



COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Akılcı İlaç Kullanımı

Drugs in the Treatment of COVID-19 and Rational Drug Use

Nursel Sürmelioglu¹, Kutay Demirkan²

¹Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

ABSTRACT

An outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was reported in Wuhan, China at the end of 2019 and subsequently spread all around the world. COVID-19; It may progress with clinical pictures ranging from asymptomatic cases to severe pneumonia. The treatment protocols are updated in our country and worldwide in line with the clinical trials and case reports since the beginning of the epidemic. In the current COVID-19 treatment guide published by the Ministry of Health; Hydroxychloroquine and favipiravir as the first choice, oseltamivir in the presence of influenza, and lopinavir+ritonavir treatment in pregnant women are recommended. It has been reported that patients with macrophage activation syndrome that may develop during the disease can benefit from anti-cytokine therapies such as tocilizumab and anakinra. Also, it is presented with weak evidence that methylprednisolone can be used in the treatment of acute respiratory distress syndrome patients who are only on mechanical ventilation. Anticoagulant therapy should be added according to the clinical condition of the patient according to the guidelines. There are differences in administration, dosage, drug interaction, and side effects due to the pharmacokinetic and pharmaceutical properties of these drugs. Drug-related problems are also on the rise due to the rapid increase in the number of COVID-19 cases, the use of drugs that are new to use in treatment, and concomitant complications. Organ functions of patients, potential interactions of drugs and pharmaceutical forms should also be taken into consideration to reduce drug-related problems and to ensure the most effective and safe use of drugs in the treatment process.

Keywords: COVID-19, pharmacotherapy, rational drug use

ÖZET

Çin'in Wuhan kentinde 2019'un sonunda şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını bildirilmiş ve ardından tüm dünyaya yayılmıştır. COVID-19; asemptomatik vakalardan ağır pnömoniye varan klinik tablolar ile seyredabilmektedir. Tedavi protokolleri salgının başından bu yana yapılan çalışmalar ve raporlar doğrultusunda ülkemizde ve dünya genelinde güncellenmektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı güncel COVID-19 tedavi rehberinde; ilk tercih olarak hidroklorokin ve favipiravir, influenza varlığında oseltamivir, gebelerde lopinavir+ritonavir tedavileri önerilmektedir. Hastalığın seyri sırasında gelişebilecek makrofaj aktivasyon sendromunda hastaların antisitokin tedavilerden tosilizumab ve anakinradan yararlanabileceği bildirilmektedir. Ayrıca sadece mekanik ventilasyondaki akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen hastaların tedavisinde metilprednizolon kullanılabilceği zayıf kanıt düzeyi ile sunulmaktadır. Hastanın klinik durumuna göre rehberler doğrultusunda antikoagulan tedavi eklenmesi de önerilmektedir. Bu ilaçların farmakokinetik ve farmasötik özelliklerinden kaynaklı uygulama, dozlam, ilaç etkileşimi ve yan etki farklılıkları bulunmaktadır. COVID-19 vaka sayılarının hızla yükselmesi, tedavide kullanımları yeni olan ilaçların kullanımı ve eşlik eden komplikasyonlar nedeniyle ilaç kaynaklı sorunlarda artış görülmektedir. İlaç kaynaklı sorunların azaltılarak, tedavi sürecinde ilaçların en etkin ve güvenli kullanımının sağlanması amacı ile hastaların organ fonksiyonları, ilaçların potansiyel etkileşimleri ve farmasötik dozaj formları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, farmakoterapi, akılcı ilaç kullanımı

Giriş

Çin'in Wuhan kentinde 2019'un sonunda şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını bildirilmiş ve ardından tüm dünyaya yayılmıştır. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası, 11 Mart 2020'de saptanmış olup, 12 Mart 2020 itibarıyla Dünya



Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir¹. COVID-19; asemptomatik vakalardan ağır pnömoneye varan klinik tablolar ile seyrebilmektedir. Günümüzde kullanılan tedavi rejimlerinde, COVID-19 tedavisinde etkinliği tam olarak kanıtlanmamış, farklı endikasyonlardaki tedavi edici etkileri veya in vitro çalışma sonuçları ile yarar sağlayacağı düşünülen ilaçlar kullanılmaktadır^{2,3}. Bu ilaçların farmakokinetik ve farmasötik özelliklerinden kaynaklı uygulama, dozlam, ilaç etkileşimi ve yan etki farklılıkları bulunmaktadır⁴. COVID-19 hastalarının tedavi sürecinde, bu ilaçların yan etkileri ve ilaç etkileşimleri açısından takip edilmesi gerekmektedir⁵.

Bu derlemede, COVID-19 tedavisinde yer alan ilaçlar ve bu ilaçların etkileşimi, dozlamı, uygulanması ve yan etkilerinin güncel bilgiler doğrultusunda tartışılması amaçlanmaktadır.

1) COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Ülkemiz ve tüm dünya rehberleri önerileri doğrultusunda sık kullanılan tedavilere yönelik 4 temel amaç doğrultusunda önerilerde bulunmaktadır;

- virüsün hücre içine girişini engellemek,
- virüs replikasyonunu azaltmak veya inhibe etmek,
- hastalığın neden olduğu artmış ve kontrol edilemeyen inflamatuvar yanıtı baskılamak,
- hastalığı atlatarak hayatta kalan hastalardan elde edilen virüse karşı antikor barındıran immün plazma tedavileri ile virüsün nötralizasyonunu sağlamaktır^{3,6}.

