovery*, 6(1): 1-18.
- Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. (2016) Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*, 15: 327-47.