

COVID-19 Tedavisine Yönelik Güncel Farmakolojik Yaklaşımlar Current Pharmacological Approaches To COVID-19 Treatment

Ezgi EROĞLU¹, Hakan BALCI¹, Veysel BASKIN², Zuhal AKTUNA²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Ankara, Türkiye

²Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu mevcut koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını, 2019 yılının son aylarında Çin'in Wuhan kentindeki toptancı pazarında ortaya çıkmış ve dünyanın hemen hemen tüm ülkelerine yayılmıştır. COVID-19'un şu anda spesifik bir tedavisi bulunmamakla birlikte, *in vitro*, *in vivo* çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmalara dayalı olarak tüm dünyada belirli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu derlemede, COVID-19 tedavisi için kullanılan bu ilaçlar hakkında kısa bilgiler, yapılan araştırmaların sonuçları ve ilaçların olası yan etkileri özetlenmiştir. Hazırladığımız bu derlemenin, SARS-CoV-2'yi hedefleyen aşılarda ve spesifik ilaçların onaylanmasına kadar COVID-19 hastalarını tedavi etmek ve hastalığı kontrol altına almak için kullanılan en güncel terapötik ilaçlar hakkında bir izlenim sağlayacağını umuyoruz.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, SARS CoV-2, farmakoterapötikler

ABSTRACT

The current outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) occurred in the wholesale market in Wuhan, China in the last months of 2019 and spread to almost all countries in the world. Although there is currently no specific treatment for COVID-19, certain agents are used worldwide, based on *in vitro*, *in vivo* studies, and randomized controlled trials. In this review, brief information about these drugs used for the treatment of COVID-19, the results of the conducted studies and the possible adverse effects of the drugs are summarized. We hope that this review will provide an impression of the most current therapeutic drugs used to prevent, control and treat COVID-19 patients until the approval of vaccines and specific drugs targeting SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19, SARS CoV-2, pharmacotherapeutics

Cite this article as: Eroğlu E, Balci H, Baskin V, Aktuna Z. COVID-19 Tedavisine Yönelik Güncel Farmakolojik Yaklaşımlar. YIU Sağlık Bil Derg 2021;2: 1-15.

Giriş

Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirus-2 (SARS-CoV-2), 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel bir salgın olarak ilan edilen koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) etkenidir (1). SARS-CoV-2 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaletinin Wuhan Şehrinde ortaya çıkmıştır. Virüsün kökeni bilinmemektedir, ancak başlangıçta yeni teşhis edilen vakaların, insanların yarasalar gibi vahşi hayvanları satın alabileceği Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (2). İlk vakalardan sonra, virüsün Çin ankarasında hızla yayıldığı ve şimdilerde diğer ülkelere ulaştığı bilinmektedir (3). 5 Ekim 2020 itibariyle COVID-19, 215 ülkede 34,8 milyondan fazla bireyi etkilemiş ve dünya çapında 1 milyondan fazla ölüme sebebiyet vermiştir.

Zarflı RNA betakoronavirüsü olan SARS-CoV-2'nin şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Ortadoğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ile filogenetik benzerliğe sahip olduğu bildirilmiştir (4). SARS-CoV-2, insan SARS-CoV ile %82 nükleotid benzerliği göstermektedir (5). COVID-19 üzerine yapılan ilk çalışmalarla, SARS-CoV-2'nin hayvandan insana bulaşma olasılığının olabileceği ve damlacık veya doğrudan temas yoluyla insandan insana bulaşabileceği bildirilmiştir (6). Ayrıca SARS-CoV-2'nin insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanmayı sağlayan spike S proteinini kodladığı ve bu proteinin membran füzyonunu destekleyerek virüsün endositoz ile akciğer gibi insan hücrelerine

girişini sağladığı da yine yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (7-10). İnsan hücrelerine girdikten sonra, SARS-CoV-2, diğer koronavirüsler gibi, viral proteinleri sentezlemek ve sonrasında viral replikasyonu sağlamak için insan hücrelerinin protein sentez mekanizmasını kullanmaktadır (11).

İnsan vücuduna girdikten sonra virüsler genel olarak otofaji, apoptoz ve stres yanıtı gibi bir dizi yanıtın oluşmasını tetiklemektedir (12). Ancak, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bireylerin çoğunluğu (%80'den fazlası) asemptomatiktir veya hafif semptomlara sahiptir (13). Bunun nedeni, antiviral T ve B hücreleri gibi savunma mekanizmalarının ve interferon (IFN) indüksiyonunun aktivasyonu sonucu vücudun doğal bağışıklık sisteminin harekete geçmesidir (12, 14-16). Ancak, bağışıklık sistemi zayıf olan veya diyabet, hipertansiyon, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner fibroz, astım ve interstisyel akciğer hastalığı gibi sağlık sorunları yaşayan SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bireylerin yaklaşık %20'sinde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve hatta ölüme yol açan önemli solunum semptomları görülmektedir (17, 18). Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, hastalığın ileri safhalarında ARDS'nin ortaya çıkması ve öncesinde akut akciğer hasarı olmasıdır. Bu ayırım, bu derlemede açıklanan sitokin fırtınası ve tromboza yönelik kullanılan ilaçlar açısından tedavi stratejisini ortaya koyabilir.

