

HİDROKSİKLOROKİN İLE UZUN SÜRELİ TEDAVİ ALTINDA OLAN SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU HASTALARDA COVID-19'UN PREVELANSI VE KLİNİK SEYRİ

Özkan YÜKSELMİŞ^{ID}

Uzm. Dr, Sağlık Bakanlığı, Diyarbakır Dağkapı Devlet Hastanesi

Geliş Tarihi/Received
28-09-2020

Kabul Tarihi/Accepted
26-11-2020

Yayın Tarihi/Published
30-04-2021

Correspondence: Özkan Yükselmiş, e-mail: ozkanyukselmis@gmail.com

Cite this article as:

Yükselmiş, Ö. (2021). Hidroksiklorokin ile uzun süreli tedavi altında olan sistemik Lupus Eritematozuslu hastalarda Covid-19'un prevalansı ve klinik seyri. IAAOJ Health Sciences, 7(1), 1-15.

ÖZET

COVID-19 enfeksiyonu bir anda ortaya çıkan ve dünyanın tamamını etkileyen bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Henüz tanıştığımız bir sağlık sorunu olduğundan ve tedavi protokolü ile ilgili fikir birliğine varılmadığından birçok çalışmaya konu olmuştur. Hastalığın semptomlarının gerilemesi için en etkili tedavinin viral yükün azaltılması olduğu bilinmektedir. Hâlihazırda viral yükü kesin olarak azaltan bir ilaç bulunamamıştır. Ancak ribavirin, pensiklovir, nitazoksanit, nafamostat, klorokin ve iki iyi bilinen geniş spektrumlu antiviral ilaç remdesivir (GS-5734) ve favipiravir (T-705) tedavide ilk seçenek olarak güncel protokolda var olmuştur. Sistemik lupus eritematöz hastaların tedavi protokollerinde ise immün sistemi baskılayan ve antimalaryal ilaç ve ilaç gruplarının kullanıldığı bilinmektedir. Biz de çalışmamızda sistemik lupus eritematozuslu hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun prevalansını ve bu enfeksiyona yakalanmaları halinde oluşabilecek klinik tabloyu araştırmayı amaçladık. Aynı zamanda uzun süreli hidrosiklorokin kullanan sistemik lupus eritematozuslu hastaların COVID-19 enfeksiyonundan daha az etkilenip etkilenmeyeceğini ve profilaktik olarak hidroksiklorokin kullanımının nasıl bir klinik seyir ve hasta prevalansı oluşturacağını araştırmayı amaçladık. Yaptığımız çalışma sonuç olarak lupus hastalarının doğal olarak viral enfeksiyonlara daha duyarlı olduklarını gösteren kanıtlar olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda COVID-19 prevalansının SLE hasta grubuyla ilişkisi saptanamamış ve daha büyük hasta gruplarıyla bu tip takip ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunun serolojik olarak belirlenmesi, SLE'li hastalarda COVID-19'un etkisini daha iyi anlamak için değerli olacağı vurgusu yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Romatizmal Hastalıklar, Sistemik Lupus Eritematozus, Hidroksiklorokin, Klorokin, Profilaksi, Ace2

THE PREVELANCE AND CLINICAL COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS UNDER LONG-TERM TREATMENT WITH HYDROXYCHLOROKINE

ABSTRACT

COVID-19 infection has been a public health problem that emerged suddenly and affected the whole world. Since it is a health problem we have just met and there is no consensus on the treatment protocol, it has been the subject of many studies. It is known that the most effective treatment for the regression of the symptoms of the disease is to reduce the viral load. There is currently no drug that can definitively reduce viral load. However, ribavirin, penciclovir, nitazoxanide, nafamostat, chloroquine, and two well-known broad-spectrum antiviral drugs remdesivir (GS-5734) and favipiravir (T-705) have been available in the current protocol as the first choice of therapy. It is known that in the treatment protocols of systemic lupus erythematosus patients, immunosuppressive and antimalarial drugs and drug groups are used. In our study, we aimed to investigate the prevalence of COVID-19 infection in patients with systemic lupus erythematosus and the clinical picture that may occur in case of this infection. At the same time, we aimed to investigate whether patients with systemic lupus erythematosus who use long-term hydrochloroquine will be affected less by COVID-19 infection and how prophylactic use of hydroxychloroquine will create a clinical course and patient prevalence. Our study concluded that there is evidence that lupus patients are naturally more susceptible to viral infections. At the same time, it was emphasized that the relation of COVID-19 prevalence with the SLE patient group could not be determined, and serological determination of SARS-CoV-2 infection with this type of follow-up with larger patient groups would be valuable to better understand the effect of COVID-19 in patients with SLE.