Bunların yanında virüse özgü olmayan, COVID-19'a bağlı komplikasyonların önlenmesi amacı ile kullanılan ilaçlar da tedavi rejimlerinde yer almaktadır³.

a) COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Antiviraller

Türkiye'de 11 Mart 2020 tarihi ile Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan rehberde; COVID-19 ön tanısı ile başvuran pnömone ve ağır pnömonisi olan hastalarda, bakteriler ve diğer virüsler dikkate alınarak ampirik tedavi planlanması gerektiği ve bu amaçla beta-laktam antibiyotik+makrolid veya solunum kinolonu ile İnfluenza olasılığı olan hastalarda oseltamivirin tedaviye eklenmesi önerilmekteydi⁷. Ancak süreç içerisinde, tedavide kullanılan ilaçlarla ilgili yapılan çalışmalar ve bildirilen raporlar doğrultusunda rehberler güncellenmiştir.

Şu anda, COVID-19 için kanıtlanmış güvenilir ve etkili bir antiviral bulunmamakla birlikte 100'den fazla randomize kontrollü klinik araştırma devam etmektedir. Güçlü öneriler için bu çalışmaların sonuçları beklenmekte olup, klinik durumun aciliyeti nedeniyle dünya çapında çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır ve denenmektedir⁸. Pandemi süresince ülkemizde ve başta Avrupa ve Amerika olmak üzere diğer ülkelerde de bu hastalığa karşı antiviral olarak, insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV'ye etkili olduğu belirlenmiş olan; hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir ilaçları önerilmekte ve kullanılmaktadır⁹.

- **Hidroksiklorokin:** Klorokin türevi olan hidroksiklorokin (HCQ), uzun bir klinik kullanım geçmişi olan antimalaryal bir ilaç olup, romatizmal hastalıklarda da kullanımı bulunmaktadır¹⁰. Her iki molekül de virüsün hem hücreye girişini hem de sonraki aşamaları inhibe ederek etki göstermektedir. Konak hücrede anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin glikosilasyonunu inhibe ederek virüsün hücreye girişini engellemekte, ayrıca zayıf alkali özellikleri sayesinde endozom pH'sını arttırarak virus ile hücre reseptörlerinin glikosilasyonuna müdahale ederek birleşmeyi engellemektedir^{3,10,11}. Daha önce grip, mevsimsel koronavirüsler ve SARS'a karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu bildirilen deneysel raporlar, HCQ'nin in vitro SARS-CoV2'ye karşı antiviral aktivitesini göstermiştir. Bu sonuçlara dayanarak, tedavide kullanılmaya başlanan ilacın ön raporları, 10 günlük bir HCQ tedavisi ile daha iyi viral klirens ve klinik sonuçlar göstermiştir⁸. Sağlık Bakanlığının yayımladığı güncel rehberde ise, ayaktan asemptomatik veya komplike olmayan vakalarda ve yatış endikasyonu gereken COVID-19 hastalarında 2 x 200 mg dozunda 5-10 gün arasında HCQ tedavisi önerilmektedir⁹.

Hidroksiklorokin ilaç etkileşimi potansiyeli düşük, kısa süreli kullanım için ucuz ve güvenilir bir ilaç olarak görülmektedir⁵. Yan etkilerinin başında; gastrointestinal bozukluklar, kardiyotoksisite, hipoglisemi ve uzun dönem kullanımında retinopati ve miyopati gelmektedir^{5,10}. Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye neden olabilmektedir. Sağlık Bakanlığın rehberinde, QT uzaması için risk faktörleri, ileri yaş (65 yaş üzeri), kalp hastalığı öyküsü, hipokalemi başta olmak üzere elektrolit dengesizliği, diüretik kullanımı, böbrek ve karaciğer yetmezliği, QT aralığını uzatan diğer ilaçların kullanımı ve sepsis varlığı olarak belirtilmektedir. Riski olan hastalarda ilaca başlamadan önce bazal elektrokardiyografi (EKG) çekilerek düzeltilmiş QTc hesaplanması gerektiği, bazal QTc >500 msn olan hastalarda HCQ tedavisinden kaçınılması gerektiği bildirilmektedir. QTc uzunluğu normal ise tedaviye başlanması, 2. doz HCQ'den 2-3 saat sonra ve günlük kontrol EKG çekilmesine devam edilmesi gerektiği, QTc >500 msn veya bazal değerinden >60 msn uzama var ise HCQ tedavisinin kesilmesi önerilmektedir⁹.