Günümüzde, COVID-19 tedavisi için kullanılan spesifik bir antiviral ilaç ve herhangi bir aşı mevcut değildir. Bu nedenle, ciddi COVID-19 vakalarını önlemek ve tedavi etmek için hangi tedavi rejiminin uygulanacağına dair karar vermek büyük bir zorluk teşkil etmeye devam etmektedir. Etkili aşuların keşfi SARS-CoV-2 ile mücadele için oldukça önemlidir. Şu an itibari ile dünya çapında COVID-19'a karşı etkili olabilecek aşular geliştirmek için birçok çalışma yürütülmektedir (19). SARS-CoV-2'yi hedefleyen spesifik aşuların veya terapötik ilaçların keşfi gerçekleşene kadar, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için FDA tarafından başka endikasyonlar için onaylanmış ilaçlar kullanılmaktadır (20). Bu derlemede, ciddi COVID-19 hastalarının tedavisinde kullanılan en güncel farmakoterapötikler özetlenecektir. Bunlar arasında antiviral ilaçlar, antibiyotikler, sistemik kortikosteroidler ve anti-inflamatuvar ilaçlar, nöraminidaz inhibitörleri, RNA sentez inhibitörleri ve konvesan plazma tedavisi bulunmaktadır.

COVID-19 Tedavisinde Farmakolojik Hedefler

SARS-CoV-2'ye karşı kullanılan farmakolojik tedavilerle viral yapı ve genom hedeflenmektedir (Şekil 1). SARS-CoV-2, dış yüzeyinde bulunan ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) yoluyla konakçı hücrelere bağlanmayı kolaylaştıran viral proteinleri eksprese etmektedir. SARS-CoV-2 tek sarmallı bir ribonükleik asit (RNA) beta korona virüsüdür ve 3-kimotripsin benzeri proteaz, papain benzeri proteaz, helikaz ve RNA'ya bağlı RNA polimeraz gibi yapısal olmayan proteinleri kullanarak