Keywords: Covid-19, Rheumatic Diseases, Systemic Lupus Erythematosus, Hydroxychloroquine, Chloroquine, Prophylaxis, Ace2

GİRİŞ

Çin'de ilk kez Aralık 2019'da bildirilen şiddetli akut solunum sendromu yeni tip korona virüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını, küresel halk sağlığı için kritik bir tehdit oluşturmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 11 Mart 2020 tarihi itibarıyla hızla yayılan COVID-19 enfeksiyonunu uluslararası bir halk sağlığı acil durumu ilan etti (1). Diğer solunum yolları enfeksiyonları gibi COVID-19 enfeksiyonunun da temel yayılım yolu damlacık bulaşdır. Damlacık iletimi, bir kişinin solunum semptomları (ör. Öksürme veya hapşırma) olan biriyle yakın temas halinde olduğunda (1 m içinde) oluşur ve bu nedenle kişinin mukozası (ağız ve burun) veya konjunktiva (gözler) virüsün girişi için risk oluşturmaktadır.(2)

Akciğer, COVID-19 enfeksiyonunun ana tutulum organı olarak kabul edilmektedir ve COVID-19'lu hastaların birçoğunda tipik solunum sıkıntısı semptomları ve bulguları görülür. Bununla birlikte, hastalığın seyri sırasında ateş, öksürük, miyalji veya halsizlik, balgam çıkarma ve nefes darlığı da görülebilir. Minör semptomlar baş ağrısı veya baş dönmesi, diyare, bulantı ve kusmayı içerir. Bu derlememiz sistemik lupus eritematozus hastalığına sahip insanlarda COVID-19 enfeksiyonu'nun kohortunu, prevalansını ve klinik prognozunu aynı zamanda

COVID-19'un sistemik lupus eritematozusu maskeleyip maskeleyemeyeceğini, hidroksiklorokin ile uzun süreli tedavi altında olan sistemik lupus eritematozusu hastalarda COVID-19'un klinik seyrini araştırmayı ve hidroksiklorokin profilaktik kullanımının literatürdeki yerini amaçlamaktadır.

COVID-19 ENFEKSİYONU

Şiddetli akut solunum sendromu korona virüsün (SARS-CoV-2) yakın zamanda ortaya çıktı ve hızla küresel çapta yayıldı. Ortaya çıkan korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edildi benzeri görülmeyen küresel sağlık krizi oluşturdu. SARS-CoV-2'nin kökeni, Çin'in Wuhan şehrinde bulunan Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı olarak tespit edildi. Çin, bu salgını 31 Aralık 2019'da WHO'ya bildirdi ve kısa bir süre sonra nedensel patojeni, hücre girişinin baskın mekanizması olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü kullanarak yarasa koronavirüslerine (CoV) yüksek sekans homolojisi olan bir beta-coronavirüs (CoV-2) olarak belirlendi.(3)

Muhtemel bir zoonotik yayılmanın ardından, hiçbir semptom olmamasından hafif ateş, öksürük sitokin fırtınası ve nefes darlığı sonrasında solunum yetmezliğine ve ölüme kadar değişen klinik tablolara sebep olduğu belirlendi. Hastalığın insandan insana kolayca bulaşma özelliği bu pandeminin hızla tüm dünyada etkin hale gelmesine sebep oldu. SARS-CoV-2 ayrıca 2003 ve 2012 yıllarında zoonotik salgın ve lokal salgınlara neden olan SARS (retrospektif olarak SARS-CoV-1 olarak adlandırılır) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) CoV'leriyle yakından ilişkilidir. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 veya MERS-CoV kadar ölümcül olmasa da, mevcut pandeminin önemli ölçüde yayılması, dünya çapında büyük bir halk sağlığı sorununa neden oldu. (4)

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU HASTALAR VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Sistemik lupus eritematozus (SLE), kronik, sebebi bilinmeyen, immünolojik bozukluklarla birlikte, otoimmün karakterli, birçok organ ve sistemi tutan bir bağ dokusu hastalığıdır. İlk kez 1833'de Fransız dermatoloğu Biert tarafından kronik dermatolojik bir rahatsızlık olarak tanımlanmıştır ve 1851'de Cazanave "Lupus eritematozus" ismini kullanmıştır. Osler 1890'da hastalığın sistemik özelliklerine dikkat çekmiştir. 1948'de Hargraves, Lupus Eritematozus

“LE” hücre fenomenini, 1957’de Frio, indirekt immünfloresan yöntemle antinükleer antikor (ANA) varlığını göstermiştir.(5) Daha sonra anti-DNA antikorun saptanması hastalığın otoimmün özelliğini kanıtlamış ve diğer gelişmelere katkı sağlamıştır. İmmünoloji ve modern genetik alanında bilgilerin hızla artması ile son 10 yılda sistemik otoimmün hastalıkların prototipi olan SLE patogenezinde ve tedavisinde gelişmeler kaydedilmiştir. Hastalık klinikte ateş, eklemelerde şişlik, ciltte eritemli döküntülerden, böbrek, santral sinir sistemi, akciğer gibi organ ve sistemlerin etkilenmesine kadar çeşitlilik gösterir. Hastaların büyük kısmında halsizlik yorgunluk ateş, kas ağrıları ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan sistemik semptomlar yanında, spesifik organ ve sistem semptomları bulunabilir. Hastalık, bazen ateş ile başlayarak enfeksiyonu taklid edebilir veya sinsi bir şekilde aylar ve yıllarca ateş, yorgunluk, halsizlik semptomları ile seyredebilir. Klinik seyir hafiften ciddi gidişe kadar değişebilir, tipik olarak değişen sürelerde remisyon ve alevlenmeler görülür(6)

Hastalığın etyopatogenezinin bakılacak olursa nedeninin kesin olarak bilinmediği ortaya çıkmıştır. Patogenezinin bakılacak olursa genetik ve çevresel faktörlerle birlikte hormonların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak nedeni kesin olarak ortaya konamamıştır. Semptomu olmayan aile bireylerinde dahi hipergammaglobulinemi, ANA ve anti-fosfolipid antikor (AFA) bulunabilir.