- **Lopinavir/ritonavir:** Lopinavir/ritonavir (LPV/r) insan immün yetmezlik virüsü (HIV) tedavisi için kullanılan bir proteaz inhibitörü olup, daha önce SARS-CoV1'i in vitro inhibe ettiği saptanmıştır³. Proteaz enzimi koronavirüsün poliprotein oluşumu için kilit bir enzimdir. Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) tedavisinde çelişkili sonuçlar elde edilse de, Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) için özellikle interferon (IFN) beta ile birlikte in vitro ve in vivo güçlü etki göstermesinden dolayı COVID-19 tedavisinde umut bağlanan antiviral ilaçlardan birisi olmuştur¹². Sağlık Bakanlığının pandemi başında yayımladığı rehberde, ağır hastalık tablosunda öncelikle lopinavir 200 mg /ritonavir 50 mg tablet (2*2) tedavisi 14 gün süreyle önerilmektedir⁷. Ancak yapılan çalışmalarda LPV/r'nin hastaların klinik tablosunda düzelmeye, mortalite veya viral klirens üzerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Böylece COVID-19 tedavisinde bu ilacın gözden düşmesi ile, son yayımlanan rehberde LPV/r'in sadece gebe hastalarda kullanımı için öneride bulunmaktadır⁸. İshal, bulantı ve asteni LPV/r'nin en sık bildirilen yan etkilerindendir. Ayrıca bir çok ilaçla önemli etkileşimleri bulunmaktadır^{8,13}.
- **Favipiravir;** viral replikasyonu bloke eden bir ribonükleik asit (RNA) polimeraz inhibitörü olup, birçok RNA virüsüne etkili olduğu gösterilmiştir¹⁴. İn vitro bir çalışmada, SARS-CoV2 favipiravir tarafından Vero E6 hücrelerinde 61,88 µMol EC50 değeri ile inhibe edilmiş olup, tedavide kullanılmaya başlanmıştır¹⁵. İn vivo çalışmalarda favipiravirin influenza için Vero E6 hücrelerinde EC50 değeri daha düşüken, Ebola (EC50 67 µM) ve SARS-CoV-2 (EC50 61.88 µM) için daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonunda favipiravirin yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir³. Çin'de yapılan bir çalışmada, COVID-19 hastalarında favipiravir (ilk gün 2x1.600 mg yükleme dozu sonrası 2x600 mg 14 gün süreyle) ve LPV/r (200 mg/50 mg tablet 2x2) tedavisi karşılaştırılmıştır. Her iki gruptaki hastalara verilen bu tedavilere ek olarak aerosol şeklinde kullanılan IFN alfa (5 MÜ 2x1) tedavisi de verilmiştir. Çalışmada, favipiravir grubunda erken viral klirens (4 güne karşı 11 gün) ve akciğer görüntüleme bulgularında daha etkili düzelmeye (%91'e karşı %62) olduğu saptanmıştır¹⁶.

Sağlık Bakanlığının yayımladığı güncel rehberde ise, ayaktan asemptomatik veya komplike olmayan vakalarda, yatış endikasyonu gereken hastalarda, ayrıca HCQ tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda günde iki kez 1600 mg yükleme dozu, ardından günde iki kez 600 mg dozları idame tedavisi olarak önerilmektedir⁹. Favipiravir, sınırlı verileri doğrultusunda düşük yan etki profili sergilemekte olup, şimdiye kadar bildirilen yan etkiler arasında bulantı, kusma, diyare, göğüs ağrısı, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hiperürisemi bulunmaktadır¹³.

- **Remdesivir;** Ebola ve Marburg virüs enfeksiyonlarının tedavisi amacı ile geliştirilen ve in vitro çalışmalarda SARS-CoV2 virüsüne karşı etkinliği gösterilen nükleotid analogu yeni bir moleküldür. Hücre içerisinde adozin trifosfat analoguna metabolize olarak viral RNA polimerazı inhibe etmektedir. İlacın, virüsün RNA polimerazına yüksek düzeyde selektif olması nedeniyle, insanlarda toksik yan etkilerinin düşük olacağı beklentisi bulunmaktadır³.

Remdesivir, COVID-19 tedavisinde 12 yaş üzeri hastalarda kullanımı için 22 Ekim 2020 tarihinde FDA tarafından onaylanmıştır. Ticari ürünün prospektüsünde; 12 yaş ve üzeri ve en az 40 kg ağırlığındaki yetişkinler ve pediatrik hastalar için intravenöz (iv) infüzyon ile ilk gün günde bir defa 200 mg, sonraki günlerde günde bir defa 100 mg remdesivir idame dozları önerilmektedir. İnvasif mekanik ventilasyon ve/veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gerektirmeyen hastalar için önerilen tedavi

süresi 5 gün olup, klinik iyileşme göstermeyen ve invazif mekanik ventilasyon ve/veya ECMO gerektiren hastalar için önerilen toplam tedavi süresi 10 gün olarak belirtilmektedir¹⁷.

- **Oseltamivir:** Oseltamivir influenza tedavisinde kullanılan bir nörominidaz inhibitörüdür. MERS salgını esnasında eşlik eden influenza enfeksiyonlarında tedavide oseltamivir kullanılmıştır³. COVID-19 tedavisinde yeri bulunmamakla birlikte, nadir de olsa COVID-19 ve influenza'nın birlikte görüldüğü durumlarda tedaviye oseltamivir eklenmesi önerilmektedir. Ancak favipiravirin influenzaya karşı da etkili olması nedeniyle favipiravir alan hastalarda tedaviye oseltamivir eklenmesi gerekmemektedir⁹.

b) COVID-19 Tedavisinden Kullanılan Antisitokin ve Antiinflamatuvar İlaçlar

Ciddi COVID-19 pnömonisi olan hastalarda aşırı hipersitokinemi (interlökin [IL]-1, IL-6, IFN-gama vb.) tablosuna bağlı olarak makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilmektedir. COVID-19 hastalarındaki MAS tablosunda özellikle IL-6 yüksekliği göz önünde bulundurularak, bu hastaların tedavisinde sitokin süpresyon tedavilerden yararlanılabileceği bildirilmiştir^{18,19}. Bu amaçla hem tosilizumab ve diğer IL-6 blokajı yapan biyolojik ilaçların, hem de IL-1 blokajı yapan anakinranın ciddi seyirli COVID-19 hastalığındaki etkinliği kontrollü klinik çalışmalarla araştırılmaktadır. Ancak ilaca erişim kolaylığı açısından MAS bulguları gelişen COVID-19 hastalarında tosilizumab tedavisi tercih edilebilmektedir⁹.