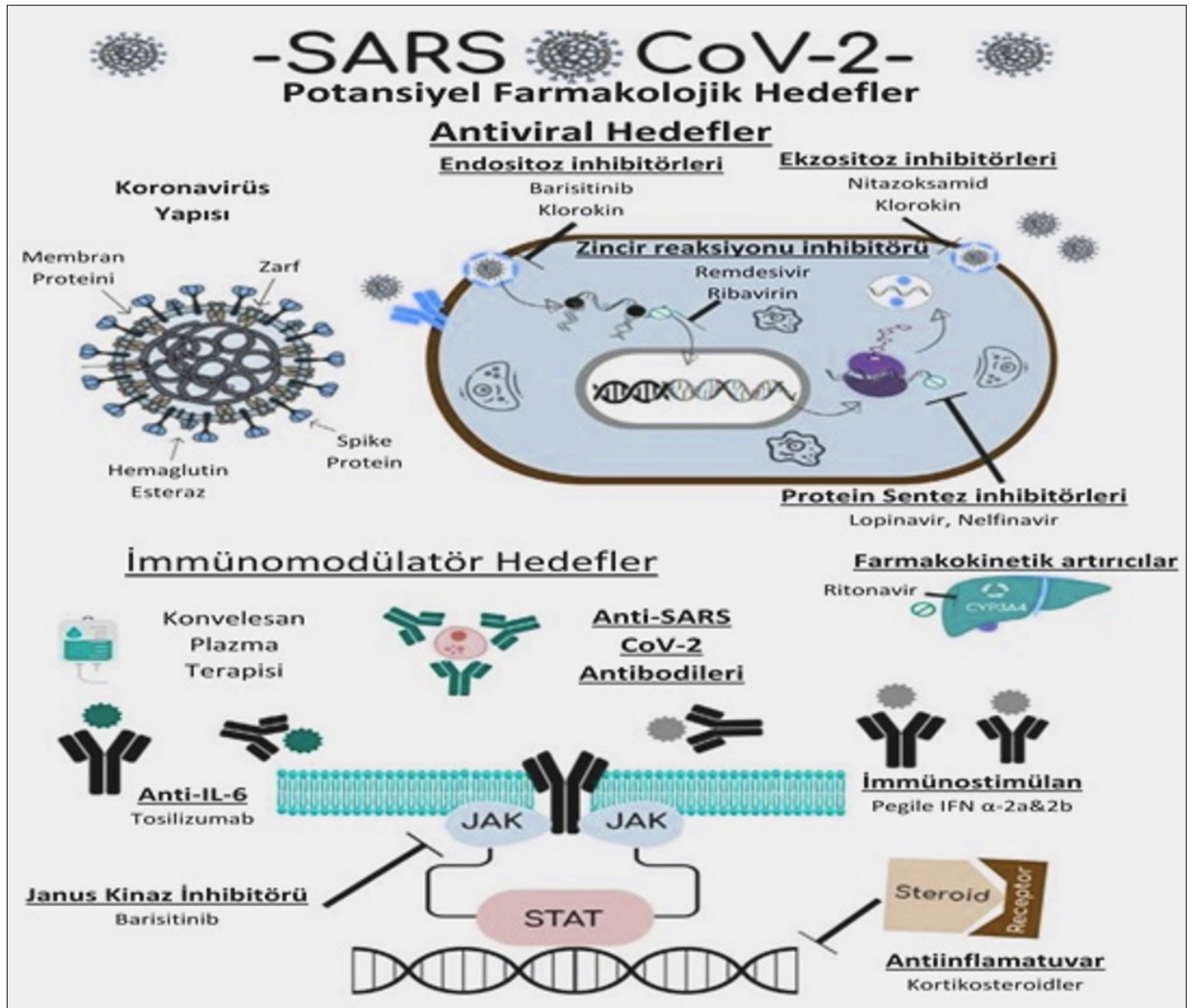
replike olmaktadır (21). Bu yapısal bileşenler, hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi bilinen diğer bazı virüslerle benzerliklere sahiptir ve dolayısıyla bu virüsler için onaylanmış antiviral tedavi yöntemleri COVID-19 tedavisinde de hedef haline gelmiştir. HIV ve respiratuvar virüsleri için kullanılan nükleosid analoglarının, SARS-CoV-2'de bulunan RNA bağlı RNA polimerazı hedefleyerek RNA sentezini bloke etmede terapötik role sahip olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, yapılan *in vitro* deneylerde hâlihazırda mevcut olan HIV proteaz inhibitörlerinin, SARS ve MERS'de bulunan 3-kimotripsin benzeri proteaza karşı etkili olduğu gösterilmiştir (21). Hâlihazırda mevcut olan tedavi yöntemlerinin belirli bir virüsün viral genomunu hedeflemek için özel olarak tasarlandığını göz ardı etmemek ve SARSCoV-2'nin fiziksel yapısının diğer virüslerden farklı olduğunu bilmek önemlidir (21). Diğer yapısal olmayan veya aksesuar proteinler ise terapötik hedefler olarak öne çıkmaktadır (Şekil 1) (22). Viral replikasyonu doğrudan hedeflemenin aksine, bağışıklık sistemini virüse saldırmak üzere modüle eden veya viral replikasyon sırasında up-regüle olan sitokinleri inhibe eden terapötik yaklaşımlar amaçlanmaktadır (23, 24).

Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin ve hidroksiklorokin, lupus eritematozus, romatoid artrit ve sıtmanın tedavisinde sıklıkla kullanılan benzer kimyasal yapılara sahip, uzun bir klinik kullanım öyküsü olan ilaçlardır (25). COVID-19 için potansiyel tedaviler olarak önerilen bu ilaçlar 1960'lı yıllardan beri virüsler üzerindeki aktiviteleri incelenmekte olan 4-aminokinolin yapısında maddelerdir (26). Klorokin, ACE2 reseptörünün glikozilasyonunu ve spike proteiniyle bağlanmasını engelleyerek SARSCoV-2'nin hücreye girişini inhibe edebilir ve virüs hücresi füzyonunu önleyebilir, bu da klorokin tedavisinin enfeksiyonun erken aşamasında daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (27, 28). Bir analize göre, COVID-19 hastalarının ana ölüm nedeni, akut solunum sıkıntısına katkıda bulunan sitokin fırtınasının tetiklenmesi ile ilgilidir (29). Klorokin ve hidroksiklorokin'in sitokin fırtınasını azaltabileceği düşünülmektedir (30). Hidroksiklorokin'in *in vitro* SARS-CoV-2 enfeksiyonunu inhibe etmede etkili olduğu bildirilmiştir (28, 31). Ancak COVID-19 için klorokin ve hidroksiklorokin kullanımını destekleyen veriler oldukça sınırlı ve tartışmalıdır. Bu ilaçlar, kritik hastalar için özel risk oluşturabilecek ventriküler aritmilere ve QT uzamasına neden olabilmektedir (32). Bu ciddi advers etkiler göz önüne alındığında, literatürün aceleci ve uygunsuz yorumlanmasının önemli zararlara yol açabileceği düşünülmektedir (33).