Genom çalışmaları immün cevap ve inflamasyonla ilgili genlerin (HLA-DR, PTPN22, STAT4, IRF5, BLK, OX40L, FcγRIIA, BANK1, IRAK1, TNFAIP3, C2, C4, C1q) önemini ve hastalık patogenezinde immün sistemin tüm komponentlerinin esas olarak etkilendiğini göstermiştir. HLA çalışmalarında DR2 ve DR3 antijenlerinin hastalıkla sık birlikteliği ve A1 B8 DR3 haplotipi taşıyanlar arasında bu hastalığın yaklaşık 10 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunların yanı sıra çevresel etmenlerin de hastalık patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Başlıca stres, ilaçlar, ultraviyole ışınları ve enfeksiyonlar (özellikle EBV enfeksiyonu) gibi çevre faktörlerinin hastalığın alt tiplerini tetiklediği iyi bilinmektedir.

Etyoloji bilinmemesine rağmen, hücresel ve humoral immünite bozuklukları ve immün regülasyon bozukluğuna ilişkin patolojik bulgular kısmen bilinmektedir. İmmün toleransın kaybı, antijenik yükün artması, aşırı yardımcı T hücre aktivitesi, yetersiz T hücre süpresyonu, T regülatör hücre fonksiyonlarının bozukluğu, T lenfositlerinde sinyal anormallikleri, Th1 immün yanıtın Th2 yönüne kayması ile B hücre aktivitesi, poliklonal B hücre aktivasyonu, nükleer yapılara ve diğerlerine karşı yüksek titrede patolojik otoantikor üretimi, dolaşımda

yüksek miktarlarda immünkomplekslerin varlığı ve artmış kompleman tüketimi gibi anormallikler hastalığın temel immünolojik ve patolojik özellikleridir.(7,8,9)

SLE'nin temel patolojik özelliği inflamasyon ve vasküler patoloji; immün kompleks depolanması ve vaskülit/ vaskülopati ile ortaya çıkar. SLE'da pek çok patolojik bulgu varlığına rağmen tanıya katkıları aynı ölçüde değildir. SLE tanısını kuvvetle düşündüren bir bulgu, hematoksilen cisimciklerin varlığıdır. Hematoksilen cisimcikler, parçalanmış nükleus artıklarıyla nükleus proteinlerine karşı antikor ilişkisini yansıtır ve polimorf nüveli lökositlerce fagozite edilmeleri karakteristik "LE" (lupus eritematozus) hücrelerini oluşturur. En çarpıcı patoloji fibrinoid nekrozdur, özellikle arter, arteriol ve kapillerleri etkiler.

Klinik olarak Halsizlik, yorgunluk, ateş ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan genel yakınmalar, hastalığın başlangıcında ve aktivasyon dönemlerinde belirgindir, beraberinde cilt, eklem veya diğer hastalık bulgularının varlığı tanıyı kolaylaştırır. Hastaların yaklaşık %80'inde ateş vardır, genellikle hastalık aktivasyonunun habercisidir ve uygun tedavi verilinceye kadar devam eder. Ateş semptomunu SLE ile ilişkilendirmeden önce infeksiyon nedenler ekarte edilmelidir. Halsizlik hastaların %90'ında, iştahsızlık ve kilo kaybı %60'ında bulunur. Kronik halsizlik ve düşük dereceli ateş, lupus alevlenmesinde sıklıkla ortaya çıkan iki bulgudur.

Romatoid artrit benzer eklem özellikleri nedeniyle, hastalığın erken döneminde tanıda güçlük olabilir. Eklemdeki inflamatuvar bulgular bazan gezici olabilir veya devamlılık gösterir, ya da kronikleşebilir. SLE artritinde eroziv değişiklikler genellikle bulunmaz. Sinovyal sıvı hafif derecede inflamasyonu gösterir. En karakteristik akut cilt lezyonu malar raş olup yüzde, burun sırtında ve yanaklar üzerinde lokalize hafif bir pembelikten belirgin kırmızılığa kadar değişen eritemdir, yerleşim şekline göre kelebeğe benzetilen bu görünüm, kelebek raş olarak da bilinir. Güneş duyarlılığı (fotosensitivite) hastaların %50-60'ında saptanır, güneş ışınları ile cilt lezyonlarında artış yanında sistemik bulgularda da artış görülebilir. Kardiyo-vasküler bulgulara göz atacak olursak sistemik lupus eritematozusta kalbin her üç tabakası da çeşitli derecelerde hastalığa katılır. Miyokardit (%5-10) ekseri ateş, iletim bozuklukları ve kreatin kinaz yüksekliği ile kendini gösterir. (10,11)