- **Tosilizumab:** IL-6 monoklonal antagonisti olan tosilizumabla ilgili devam eden çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Tosilizumabın COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınası üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir^{18,19}. Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı rehberde göre, tosilizumabın, hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg iv olarak uygulanabileceği belirtilmektedir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değişimler göz önüne alınarak 12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabileceği bildirilmektedir. Tosilizumab gebelik, nötropeni (<500/mm³), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, alerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir^{9,18}.
- **Anakinra:** IL-1 reseptör antagonisti olan anakinranın, daha önce yapılan çalışmalarda, MAS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş olup, COVID-19 seyrinde görülen sitokin fırtınasında kullanılabileceği öngörülmüştür. Henüz anakinranın COVID-19'un tedavisinde etkinliğini veya güvenliğini destekleyen yayınlanmış kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. Ancak orta veya şiddetli COVID-19 pnömonisi olan dokuz hastadan oluşan bir vaka serisinde, anakinra kullanımının iyi tolere edildiği, ayrıca klinik ve biyolojik belirteçlerin iyileştirilmesinde etkili olduğu belirtilmiştir²⁰. Kısa yarılanma ömrüne sahip olması ise gerektiği durumlarda tedavinin derhal kesilmesi ile daha güvenli bir tedavi olanağı sağlamaktadır²¹.

Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da iki kez 100 mg deri altı (sc) enjeksiyondan, çok şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200 mg iv uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilmektedir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz düşürülebilmekte ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilmektedir. Tosilizumab gibi C-reaktif protein (CRP) sentezini doğrudan engellemediği için, anakinra tedavisi alan hastalarda CRP, akut faz yanıtını takipte güvenli bir test olarak kullanılabilmektedir⁹.

- **Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler, güçlü antiinflamatuvar ve antifibrotik ilaçlardır. Düşük doz kortikosteroidler, proinflamatuvar sitokin transkripsiyonunu aşağı doğru regüle etmekte, sonuç olarak uzun bir sitokin yanıtını önleyerek pnömonide pulmoner ve sistemik inflamasyonun çözümünü hızlandırmaktadır²⁰. Ayrıca, kortikosteroidler, COVID-19'un olası bir komplikasyonu olan sepsisin neden olduğu düzensiz immün yanıtı iyileştirmeye yardımcı olabilmekte ve hipotansif hastalarda kan basıncını artırabilmektedir²¹. Bunların yanında, immün yanıtı inhibe edebilmekte, viral klirensini azaltıp, viral replikasyonu tetikleyebilmektedir²². Randomize kontrollü çalışmanın ara sonuçlarına göre, 10 gün boyunca 6 mg deksametazonun, ventilatör kullanan kritik COVID-19 hastalarda mortaliteyi %12,1 ve oksijen desteği alanlarda %2,9 azalttığı gösterilmiştir²³. Bununla birlikte, hem tedavi hem de kontrol gruplarında 28 günlük genel mortalitenin, sırasıyla % 22,9 ve %25,7 olduğu bildirilmiştir. Bu sonuca dayanarak, stres doz steroid tedavisi DSÖ ve ayrıca mekanik ventilasyon veya oksijen desteği alan

COVID-19 hastaları için önerilmektedir²⁴. Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı rehberde COVID-19'a uyarlanmış, Avrupa Yoğun Bakım Derneği Sepsis Kılavuzu'na atıf yapılarak, sadece mekanik ventilasyondaki ARDS olgularında 5-7 gün 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi zayıf kanıt düzeyi ile önerilmektedir⁹.

- **Intravenous Immunoglobulin (IVIG):** Antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkileri olan IVIG, yüksek dozlarda sitokin fırtınasının tedavisinde kullanılmaktadır. COVID-19'da kullanımına dair yeterli veri olmamasına rağmen, viral klirensin bozulması açısından güvenli görüldüğü belirtilmektedir^{18,25}. Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı güncel rehberde, IVIG tedavisinin düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) toplam doz 2 g/kg olacak şekilde 2 gün içinde (1 g/kg/gün) ya da 5 gün içerisinde (0,4 g/kg/gün) verilmesi önerilmektedir⁹.