Favipiravir

Favipiravir 2014 yılında Fujifilm Toyama Chemical tarafından Japonya'da kuş gribinin veya nöraminidaz inhibitörlerine dirençli yeni influenzanın tedavisi için geliştirilmiştir. Pirazinkarboksamid yapısına sahip bir guanin analogudur ve



Şekil 1. SARS-CoV-2’de potansiyel farmakolojik hedefler (COVID, koronavirüs; CYP3A4, sitokrom 3A4; JAK, janus kinaz; IFN, interferon; IL-6, interlökin 6; RNA, ribonükleik asit; SARS-CoV-2, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2; STAT, sinyal dönüştürücü ve aktivatör proteinleri) (Barlow ve ark. 2020) (22).

rekabete bağlı olarak pürin nükleosidlerinin varlığında antiviral aktivitesi azalır (34). Ön ilaç favipiravir önce enfekte olmuş hücrelere endositoz yoluyla girer ve daha sonra fosforibosilasyon ve fosforilasyon yoluyla aktif favipiravir ribofuranosil fosfatlara dönüştürülür (35). Antiviral aktivitesini RNA’ya bağlı RNA polimerazın konservatif katalitik alanını seçici olarak hedefleyerek, viral RNA replikasyonu sırasında nükleotid katılma işlemini kesintiye uğratarak göstermektedir (20). Favipiravir, influenza, Ebola ve norovirüs gibi RNAvirüslerin neden olduğu bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanımı vardır (36). Son zamanlarda yapılan *in vitro* çalışmalar ve insan çalışmaları, favipiraviri SARS-CoV-2’ye karşı deneysel bir ilaç olarak yeniden öne sürmektedir. Randomize kontrollü bir çalışma, favipiravir ile tedavi edilen COVID-19 hastalarının, umifenovir ile tedavi edilenlerden daha yüksek iyileşme oranına sahip olduğunu ve

ateş ile öksürük rahatlatma süresinin umifenovirden daha kısa olduğunu göstermiştir (37). Çin’de 80 hasta üzerinde yapılan ön çalışmalar, favipiravirin COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavirden daha güçlü bir antiviral etki gösterdiğini ve bu ilaç için bildirilen ciddi bir yan etki olmadığını göstermektedir (38). Bu nedenle Mart 2020’de, favipiravir, Çin Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi tarafından Çin’de ilk anti-COVID-19 ilacı olarak onaylanmıştır (39). Ekim ayı itibarıyla favipiravirin COVID-19 enfeksiyonundaki etkinliğini değerlendiren ikisi ülkemizden olmak üzere (NCT04411433, NCT04474457), 17 farklı klinik çalışma bulunmaktadır (NCT04402203, NCT04464408, NCT04387760, NCT04529499, NCT04558463, NCT04303299, NCT04499677, NCT04613271, NCT04310228, NCT04392973, NCT04600999, NCT04373733, NCT04351295, NCT04333589, NCT04448119) (40). Favipiravir kullanımı ile ilişkili advers

etkilerin çoğunun hafif ila orta şiddette olduğu ve en sık gözlenen etkilerin ise ürik asit ve karaciğer enzimlerinde asemptomatik geçici artışlar olduğu bildirilmiştir (41). Bununla birlikte, favipiravir kullanımına yönelik diğer kontrendikasyonlar emzirme, şiddetli karaciğer yetmezliği ve şiddetli böbrek yetmezliğidir. QTc uzaması potansiyeli gibi mevcut diğer güvenlik endişeleri de hala çözülmemiştir (41). Bunun yanı sıra favipiravirin teratojenik potansiyele sahip olduğuna dair kanıtlar da vardır. Yapılan bir çalışmayla COVID-19 enfeksiyonu için önerilen doza eşdeğer dozlar dört farklı gebe hayvan türünde denenmiş ve sonuçta birinci trimesterde gecikmiş gelişimin veya embriyonik ölümlerin olduğu ortaya konmuştur (42).