Anti ds-DNA antikorları, Antinükleer Antikor (ANA), Anti SS-A (Ro) ve Anti SS-B(La) Antikorlar, Anti Sm (Smith) Antikor, Anti-histon Antikorlar, Antifosfolipid antikorlar (AFA) sistemik lupus eritematozus tanısı için önem taşıyan antikorlardır.(12,13)

Kronik otoimmün hastalıkların çoğunda olduğu gibi, SLE düşük ve yüksek derecede aktivite dönemleri ile seyreder. Genel olarak hayatı tehdit etmeyen, organ hasarı ile birlikte olmayan hastalar konservatif olarak tedavi edilmelidir. Analjezik, NSAİİ'lar ve antimalaryal ilaçlar bu amaçla verilir. Diğer yandan hasta, hayatı tehdit edici major organların geriye dönüşsüz fonksiyon kaybı ile risk altında ise agresif tedavi gereklidir. Bu tedavi immüsupresyonu içermektedir. Ek tedavi olarak proteinüriyi azaltmak ve renal fonksiyonları korumak için ACE inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör blokerleri, hiperlipidemi durumunda statinler verilmelidir. SLE tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar, NSAİİ'lar, anti-malaryal ilaçlar, glukokortikoidler ve immüsupresif ajanlardır. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar ateş,artralji/artrit ve serozit durumunda etkilidir. Hafif semptomları olan hastalarda sık kullanılır.Plevra ve perikartta sıvı birikimi, indometasine sıklıkla cevap verir. Antimalaryal İlaçlar Cilt, kas-iskelet sistemi semptomları, hafif derecede ateş, halsizlik,malazi hali olan hastalarda yararlıdır. Antimalaryal ilaçların antiinflamatuvar ve immüsupresif etkisi bildirilmiştir. NSAİİ'larla birlikte verilebilir.Bu grup ilaçlardan klorokin (Chloroquine) ve hidrosiklorokin (Hydroxychloroquine) iyi bilinmektedir. Klorokinin etkisi, hidrosiklorokine göre daha kuvvetli, ancak retinal toksisite sıklığı daha fazladır. Glukokortikoidler Lupusun aktif ve akut belirtilerinin tedavisi için önemlidir.Fulminan seyirli hastalarda hayat kurtarıcı olabilir. Orta derecede aktif hastalar için oral yoldan, ağır olanlarda parenteral veya bolus şeklinde verilebilir. Glukokortikoid grubu ilaçlardan prednison, plazma yarı ömrü kısa olduğundan tercih edilir. İmmüsupresif ilaçlar arasında kortikosteroid ile birlikte oral veya parenteral siklofosfamid (cyclophosphamid) kullanımı lupus nefritinde sıklıkla uygulanır. (14,15)

SLE hastaları geleneksel risk faktörleri ile açıklanamayan artmış kardiyovasküler morbiditeye sahiptirler. SLE'da karotid usg ile plak varlığı ve intima media kalınlığı kanıtlanmıştır. Ateroskleroza yatkınlık yaptığı düşünülmektedir.

HİDROKSİKLOROKİN VE KLOROKİNİN COVID-19 İÇİN TEDAVİ PROTOKOLÜ OLARAK KULLANIMI

Aralık 2019'da daha önce bilinmeyen ve tanımlanamayan bir patojenin neden olduğu yeni bir pnömoni, ilk olarak Çin'in büyük şehirlerinden olan Wuhan'da ortaya çıktı. Hızla Wuhan'ı etkisi altına alan bu patojen birçok ülkeye hızlı bir şekilde yayılım gösterdi. Patojen yakında şiddetli solunum yolu sendromu CoV (SARS-CoV) ile yakından ilişkili olan yeni bir

koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlandı. Şu anda, yeni virüse karşı etkinliği kesin olarak kabul edilmiş spesifik bir tedavisi bulunmaktadır. Bu nedenle, hastalıkla mücadele etmek için etkili antiviral ajanların tanımlanması gereklidir.

2019-N-cov ait Betacoronavirus de SARS CoV ve Orta Doğu solunum sendromu CoV (MERS-CoV) içerir. Bazı ilaçların etkinliği tartışmalı olmasına rağmen, ribavirin, interferon, lopinavir-ritonavir, kortikosteroidler gibi çeşitli ilaçlar SARS veya MERS hastalarında kullanılmıştır. Bu çalışmada ribavirin, pensiklovir, nitazoksanit, nafamostat, klorokin ve iki iyi bilinen geniş spektrumlu antiviral ilaç remdesivir (GS-5734) ve favipiravir (T-705) dahil olmak üzere beş FAD onaylı ilacın antiviral etkinliğini Manli Wang ve arkadaşları tarafından değerlendirildi. Bu bileşiklerin 2019-nCoV'ların sitotoksitesi, virüs viremi ve enfeksiyon oranları üzerindeki etkilerini ölçmek için standart deneyler yapıldı. Remdesivir ve klorokinin 2019-nCoV enfeksiyonunun in vitro kontrolünde oldukça etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bileşikler, güvenlik sicili olan insan hastalarda kullanıldığından ve çeşitli rahatsızlıklara karşı etkili oldukları gösterildiğinden, yeni koronavirüs hastalığından muzdarip insan hastalarda değerlendirilmesi gerektiği önerildi.(16)