c) COVID-19 Tedavisinin Koagülopati Yönetiminde Kullanılan İlaçlar

COVID-19 seyrinde çeşitli mekanizmalarla tromboembolik olay gelişimi gözlenmiştir. Postmortem akciğer diseksiyon materyallerinde yapılan çalışmada COVID-19 hastalarında saptanan vaskülit ve küçük pulmoner damar oklüzyonu bulgularının yüksek olduğu saptanmıştır^{3,26,27}. Bu nedenle COVID-19 yönetiminde, viral tedaviler yanında virüsün trombotik ve mikroanjiyopatik komplikasyonlarına yönelik tedavinin de yer alması gerektiği belirtilmektedir³. Sağlık Bakanlığı'nın rehberlerinde tüm COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni ($<25-30 \times 10^3/\mu\text{l}$) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanması önerilmektedir. Bu amaçla, hastaların D-Dimer düzeyleri, vücut kitle indeksleri ve böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak düşük molekül ağırlıklı heparin veya standart heparin önerilmektedir. Daha önceden heparin ilişkili trombositopeni (HIT) ve HIT ilişkili tromboz öyküsü olan ve glomeruler filtrasyon hızı (GFH) 30 ml/dk'nın üzerinde olan hastalarda ise fondaparinux tercih edilmesi önerilmektedir⁹.

2) COVID-19 Tedavisinde İlaçların Akılcı Kullanımı

DSÖ akılcı ilaç kullanımını "bireylerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacın, uygun süre ve dozda, en düşük maliyetle ve kolayca sağlanabilmesi" olarak tanımlamaktadır^{28,29}. Akılcı olmayan ilaç kullanımı uygun olmayan ilaç, doz ve uygulama yolu seçimi ile tedavi etkililiğinin düşmesi ve ilaç yan etkilerinin artması ile morbidite ve mortalitede artışla, tedavinin ekonomik ve sosyal maliyetinin artması ile ilişkilendirilmektedir³⁰. Bu durum, özellikle çoklu ilaç kullanımının olduğu kritik hastalarda patofizyolojik değişimler ile birlikte farmakokinetiği ve farmakodinamiyi dolayısı ile ilacın etkisini değiştirebilmekte ve tedavinin etkinliğini ve güvenliğini etkilemektedir³¹⁻³⁵. COVID-19 vaka sayılarının hızla yükselmesi, tedavide kullanımı yeni olan ilaçların kullanımı ve eşlik eden komplikasyonlar nedeniyle ilaç kaynaklı sorunlarda artış görülmektedir^{36,37}.

İlaç kaynaklı sorunlar için önemli risk faktörleri arasında çoklu ilaç kullanımı, ilaçların renal eliminasyonun bozulması, tedavide terapötik aralığı dar ilaçlar ile antikoagülan veya diüretik bulunması ve hasta yaşının 65'in üzerinde olması yer almaktadır³⁸. İlaç kaynaklı sorunların azaltılabilmesi amacıyla, söz konusu risk faktörlerinin yönetimine ilişkin bilgilendirmelerle farkındalığı artırma ve strateji geliştirme çalışmaları yapılması gerekmektedir.

a) COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçların Uygulanması

i) Oral ilaçların Uygulanması

Tedavide kullanılan ilaçlardan; hidrosiklorokin, favipiravir, LPV/r ve oseltamivirin oral katı dozaj formları bulunmaktadır. Bu ilaçların besin etkileşimi bulunmamakta olup, aç veya tok karna uygulanabilmektedir. Enteral beslenme tedavisi alan hastalara tüpten ilaç uygulanması durumunda beslenme tüpünde tıkanma, ilaç biyoyararlanımında azalma veya toksik etkilerde artma ve stabilite sorunları görülebilmektedir^{13,39}. Enteral tüple beslenen hastalarda ilaç uygulanırken ilacın farmasötik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 1)⁴⁰.

Tablo 1. COVID-19 Tedavisinde Oral Yoldan Kullanılan İlaçların Beslenme Tüpünden Uygulanması⁴⁰

İlaç	Dozaj Formu	Açıklama
Lopinavir/Ritonavir	Film Kaplı Tablet	<ul style="list-style-type: none"> Tabletin bölünmesi ya da ezilmesi önerilmez. Ezildiğinde biyoyararlanımı azalır. Tabletin ezilmesi gereken durumda, ilaç şırınganın içerisine yerleştirilmeli ve 10 ml su çekilmelidir. 4 saat çözünmesi beklendikten sonra bulamaç halini alır ve bu şekilde uygulanabilir.
Hidroksiklorokin Sülfat	Film Kaplı Tablet	<ul style="list-style-type: none"> Film kaplı tabletin bölünmesi ya da ezilmesi genel olarak önerilmez. Mecbur kalındığında tablet ezilip su ile karıştırılarak uygulanabilir.
Oseltamivir Fosfat	Kapsül	<ul style="list-style-type: none"> Kapsül açılabilir. İçerik tatlandırıcı yiyecek ve içeceklerle karıştırılabilir.
Favipiravir	Tablet	<ul style="list-style-type: none"> Tablet ezilip su ya da meyve suyu ile karıştırılarak uygulanabilir.
Metilprednizolon	Çentikli Tablet	<ul style="list-style-type: none"> Tableti 10ml suda çözüldükten sonra uygulanabilir.