Remdesivir

Remdesivir, COVID-19 tedavisi için potansiyel ilaçlardan biridir. 2017'de Gilead Sciences tarafından Ebola virüsü enfeksiyonu tedavisi için sentezlenen geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır (43). Remdesivir, aktif viral RNA üretiminde azalmaya neden olan aktif formu GS-441524'e metabolize edilir ve viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazın bir inhibitörüdür (44, 45). Hayvan deneyleri, remdesivirin MERS-CoV ile enfekte olmuş farelerin akciğer dokusundaki viral yükü etkili bir şekilde azaltabildiğini, akciğer fonksiyonunu iyileştirdiğini ve akciğer dokusunda patolojik hasarı hafifletebileceğini göstermektedir (46). Wang ve ark., remdesivirin düşük mikromolar konsantrasyon aralığında SARS-CoV-2 enfeksiyonunu güçlü bir şekilde engellediğini ve yüksek bir seçicilik indeksine sahip olduğunu göstermişlerdir (47). Holshue ve ark. remdesivirin intravenöz (i.v.) uygulamasının Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde pnömoniden iyileşen COVID-19'lu bir hastanın tedavisinde umut verici sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (48). ABD'de yürütülen bir diğer çalışmada remdesivirin, COVID-19 ile hastaneye kaldırılan erişkinlerde iyileşme süresini kısaltmada ve alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularını azaltmada plaseboya kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir (49). İn vitro çalışmalar remdesivirin SARS-CoV ve MERS-CoV replikasyonu gibi koronavirüsleri inhibe edebileceğini göstermiştir (45, 50). Hem *in vitro* hem de bir MERS-CoV fare modelinin kullanıldığı *in vivo* bir çalışmada remdesivirin MERS-CoV enfeksiyonu tedavisinde kullanılabilir güçlü bir ajan olduğu belirtilmiştir (46). Remdesivirin solunum yolundaki viral yüklerin temizlenmesi üzerindeki doğrudan antiviral etkisini sonuçlandırmak için henüz çok erkendir, ancak yayınlanan son rapora göre COVID-19 ile hastaneye yatırılan ve alt solunum yolu enfeksiyonu kanıtı bulunan yetişkinlerde iyileşme süresini kısaltmada çok etkili olduğu bildirilmiştir (49).

Kortikosteroidler

Güçlü bir anti-inflamatuar ve anti-fibrotik ilaç olarak görev yapan metilprednizolon, düşük dozlarda uzun sitokin yanıtı önleme potansiyeline sahiptir ve pnömoni durumunda pulmoner ve sistemik inflamasyonun çözülmesini

hızlandırabilir (51, 52). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma ile kortikosteroidlerin, özellikle metilprednizolonun, sepsisin (COVID-19 enfeksiyonunun olası komplikasyonu) neden olduğu disregüle immün yanıtı iyileştirebileceği ve düşmesi durumunda kan basıncını yükseltebileceği ortaya konmuştur (53). Yapılan retrospektif bir çalışmada ise akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) geliştiği gösterilen 201 COVID-19 hastasının metilprednizolon (5-7 gün boyunca günde 1-2 mg/kg i.v.) ile tedavilerini takiben bu ilacın ARDS kaynaklı ölüm riskini azaltabileceği bildirilmiştir. Kısaca, metilprednizolon tedavisi alan 50 ARDS hastasından 23'ünün öldüğü (%46), metilprednizolon almayan 34 hastadan ise 21'inin (%61,8) öldüğü ifade edilmiştir (54). Akut solunum yetmezliğine giren 46 COVID-19 hastası ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada da metilprednizolon tedavisinin ateş, hipoksi gibi klinik semptomlarda iyileşmeye neden olduğu ve ilacı alan bireylerde hastalığın seyrinin almayanlara kıyasla azaldığı gösterilmiştir (55). Ayrıca, Çin Toraks Derneği'nin uzman konsensüs açıklamasına göre, uygulanan metilprednizolon dozunun günde $\leq 0,5$ ila 1 mg/kg veya buna eşdeğer olması gerektiği ve ülkede uygulanan yaygın dozaj rejiminin ise 3-6 gün boyunca günde 40-80 mg i.v. metilprednizolon olduğu ifade edilmiştir (56). İlaven COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanımının zararlı etkilerinin de (bağışıklık yanıtının azalması ve patojen klerensinin inhibisyonu gibi) olabileceği endişesi mevcuttur (51). Ancak yapılan bir çalışmada, kortikosteroid kullanımının mortalite ve viral klirensin inhibisyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (57). Dahası, Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19'da rutin kortikosteroid kullanımına karşı öneride bulunmuştur. Fakat, kortikosteroid kullanımının klinik çalışma bağlamında ARDS gelişen hastalar ile sınırlandırılması gerektiğini önermektedir (58). Deksametazon'un COVID-19 enfeksiyonu taşımayan ARDS'li hastalarda ventilasyon günlerini ve mortaliteyi azaltarak ARDS'de yararlı olduğu gösterilmiştir (59). Kortikosteroid kullanımının COVID-19 ve ARDS hastalarında benzer etkiye neden olup olmayacağı incelenmeye devam etmektedir.