Antiviral ilaçlar ve antibakteriyel ilaçlar, glukokortikoidler, geleneksel Çin tıbbı dahil olmak üzere COVID-19 tedavisi için çeşitli terapötik stratejiler denenmiştir. Bununla birlikte, COVID-19 tedavisi için şu ana kadar hiçbir ilaç onaylanmamıştır. Son zamanlarda, iki antimalaryal ilacın, klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ), potansiyel anti-SARS-CoV-2 aktivitesine sahip olduğu ve klinik tedavilerde ümit verici sonuçlar elde ettikleri gösterilmiştir. Bununla birlikte bu ilaçların kalp ve gözler üzerinde toksiteye sahip olabileceği düşünülerek Klorokin ve Hidroksiklorokinin farmakolojik özelliklerini ve COVID-19 enfeksiyonun tedavisindeki etkinliği ve yan etkileri araştırıldı.

Klorokin sülfatlar ve fosfatlar antimalaryal ilaçlar olarak ticarileştirilmiştir ve aşağıda klorokin (CQ) olarak adlandırılmaktadır. Bir CQ türevidir olan hidroksiklorokin (HCQ), bir antimalaryal ilaç olarak da kullanılır, ancak şu anda lupus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. (17)

CQ ve HCQ ilk olarak sıtmanın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmıştır, ancak anti-enflamatuar, immünomodülatör, anti-enfektif, anti-trombotik ve metabolik etkiler sergilediği bildirilmiştir. CQ, viral gen ekspresyonunu inhibe ederek viral replikasyonu etkileyebilir. In vitro ve in vivo deneyler, CQ'nun HIV-1 zarfı glikoprotein GP120'nin glikosilasyon şablonunu

değiştirebileceğini ve CD4 + T hücrelerinde HIV replikasyonunun replikasyonunu inhibe edebileceğini bulmuştur. Ayrıca CQ, SARS-CoV reseptörlerinin glikosilasyonuna müdahale ederek virüs hücresi enfeksiyonunu da önleyebilir. SARS-CoV-2 ve SARS-CoV, ACE2 yoluyla hücrelere girdikçe, önceki bir çalışma, CQ ve HCQ'nun SARS-CoV-2 enfeksiyonunu inhibe etme yeteneğini ölçtü ve her iki ilacın da in vitro SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önemli ölçüde inhibe ettiğini buldu. Ayrıca CQ'nun otofajiyi inhibe ettiği ve dolayısıyla virüs enfeksiyonu ve replikasyonuna müdahale ettiği bildirilmiştir. İn vivo veriler, CQ'nun, kuş gribi H5N1'in neden olduğu fare akciğerindeki otofajiyi etkili bir şekilde inhibe edebildiğini ve alveolar epitel hasarını azaltabildiğini bulmuştur. Doğrudan antiviral aktiviteye ek olarak, HCQ ve CQ etkili anti-enflamatuar ilaçlardır. COVID-19 hastalarında önemli ölçüde arttığı ve yakından ilişkili olduğu gösterilen IL-1, IL-2, IL-6 veya IL-18, TNF- α ve INF- α gibi sitokin üretimini önemli ölçüde azaltabilirler. Klinik bir araştırma, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarının plazmasında yüksek konsantrasyonlarda sitokin tespit edildiğini ortaya koydu ve bir sitokin fırtınasının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. Bu veriler, anti-enflamatuar etkilerin, HCS ve CQ tarafından SARS-CoV-2 enfeksiyonunu azaltmak için kullanılan yollardan biri olabileceğini düşündürmektedir.

Hidroksiklorokin ve Klorokin klinik kullanımı şu şekilde tanımlanmıştır. Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan Çin'in Yeni Coronavirus Pnömoni Tanı ve Tedavi Planının altıncı baskısında CQ, COVID-19 tedavi seçeneklerinden biri olarak önerildi. Yetişkinlerde 500 mg oral klorokin fosfat dozu (300 mg klorokin içerir), 10 günden fazla olmamak üzere günde iki kez önerilir. Güncellenmiş yedinci baskıda klorokin dozu, hedef popülasyon ve tedavi süreci açıkça tanımlanmıştır. Doz, hastanın vücut ağırlığına göre ayarlanır. COVID-19 hastasını içeren bir Fransız klinik çalışmasında, günde 600 mg HCQ dozu, hastalarda viral yükün azalması veya kaybolması ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.(18) 20 Mart'ta aynı ekip 80 COVID-19 hastasından daha büyük bir örneklem içeren bir çalışma yayınladı. Sonuçlar, 86 yaşındaki bir hastanın ve yoğun bakım ünitesinin dışında bulunan 74 yaşındaki bir hastanın ölümü haricinde, tedavi rejimini alan tüm hastaların klinik iyileşme ve hızlı düşüş gösterdiğini gösterdi. nazofaringeal viral yük. 7. günde hastaların% 83'ü SARS-CoV-2 genomu için negatif test etti ve 8. günde bu oran% 93'e yükseldi. Aynı çalışma ayrıca HCQ ve azitromisin kombinasyonunun terapötik etkiyi geliştirebildiğini buldu. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, ABD FDA, 28 Mart'ta (FDA [2020](#)) COVID-19 ile yatan hastaların

tedavisi için CQ ve HCQ kullanımını onaylamak üzere bir acil kullanım izni (EUA) yayınladı.(19)