ii) İntravenöz ilaçların uygulanması

- **Remdesivir:** Remdesivirin ticari preparatı yalnızca iv infüzyon yoluyla uygulamakta olup, iki dozaj formu mevcuttur. Bunlardan ilki 100 mg liyofilize diğeri ise 100 mg/20 ml oranında solüsyon içeren flakonlardır. İki formu da kullanılmadan önce 100 ml veya 250 ml %0,9'luk sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilmelidir. İnfüzyon torbalarındaki seyreltilmiş olan ilacın, uygulamadan önce oda sıcaklığında 24 saate kadar (20-25 °C) veya buzdolabında (2-8 °C)ise 48 saate kadar muhafaza edilebilmektedir¹⁷.
- **Tosilizumab:** Steril 100 ml %0,9'luk sodyum klorür infüzyon çözeltisinden, hesaplanan tosilizumab konsantrasyonuna eşit hacimde sıvı (200 mg için 10 ml, 400 mg için 20 ml ve 800 mg için 40 ml) çekilmelidir. Uygulanacak miktarda tosilizumab konsantresi flakondan çekilir ve 100 ml'lik infüzyon torbasına eklenir. İnfüzyon torbasındaki son sıvı hacmi 100 ml olmalıdır. Torba içindeki çözelti yavaşça baş aşağı çevrilerek köpüklendirilmeden karıştırılmalıdır. Hazırlanan solüsyon iv olarak bir saat içerisinde uygulanmalıdır⁹.
- **IVIg:** İnfüzyon süresi, titrasyon hızı ve bazı özel uygulama prensipleri kullanılan IVIg müstahzarına özgü olup, prospektifin önerileri doğrultusunda uygulama yapılması gerekmektedir¹³.

b) COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçların Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda Uygulanması

COVID-19 hastalarının %5'inde ARDS, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği geliştiği bildirilmektedir. Böbrek fonksiyonlarının bozulması, klirensi ağırlıklı olarak glomerüler filtrasyona bağlı olan ilaçlar için önem taşımaktadır⁴¹. Çoklu ilaç kullanımının ve organ yetmezliklerinin geliştiği bu hasta grubunda tedavi dozlarının bireyselleştirilmesi gerekmektedir⁴².

Böbreklerden atılım oranı %10'un altında olan LPV/r ve metilprednizolon için doz değişikliği gerekmemektedir. Hidroksiklorokinin böbreklerden atılımı yaklaşık %30 civarındadır ve COVID-19 tedavisinde olduğu gibi kısa süreli kullanımlarda ciddi yetmezlikte doz ayarlanması önerilmektedir^{13,43}. Hidroksiklorokin toksisitesi açısından uzun süreli kullanım ve böbrek yetmezliği bulunması risk faktörü olarak gösterilmekte ve doz azaltılması önerilmektedir^{44,45}. Favipiravir ve tosilizumabın ise ciddi böbrek yetmezliğinde dozlamasına dair yeterli veri bulunmamaktadır (Tablo 2)^{13,43}. Remdesivirin farmakokinetiği GFH'si 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda değerlendirilmemiş olup, ayrıca remdesivirin ticari preparatında yardımcı madde olarak bulunan betadeks sülfobutyl eter sodium renal yoldan atılması ve böbrek yetmezliği olan hastalarda birikebilmesi nedeni ile bu hasta grubunda kullanımı önerilmemektedir. GFH'si 30 ml/dk'nın üzerinde olan hastalar için ise doz ayarlamasına gerek olmadan kullanılabilceği belirtilmektedir¹⁷.

Tablo 2. COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçların Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda Önerilen Dozları^{18,19}

GFH (ml/dk)	Hidroksiklorokin	Favipiravir	Oseltamivir	Tosilizumab	Anakinra
>60	Doz değişikliğine gerek yok	Doz değişikliğine gerek yok	Doz değişikliğine gerek yok	Doz değişikliğine gerek yok	Doz değişikliğine gerek yok
30-60			30mg q12h		
10-30			30mg q24h		
<10	Doz %50 azaltılmalı	Kullanımı önerilmemektedir	Veri yok	Veri yok	Doz 48 saatte bir uygulanabilir
HD	Doz değişikliğine gerek yok	Veri yok	Diyaliz günlerinde, diyaliz sonrası 30mg		
SRRT			Veri yok		

*GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı, HD: Hemodiyaliz, SRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi

c) İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimleri, ilaçla ilgili sorunları artırması nedeniyle tedavide olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. İlaç etkileşim riskini artıran faktörlerin başında çoklu ilaç kullanımı, hastanın 65 yaş üzerinde olması, komorbiditelerin olması, dar terapötik aralıklı ilaçların, antikoagülan ve antitrombotik ilaçların varlığı gelmektedir⁴⁶. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların tümü karaciğerde metabolize edilmekte ve klinik açıdan farklılık gösteren birçok potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri bulunmaktadır⁴⁷.