Konvelesan Plazma Tedavisi

Plazma tedavisi, bulaşıcı hastalıkların iyileştirilmesinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. 1915-1917 yılları arasında İspanyol İnfluenza A (H1N1) enfeksiyonları (60), 2003 yılında SARS (61), 2009 pandemik influenza A (H1N1) (62), kuş gribi (63) ve ebola gibi çeşitli hemorajik ateşli hastalıklar (64) ve diğer viral enfeksiyonların tedavisinde kullanımı olumlu sonuçlar göstermiştir. Yapılan çalışmalar, plazma antikorlarının, enfeksiyonların akut fazında virüs çoğalmasını sınırladığı ve hastalığın hızlı bir şekilde iyileşmesine yardımcı olduğunu göstermektedir (65). Plazma tedavisinin daha önceki çalışmalara dayanarak kritik COVID-19 hastaları için uygulanabileceği düşünülmüştür. Tüm çalışmalarda plazma tedavisi sonrası iyi sonuçlar bildirilmiştir. Ancak tümünde randomize olmayan

değerlendirmeler olması, katılımcı seçimi için zayıf metodolojik yöntemler kullanılması, plazma dozu ve tedavi süresi nedeniyle yanlılık riski olduğu düşünülmüştür (66).

Azitromisin

Azitromisin, solunum yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi duyarlı bakterilerin neden olduğu birçok farklı enfeksiyon türünde kullanılan makrolid grubu bir antibiyotiktir (67). Bakteriyel ribozomun 50S alt birimine bağlanır, mRNA translasyonunu engelleyerek protein sentezini inhibe eder (68). New Mexico Üniversitesi'nde bir araştırma grubu tarafından yapılan bir çalışmada azitromisin COVID-19'a karşı terapötik etkilere sahip olduğu gösterildi (69). Şu anda, birçok çalışma, SARS-CoV-2 olan kişilerde hidrosiklorokin ile azitromisin bağlantısının hastalık seyri üzerindeki etkisini test etmektedir. Örneğin, Fransa'da yapılan bir klinik çalışmada azitromisin hidrosiklorokin ile birlikte uygulanmasının COVID-19 hastalarında viral yükün azaltılmasında olumlu etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Gautret ve ark., hidrosiklorokin ve azitromisin birlikte tedavi edildikten sonra altı COVID-19 hastasında nazofaringeal *swab*'larda %100 viral klerens bildirmişlerdir (70). Ancak Molina ve ark. deneyleri tekrarlayarak bildirilen bu sonucun aksine hızlı ve tam viral klerensin oldukça beklenmedik olduğunu ve 11 hastanın 8'inde anlamlı komorbidite bulunduğunu bildirmiştir (71). Bu verilere dayanarak, bugüne kadar sunulan sonuçların COVID-19'da azitromisin olası klinik faydalarını değerlendirmek için yetersiz olduğu düşünülmektedir (72). Ayrıca, hidrosiklorokin ve azitromisin oluşturabileceği kardiyak toksisite göz önüne alınmalıdır. Her iki ilacın da QT aralığını uzattığı bilinmektedir, bu nedenle kardiyak ilişkili komorbiditeleri olduğu bilinen bir popülasyonda kardiyak vaka riskini artırabileceği unutulmamalıdır. Birçok uluslararası kılavuz, bu ilaçlar kombine halde uygulandıklarında hastaların günlük EKG takibini önermektedir (73).

Lopinavir-Ritonavir

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) 2000 yılından beri insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisi için kombine halde kullanılan antiretroviral proteaz inhibitörleridir. Ritonavir, sitokrom P450 inhibisyonu yoluyla lopinavirin yarı ömrünü arttırmak için lopinavir ile birlikte kullanılmaktadır (74). Lopinavirin viral 3-kimotripsin benzeri proteaza karşı etki ettiği, SARS-CoV-1 ve MERS-CoV'ye karşı umut verici sonuçlar gösterdiği tespit edilmiştir (75, 76). Singapur'da COVID-19 tanısı alan beş hasta LPV/r ile tedavi edilmiş ancak tedavi edilen ve edilmeyen hastaların sonuçları benzerlik göstermiştir (77). Çin'de yapılan randomize, kontrollü, bir çalışmada ise COVID-19 tanısı ile yatan hastalara, standart bakıma ek olarak 14 gün boyunca günde iki kez LPV/r (400 mg/100 mg) uygulanması sonucu hastalarda standart bakımın ötesinde bu tedavi ile herhangi bir fayda gözlenmediği sonucuna varılmıştır (78).

COVID-19 tedavisinde LPV/r'in pozitif değerini doğrulamak için klinik olarak daha geçerli kanıtlar gerekmektedir.