Çin'de tamamlanmış 6 klinik çalışma ve 23 devam eden bir meta-analiz, CQ'nun COVID-19 için potansiyel bir tedavi olabileceğini kuvvetle önerdi. Şanghay Halk Sağlığı Merkezi tarafından yapılan bir araştırma, hidrosiklorokin sülfat alan COVID-19 hastalarının daha iyi prognoza sahip olduğunu gösterdi. HCQ ile ilgili bir başka randomize kontrollü çalışma, Wuhan, Çin'de gerçekleştirildi. Bu çalışma rasgele 62 COVID-19 hastasını teste ve 5 gün boyunca HCQ (400 mg / gün) veya plasebo ile takviye edilmiş plasebo gruplarına ayırdı. Daha sonra, HCQ tedavi grubunda semptomatik iyileşme gösteren hastaların oranının (% 80.6, 31 vakanın 25'i) kontrol grubuna göre (% 54.8, 31 vakanın 17'si) anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Birlikte alındığında, bu klinik çalışmalar CQ ve HCQ'nun COVID-19 için potansiyel tedavi seçeneklerinden biri olabileceğini göstermektedir. (20)

COVID-19 Salgını Sırasında Hidrosiklorokin ve Klorokin Tedavisi Alan Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastaların Prevelansı ve Klinik Seyri

Yeni ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) ortaya çıkışı ve yayılması ve sonuçta ortaya çıkan COVID-19 hastalığı, halk sağlığı ve dünya ekonomisi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. SLE hastalarında COVID-19 hastalığının ilerlemesini ve COVID-19 salgınının ilk haftalarında hastaları izleyerek HCQ tedavisinin potansiyel faydalı etkilerini ele almayı amaçlayan bir çalışma yapıldı. COVID-19 prevelansının SLE hasta grubuyla ilişkisi saptanamamıştır. Daha büyük hasta grubu mevcudiyeti ile ve bu tip takip ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunun serolojik olarak belirlenmesi, SLE'li hastalarda COVID-19'un etkisini daha iyi anlamak için değerli olacağı önerisi yapılmıştır. (21)

İmmün sistemleri zayıf olan hastaların ciddi bir hastalık seyrine daha duyarlı olmaları beklendiğinden sistemik lupus eritematöz hastaların lupus tedavisinden, bağışıklık sistemi baskılanmış durumlardan bağımsız olarak ciddi COVID-19 enfeksiyonuna eğilimli olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle Amr H. Sawalha ve arkadaşları tarafından, spesifik olarak X kromozomu üzerinde bulunan ve SARS-CoV-2 spike glikoproteini için fonksiyonel bir reseptör kodlayan ACE2'nin hipometilasyonunu ve aşırı ekspresyonunun araştırılan ve kanıtlar sunan çalışma yapılmıştır. Viral enfeksiyonların neden olduğu oksidatif stres, lupustaki DNA

metilasyon kusurunu şiddetlendirir ve muhtemelen daha fazla ACE2 hipometilasyonu ve gelişmiş viremi ile son bulmasına sebep olduğu düşünülmüştür.(22)

Lupus hastalarında interferon tarafından düzenlenen genlerin NFκB ve anahtar sitokin genlerinin demetilasyonu, SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık tepkisini arttırabilir ve sitokin fırtınası olasılığını artırabilir. Bu argümanlar lupustaki doğal epigenetik düzensizliğin viral girişi, viremiyi ve SARS-CoV-2'ye aşırı bağışıklık tepkisini kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, lupus hastalarında hastalık remisyonunu sürdürmenin, mevcut pandemi sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılığı arttıracak kısır bir demetilasyon döngüsünü ve artmış oksidatif stresi önlemek için önemli olduğu söylenmiştir. ACE2 geninin epigenetik kontrolü, COVID-19'da önleme ve tedavi için bir hedef olabileceği belirtilmiştir. Birlikte ele alındığında, bu gözlemler epigenetik düzensizliğin lupus hastalarında SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının riskini ve şiddetini artırabileceğini düşündürmekte ve lupus hastalarında yaygın SARS-CoV-2 enfeksiyonu olasılığı, periferik kan mononükleer hücrelerinde ACE2 aşırı ekspresyonu nedeniyle artabildiği söylenmiştir.(23)