- **Hidroksiklorokin**, CYP2D6'nın zayıf inhibitörü olup, bu enzimle metabolize olan antipsikotiklerin kan düzeyini artırabilir.
- Hidroksiklorokin, azitromisin ile birlikte kullanıldıklarında veya QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla (kinolonlar, makrolidler, ondansetron, antiaritmik ajanlar, antidepresanlar ve antipsikotikler gibi) birlikte kullanıldığında QT uzaması riski nedeniyle, klinisyenler bu advers ilaç reaksiyonunun artan riskinin farkında olmalıdır. Bu nedenle, EKG izlemi yapılması ve/veya ilaçlardan birinin kesilmesi düşünülmelidir.
- Hidroksiklorokin, birlikte kullanıldığında antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkinliğini artırabilirler. Bu nedenle, eş zamanlı kullanılırken kan glukozu takibinin yapılması gerekmektedir.
- Antasitler, eşzamanlı kullanımla hidroksiklorokin biyoyararlanımını azaltabilir. Bu nedenle hidroksiklorokin, antasitlerden 1-2 saat önce veya 4 saat sonra kullanılmalıdır^{13,42,47}.
- **Lopinavir/ritonavir kombinasyonu**, potansiyel ilaç etkileşimleri açısından karmaşık bir mekanizmaya sahiptir (Tablo 3). Lopinavir esas olarak sitokrom P450 (CYP) 3A enzimleri tarafından metabolize edilir ve ritonavir, CYP3A ve CYP2D6 için güçlü bir inhibitördür. Lopinavir/ritonavir kombinasyonu kullanılırken p-glikoprotein ve CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, glukuronil transferaz enzimlerinin indüksiyonu gibi ilaç taşıyıcılarının inhibisyonu da dikkate alınmalıdır. Etkileşimin yönetiminde; doz ayarlaması, ilaç değişikliği veya tedavi izlemi, etkileşimin ciddiyetine (Tablo 4) ve klinik önemine göre vaka bazında düşünülmelidir^{13,42,47}.

Tablo 3. Lopinavir-ritonavir (LPV/r) kombinasyonunun potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri^{18,19,47}

LPV/r'nin konsantrasyonunu artırdığı ilaçlar	LPV/r'nin konsantrasyonunu azalttığı ilaçlar
Alfa blokörler	Karbamazepin
Azol Antifungaller	Ketiapin
Amiodaron	Klaritromisin
Diğoksin	Midazolam
Essitalopram	Repaglinid
Fentanil	Streoidler
Haloperidol	Statinler
Kalsiyum kanal blokörleri	Yeni oral antikogülanlar

Tablo 4. Lopinavir-ritonavir kombinasyonunun önem düzeylerine göre ilaç etkileşimleri^{18,19}

X	D	C
Amiodaron	Atorvastatin	Amlodipin
Amlodipin	Alfa blokörler	Antidiyabetikler
Enoxaparin	Azol Antifungaller	Deksametazon
Heparin	Apiksaban	Essitalopram
Klaritromisin	Digoksin	Hidrokortizon
Midazolam	Fentanil	Klopidogrel
Rivaroksaban	Haloperidol	Moksifloksasin
Statinler (Atorvastatin hariç)	Karbamazepin	Teofilin
	Ketiapin	Tramadol
	Metilprednizolon	Varfarin

X: Birlikte Kullanımından Kaçınılması Gereken, D: Tedavide Değişiklik Önerilen, C: Tedavi İzlemi Önerilen

- **Favipiravir ve oseltamivir** düşük ilaç etkileşim potansiyeline sahiptir. Favipiravir CYP2C8'in zayıf inhibitörü olup repaglinidin serum konsantrasyonlarını artırabilir. Bu nedenle, eş zamanlı kullanımlarında kan glukozu takibi yapılması gerekmektedir^{13,42,47}.
- **Remdesivir**, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4 ve p-glikoprotein substratı olup, özellikle CYP3A4'ün güçlü indüktörleri ile kullanımında, remdesivirin kan konsantrasyonları azalabilir. Ayrıca remdesivirin etkinliğini azaltabileceği için hidrosiklorokin ile eşzamanlı kullanımından kaçınmak gerekmektedir^{13,42,47}.
- **Tosilizumab**, CYP3A4 substratlarının serum konsantrasyonunu azaltır, bu nedenle, eşzamanlı kullanımda tedavi izlemi gerekmektedir. **Anakinra** ile eş zamanlı immunsupresan ilaçların kullanımından kaçınmak gerekmektedir^{13,42,47}.

Sonuç

T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 tedavisi için oluşturduğu algoritmada; olguların ciddiyetine ve seyrine göre değişen algoritmada; hidrosiklorokin, favipiravir, oseltamivir, LPV/r yer almaktadır. COVID-19 hastalığı seyrinde, sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın makrofaj aktivasyon sendromu tablosunun gelişebildiği gözlenmiş ve bu hastaların antisitokin tedavilerden tosilizumab ve anakinradan yararlanabileceği bildirilmiştir. Ayrıca sadece mekanik ventilasyondaki ARDS olgularında metilprednizolon kullanılabileceği zayıf kanıt düzeyi ile sunulmaktadır. Hastanın klinik durumuna göre rehberler doğrultusunda antikoagulan tedavi de eklenmelidir. Tedavi sürecinde ilaçların en etkin ve güvenli kullanımının sağlanması amacı ile hastaların organ fonksiyonları, ilaçların potansiyel etkileşimleri ve farmasötik formları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39060/0/covid19rehberigenelbilgilerepidemiyolojiyetanipdf.pdf>. Erişim tarihi: 16 Ekim 2020.
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. JAMA. 2020;323:1824-1836.
3. Uğuz M, Eşkut B. Covid 19 enfeksiyon tedavisi. Med Res Rep. 2020;3(Suppl.1):17-31.
4. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e17.
5. Mutlu O, Uygun İ, Erden F. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tedavisinde Kullanılan ilaçlar. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020;6(3):167-173.
6. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y et al. From SARS to MERS, thrusting Coronaviruses into the spotlight. Viruses. 2019;11:59.
7. Iğdır Üniversitesi. <http://www.igdir.edu.tr/duyuru/covid-19-rehberi>. Erişim tarihi: 1 Ekim 2020.
8. Ozyılmaz E. Antiviral agents. J Crit Intensive Care. 2020;11(Suppl. 1):27-29.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf. Erişim tarihi: 12 Ekim 2020.
10. Li X, Wang Y, Agostinis P, Rabson A, Melino G, Carafoli E et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients?. Cell Death & Disease. 2020;11(7):1-6.