C Vitamini

C vitamini insan vücudunda önemli roller oynayan bir besin ögesidir (79). Birçok çalışma, C vitamininin viral ajanlara bağışıklık yanıtında yer alan T lenfositleri ve NK (doğal öldürücü) hücrelerinin gelişimini ve olgunlaşmasını olumlu etkilediğini göstermiştir. Aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini inhibisyonuna ve sistemik inflamatuvar sendroma özgü sitokin ağının yeniden düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (80). Bu bilgiler göz önüne alınarak Çin'de başlatılan, ciddi COVID-19 ilişkili pnömonisi olan yoğun bakım hastalarında yüksek doz i. v C vitamininin etkilerini değerlendiren bir faz II klinik çalışma (NCT04264533) yürütülmüş ve C vitamininin semptomları ve ölüm oranını azaltmada etkili olabileceği bulunmuştur. Ancak yeterli örnek büyüklüğüne ulaşılamadığından çalışma durdurulmak zorunda kalmıştır (81). Başka bir çalışmada yüksek doz i. v C vitamini, Çin'de orta ila şiddetli elli COVID-19 hastasının tedavisinde de başarıyla kullanılmıştır. Kullanılan dozlar 8-10 saatlik bir süre boyunca günde 10 g ile 20 g arasında değişmiştir. Oksijenasyon indeksi gerçek zamanlı olarak düzelmiş ve tüm hastalar sonunda iyileşip taburcu edilmiştir (82). C vitaminin COVID-19 üzerindeki olası etkilerinin araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

D Vitamini

D vitamini, mikrobiyal enfeksiyon ve ölüm riskini azaltan birçok mekanizmaya sahiptir. D vitamini ayrıca kısmen doğal bağışıklık sisteminin neden olduğu sitokin fırtınasını azaltarak hücresel bağışıklığı artırmaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, COVID-19 hastalarında gözlemlendiği gibi viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar sitokinler üretmektedir (57). D vitamininin COVID-19'a karşı koruyucu etkisinin sitokin cevabının baskılanması ve ARDS (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu) için azaltılmış şiddet/risk ile ilişkili olması daha muhtemel olsa da, düzenli oral D2/D3 alımının (ek bolus olmadan 2000 IU/d doza kadar), özellikle D vitamini eksikliği olan hastalarda akut solunum yolu enfeksiyonuna karşı güvenli ve koruyucu olduğunu gösteren bir meta-analiz çalışması mevcuttur (83). Bu nedenle, D vitamini profilaksisinin (aşırı doz olmadan), özellikle D hipovitaminozu durumlarında SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık şiddetini azaltmaya katkıda bulunabileceği makul görünmektedir (84). Bu durumun, COVID-19'un yayılmasını kontrol etmeye yönelik "eve kapanma" önlemlerinin bir sonucu olarak güneş ışığına maruz kalmama durumunda daha da önemli hale gelebileceği düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinin COVID-19 sonuçları üzerindeki olası etkilerini araştıran daha ileri çalışmalara acilen ihtiyaç vardır.

Non-steroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler, siklooksijenaz enzimlerin (COX1 veya COX2) aktivitesini inhibe ederek polimorfonükleer nötrofiller (PMN'ler) gibi efektör hücrelerin aktivasyonunda yer alan prostaglandinlerin üretimini bloke etmektedirler (85). H1N1 influenza hastaları ile yapılan retrospektif bir çalışmada, NSAİİ kullanımının mortaliteyi etkilediğine dair herhangi bir kanıt olmadığı bildirilmiştir (86). SARS-CoV'un neden olduğu SARS salgını sonrasında, araştırmacılar non-steroidal anti-inflamatuvar bir ilaç olan indometasinin, COX inhibisyonundan bağımsız viral RNA sentezini bloke ederek SARS-CoV'ye karşı doğrudan antiviral aktiviteye sahip olduğunu keşfetmişlerdir (87). Ayrıca, köpek koronavirüsü ile enfekte olmuş köpeklerle yapılan *in vivo* bir çalışmada indometasinin antiviral aktivite gösterdiği doğrulanmıştır, ancak SARS-CoV veya SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş insanlar üzerinde indometasin tedavisinin olumlu bir etkiyi sahip olduğunu gösteren bir çalışma mevcut değildir. İbuprofen gibi non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlardan (NSAİİ) bazıları, ACE inhibitörleri veya ARB'ler gibi ACE-2 reseptörlerinin aktivatörleridir. Kullanımları COVID-19 riskinin artmasına neden olabilir (88). SARS-CoV enfeksiyonlarının neden olduğu ölümcül akciğer yetmezliği, renin-anjiyotensin yolağının bloke edilmesiyle kontrol edilebildiğinden (89), ibuprofenin zararlı etkiye sahip olmayacağı da düşünülmektedir. Bununla birlikte, NSAİİ alımı ile SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanan semptomlar arasında bir bağlantı olduğunu gösteren güçlü kanıtlar mevcut değildir. Food and Drug Administration (FDA), ibuprofen ve benzeri ilaçların COVID-19'a karşı terapötik ilaç olarak kullanılabileceğini kabul etmektedir (90).