Bu, immünsüpresif ilaçların olası etkilerinden bağımsızdır. Bu modele dayanarak, lupus alevlenmelerinin artmış oksidatif stres ve ACE2'nin DNA demetilasyonu nedeniyle SARS-CoV-2 ile enfeksiyon olasılığını artıracığı belirtilmiştir. Bu nedenle, lupus hastalarında remisyonun sürdürülmesi bu pandemi sırasında kritik öneme sahip olduğu ve epigenetik mekanizmaları hedefleyen ilaçlar, COVID-19'da daha ileri araştırmalar yapılması gerektiği söylenmiştir. Bu veriler ortaya çıkarmıştır ki lupus hastalarının SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına ve COVID-19'un karmaşık hastalık seyrine daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Lupus hastalarının doğal olarak viral enfeksiyonlara daha duyarlı olduklarını gösteren kanıtlar ortaya koyulmuştur.(24)

COVID-19 profilaksisinde ve tedavisinde hidroklorokin kullanımının politikacılar ve medya mensupları tarafından büyük ilgi görmesi ve özellikle sistemik lupus eritematozuslu hastaların tedavisinde kullanılan bu ilacın SLE hastalarında COVID-19'un daha az kötü klinik tabloya sebep olacağı gibi yanlış bir anlatı sonucu Maximilian F. König ve arkadaşları bu konu üzerine bir çalışma yapmıştır. Çalışmalarında rapor edilen 80 SLE ve COVID-19 hastasını tespit edip kullandıkları ilaçları ve immün supresif olup olmadıklarını not etmiştir. Sistemik lupus eritematozuslu hastaların, COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye yatış sıklığı antimalaryal ilaç kullananlara göre anlamlı olacak derecede fark oluşturmadığı gösterilmiştir.

Lupuslu hastalarda Hidroksiklorokin kullanımından bağımsız olarak maksimum bakım seviyesine (ECMO'ya) yükselme olduğu da ayrı bir bulgu olarak ortaya çıkmıştır. Bu sebeple lupuslu hastaların başlangıç tedavisi olarak hidroksiklorokin kullanıyor olsalar dahi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve şiddetli COVID-19'u, antimalaryal ilaç kullanmayan lupus hastalarıyla benzer klinik tablolar oluşturduğu gösterilmiştir.(25)

GENEL DEĞERLENDİRME

COVID-19 enfeksiyonu bir anda ortaya çıkan ve dünyanın tamamını etkileyen bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Henüz tanıştığımız bir sağlık sorunu olduğundan ve tedavi protokolü ile ilgili fikir birliğine varılamadığından birçok çalışmaya konu olmuştur. Hastalığın semptomlarının gerilemesi için en etkili tedavinin viral yükün azaltılması olduğu bilinmektedir. Halihazırda viral yükü kesin olarak azaltan bir ilaç bulunamamıştır. Ancak ribavirin, pensiklovir, nitazoksanit, nafamostat, klorokin ve iki iyi bilinen geniş spektrumlu antiviral ilaç remdesivir (GS-5734) ve favipiravir (T-705) tedavide ilk seçenek olarak güncel protokolde var olmuştur. Bu tedavi protokollerinin yanı sıra semptomatik tedavi motiliteleri de kullanılmaktadır. Sistemik lupus eritematöz hastaların tedavi protokollerinde ise immun sistemi baskılayan ve antimalaryal ilaç ve ilaç gruplarının kullanıldığı bilinmektedir. Biz de çalışmamızda sistemik lupus eritematozuslu hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun prevalansını ve bu enfeksiyona yakalanmaları halinde oluşabilecek klinik tabloyu araştırmayı amaçladık. Aynı zamanda uzun süreli hidrosiklorokin kullanan sistemik lupus eritematozuslu hastaların COVID-19 enfeksiyonundan daha az etkileneceği gibi bir durumu ve profilaktik olarak hidroksiklorokin kullanımının nasıl bir klinik seyir ve hasta prevalansı oluşturacağını araştırmayı amaçladık. Yapılan araştırmalar sistemik lupus eritematozuslu hastaların hidroksiklorokin kullansalar da kullanmasalar da aynı şiddet ve sıklıkta COVID-19'la enfekte olacağını ortaya çıkarmıştır. Aynı zamanda kronik hastalığı olan ve büyük bir kısmı immunsuprese olan hastaların COVID-19'la enfekte olmaları sonucu daha kötü klinik tablolara ulaştığı tespit edilmiştir.