11. Yıldırım F. Chloroquine and hydroxychloroquine in treatment of COVID-19 disease. *J Crit Intensive Care*. 2020;11(Suppl.1):23–26.
12. Atalat S, Ersan G. COVID-19 Tedavisi. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi*. 2020;30(Ek sayı):126-134.
13. UpToDate®. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>. Erişim tarihi: 16 Ekim 2020.
14. Seneviratne SL, Abeysuriya V, De Mel S, De Zoysa I, Niloofo R. Favipiravir in COVID-19. *IJPSAT*. 2020;19(2):143-145.
15. Du YX, Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concern about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):242-247.
16. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Eng (Beijing, China)* 2020; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2095809920300631>. Erişim tarihi: 1 Ekim 2020.
17. FDA (Food and Drug Administration). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf. Erişim tarihi: 22 Ekim 2020.
18. Halaçlı B, Topeli A. Treatment of the cytokine storm in COVID-19. *J Crit Intensive Care*. 2020;11(Suppl.1): 36–40.
19. Günal Ö, Üdürüğüçü H, Şenbaba A, Kılıç S. COVID-19 Pnömonisi olan hastanın tosilizumab ile tedavisi. *FLORA*. 2020;25:28.
20. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthall DN. Pharmacologic-immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020;80:1267-1292.
21. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2665991320301272?token=E08CF2C50356DA2A116EC2BEF6721C96E38915BD2D8A707255E430025040224F0B5E5351C30A1B27177ED565E1D7B6CB>. Erişim tarihi: 1 Ekim 2020.
22. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473–475.
23. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2021436?articleTools=true>. Erişim tarihi: 16 Ekim 2020.
24. Hung IF. Treatment of coronavirus disease 2019. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020;15(6):336-340.
25. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440–e46969.
26. Luo, W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, Liu L. Clinical pathology of critical patient with covel Coronavirus pneumonia (COVID-19). Preprints 2020, 2020020407. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0407/v1>. Erişim tarihi: 1 Ekim 2020.
27. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: The First Autopsy Series from New Orleans medRxiv 2020.04.06.20050575. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20050575v1.full.pdf>. Erişim tarihi: 1 Ekim 2020.
28. WHO. The Rational use of drugs: report of the conference of experts, Nairobi, 25-29 November 1985: World Health Organization; 1987.
29. Ekenler Ş, Koçoğlu D. Bireylerin Akılcı İlaç Kullanımıyla İlgili Bilgi ve Uygulamaları. *JOHUFON*. 2016;3(3):44-55.
30. Sürmelioglu N, Kiroglu O, Erdođdu T, Karataş Y. Measures for Prevention of Irrational Drug Use. *Archives Medical Review Journal*. 2015;24(4):452-462.
31. De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1135-1151.
32. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*. 2009;25(4):733-751.
33. Kumar A, Singh NP. Antimicrobial dosing in critically ill patients with sepsis-induced acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(2):99-108.
34. Demirkan K. Yoğun bakımda klinik eczacının rolü. *J Turk Soc Intens Care*. 2003;3(3):182-8.
35. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*. 2011;27(1):19-34.
36. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
37. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836.
38. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S et al. Drug-related problems in hospitals. *Drug Saf*. 2007;30(5):379-407.
39. Demirkan K, Ekincioglu AB. Enteral beslenme tüpünden ilaç uygulanmasında ilaç dozaj şekillerinin önemi. *J Turk Soc Intens Care*. 2016;14:1-8.
40. White R, Bradnam V. *Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes*. 3rd ed. Cornwall, Pharmaceutical Press, 2015.
41. Smith BS, Yogaratnam D, Lévasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest*. 2012;141(5):1327-36.
42. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):269-270.
43. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Available from: <https://www.sanfordguide.com/products/digital-subscriptions/sanford-guide-to-antimicrobial-therapy-mobile/>. Erişim tarihi: 16 Ekim 2020
44. Abdel-Hamid H, Oddis CV, Lacomis D: Severe hydroxychloroquine myopathy. *Muscle Nerve*. 2008;38(3):1206-1210.

45. Kwon JB, Kleiner A, Ishida K, Godown J, Ciafaloni E, Looney R: Hydroxychloroquine-induced myopathy. J Clin Rheumatol. 2010;16(1):28-31.
46. Janković SM, Pejić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. Journal of Critical Care. 2018;43:1-6.
47. Sürmeliöđlu N, Demirkan K. COVID-19 drug interactions. J Crit Intensive Care. 2020;11(Suppl.1):43-45.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Nursel Sürmeliöđlu
Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,
Adana, Turkey
e-mail: nurselisci@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 04.11.2020**Kabul tarihi/Accepted:** 19.11.2020