SONUÇ

Yaptığımız çalışma sonuç olarak lupus hastalarının doğal olarak viral enfeksiyonlara daha duyarlı olduklarını gösteren kanıtlar olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda COVID-19 prevalansının SLE hasta grubuyla ilişkisi saptanamamış ve daha büyük hasta gruplarıyla bu tip takip ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunun serolojik olarak belirlenmesi, SLE'li hastalarda COVID-19'un etkisini daha iyi anlamak için değerli olacağı vurgusu yapılmıştır. Hidroksiklorokin kullanan ve kullanmayan sistemik lupus eritematozuslu hastaların COVID-19 prevalanslarında bir farklılık olmadığı, bu sebeple hidroksiklorokin profilaktik bir amaçla kullanımının yersiz olduğu sonucuna da varılmıştır. Bununla birlikte sistemik lupus eritematozuslu hastaların klinik tablolarının daha kolay kötü yönde ilerleme kaydettiği saptanmıştır. Yapılan farklı bir çalışma da ise epigenetik düzensizliğin lupus hastalarında SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının riskini ve şiddetini artırabileceğini düşündürmekte olduğu ve lupus hastalarında yaygın SARS-CoV-2 enfeksiyonu olasılığı, periferik kan mononükleer hücrelerinde ACE2 aşırı ekspresyonu nedeniyle artabileceğini öne sürmüştür. Yaptığımız bu çalışma göstermiştir ki sistemik lupus eritematozuslu hastalarda hastalık prevalansı hakkında fikir birliğine varılamamıştır ve daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir. Aynı zamanda spesifik olarak hidroksiklorokin kullanımının prevalansa ve hastaların klinik seyirlerine etkileri daha büyük mevcudiyete sahip hasta grupları ile yapılması gerektiği öngörülmüştür.

KAYNAKÇA

1-Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China novel coronavirus investigating and research team a novel coronavirus from patients with pneumonia in China. N Engl J Med. 2020;382(8):727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

2- World Health Organization. 29 March 2020 <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

3-Vabret N. . [Immunity](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002). 2020 Jun 16; 52(6): 910–941. Published online 2020 May 6. doi: [10.1016/j.immuni.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002)

- 4- Lai C. , Shih T. , Ko W.. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- 5- Hahn B H. Systemic lupus erythematosus and related syndromes Kelly WN, Harris ED,Ruddy S,Sledge CB (eds).In Text-book of Rheumatology WB Saunders Company, 1997 pp:1015-1056.
- 6- Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16: 847-858.
- 7-Sheriff A, Gaip US, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M.Apoptosis and systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 2004;30(3):505-27.
- 8- Kaplan MJ. Apoptosis in systemic lupus erythematosus. Clin Immunol 2004;112:210-8.
- 9- Korn T Betteli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and TH 17 cells. Annu Rev Immunol 2009; 27: 485-517
- 10- Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. Semin Arthritis Rheum 2004;34. 301-37.
- 11- Arbuckle MR,McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. New Eng J Med 2003; 349:1526-1533.
- 12- Altıntaş ND, Tiryaki O,Tutkak H, Düzgün N. An Analysis of the relationship between different autoantibodies and clinical findings in a group of Turkish patients with systemic lupus erythematosus. Gazi Medical Journal 2008;19(3): 126-132.
- 13- Düzgün N, Şahin M, Genç Y, Tutkak H.Antinucleosome antibodies and systemic lupus erythematosus. Ann NY Academy Science 2007;1109:421-428.
- 14- Hahn BH Management of systemic lupus erythematosus Ruddy S, Harris ED,Sledge C (eds). In Kelley's Textbook of Rheumatology, WB Saunders Company ,Philadelphia 2001,1125-1136.
- 15- Francis L, Perl A. Pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. Expert Opin Pharmacother 2009;10:1481-94.

16- Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. (PMID: 32194981) doi:10.1038/s41421-020-0156-0.

17- Zou L, Dai L, Zhang X, Zhang Z. Hydroxychloroquine and chloroquine: a potential and controversial treatment for COVID-19. 2020;8:1. PMID: [32740801](#) doi: [10.1007/s12272-020-01258-7](#)

18-Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honore S, Colson P, Chabriere E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

19-Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, Eldin C, Finance J, Vieira VE, Tissot-Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo JC, Drancourt M, Fournier PE, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.

20- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. COVID-19'un tedavisi için klorokinin etkinliği ve güvenliği üzerine sistematik bir derleme. *J Crit Care.* 2020; 57 : 279-283. doi: 10.1016 / j.jcrc.2020.03.005.

21- Holubar J, Quintrec L. M, Letaief H, Faillie L. J, Pers Y-M, Jorgensen C. Monitoring of patients with systemic lupus erythematosus during the COVID-19 outbreak. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217919>

22- Sawalha H. A., Zhao M., Coit P., Lu Q.. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol.* 2020 Jun; 215: 108410. Published online 2020 Apr 8. doi: [10.1016/j.clim.2020.108410](#) PMID: [32276140](#) PMCID: PMC7139239

23- Katsuyama E., Suarez-Fueyo A., Bradley S.J., Mizui M., Marin A.V., Mulki L., Krishfield S., Malavasi F., Yoon J., Sui S.J.H., Kyttaris V.C., Tsokos G.C. The

CD38/NAD/SIRTUIN1/EZH2 Axis mitigates cytotoxic CD8 T cell function and identifies patients with SLE prone to infections. *Cell Rep.* 2020;30:112–123. (e114)

24- Li Y., Gorelik G., Strickland F.M., Richardson B.C. Oxidative stress, T cell DNA methylation, and lupus. *Arthritis Rheum.* 2014;66:1574–1582.

25- König MF , Kim AH ,Scheetz MH , et al COVID-19 global rheumatology alliance. baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020. [doi:10.1136/annrheumdis-2020-217690](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217690). (Epub ahead of print: 7 May 2020).