İndometasin

İndometasin çeşitli inflamatuvar durumları tedavi etmek için kullanılan ucuz, seçici olmayan bir siklooksijenaz (COX)-1 ve -2 inhibitörüdür (91). İndometasin COX enzimlerini aspirinden daha güçlü bir şekilde inhibe eden anti-inflamatuvar bir ajandır. İndometasinin maymun Vero hücrelerinde SARS-CoV'a karşı *in vitro* antiviral aktiviteye ve köpeklerde nispeten düşük dozlarda (1 mg/kg) köpek koronavirüsüne (CCoV) karşı *in vivo* aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. İndometasinin anti-inflamatuvar etkilerinden bağımsız olarak viral RNA sentezini (CCoV ile enfekte köpeklerde virüs veriminde 1000 kat azalma) engelleyerek SARS CoV ve CCoV için doğrudan antiviral aktiviteye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (91, 92). COVID-19 ile enfekte olan 1426 hastayı içeren bir meta analiz çalışmasının sonuçları, ciddi hastalarda hafif veya şiddetli sitokin fırtınasının önemli bir ölüm nedeni olduğunu düşündürmektedir (93). Bu nedenle, sitokin fırtınasının tedavisi ciddi hastaları kurtarmanın önemli bir parçası haline gelmiştir. İnterlökin-6 (IL-6) sitokin salınım sendromunda önemli bir rol oynamaktadır. İndometasinin ilginç farmakolojik etkilerinden biri de sitokin üretiminin modülasyonu ve pro-inflamatuvar IL-6'nın azaltılması üzerindeki güçlü etkisidir. Bu özelliğinin

indometasinin antiviral özellikleri ile birlikte insan SARS-CoV-1, köpek CCoV ve SARS-CoV-2 ile mücadeleye önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir (91, 94).

Kolşisin

Kolşisin, çeşitli romatolojik ve kardiyak durumlar için kullanılan anti-inflamatuvar özelliklere sahip bitkisel kaynaklı bir alkaloiddir (95). Kolşisinin IL-6 yolağını hedefleyerek COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (96). Ayrıca, kolşisin NLRP3 (*the nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat proteins*) inflamazomunun seçici olmayan bir inhibitörüdür. Başlangıçta sadece mikrotübül polimerizasyonu ve lökosit infiltrasyonunun bir inhibitörü olarak düşünülmekle birlikte, son zamanlarda yapılan çalışmalarla kolşisinin antiinflamatuvar etkisinin önemli bir kısmının NLRP3 inflamazomunun inhibisyonu yoluyla da olabileceği varsayılmaktadır (97, 98). Kolşisinin, doza bağlı olarak çeşitli NLRP3 inflamazom indükleyicilerine bir yanıt olarak IL-1 β üretimini sınırladığı gösterilmiştir. Örneğin, akut koroner sendromun ortaya çıkmasında, kolşisin, inflamazom inhibisyonuna atfedilen interlökin IL-1 β , IL-18 ve IL-6'nın baskılanmasında etkili olmuştur (99). Son zamanlarda, kolşisinin COVID-19 enfeksiyonunda etkili olabileceği ve COVID-19 enfeksiyonu sırasında görülen sitokin fırtınasını azaltabileceği ileri sürülmüştür (100). Ancak tahmin edilenin aksine kolşisinin sitokin baskılayıcı etkisi oldukça zayıftır (101). Kolşisin hücre içi pH'ı yeterince azaltmadığından, yüksek bir viral yük oluşturacağı ve viral yük arttıkça sitokin fırtınalarının daha şiddetli olacağı düşünülmektedir (101). Sitokin fırtınası için kolşisinin araştırıldığı birkaç klinik çalışma vardır (NCT04326790, NCT04322682, NCT04322565) (102).

Nitrik Oksit ve Epoprostenol

Pulmoner rahatsızlığı olan bireylerin COVID-19'a yakalanma riskinin yüksek olması sebebiyle bu hastaların yakından izlenmesi ve tedavilerinin yapılması gerekmektedir. Bu kişilerden bazılarında refraktör hipoksemiye karşı pulmoner vazodilatör maddeler kullanılıyor olsa da özellikle COVID-19 hastalarında bu ilacın etkisinin gösterildiği herhangi bir çalışma mevcut değildir. İnhaler nitrik oksit (iNO) ve inhale epoprostenol (doğal olarak oluşan bir prostaglandin, iEPO) yaygın olarak araştırılan pulmoner vazodilatörlerdir (103-105). ARDS hastalarında yapılan çalışmalarla, iNO'nun ortalama pulmoner arter basıncını önemli ölçüde azaltabileceği ve bu hastalarda oksijenasyonu iyileştirebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, bu ajanların SARS-CoV'ye karşı antiviral aktivitesinin *in vitro* kanıtları incelenmiş ve SARS-CoV ile SARS-CoV-2 arasındaki genetik benzerlik sebebiyle SARS-CoV-2'ye karşıda potansiyel etkinlik ortaya koyabileceği bildirilmiştir (106). iEPO için kullanılan dozlam miktarı dakikada 50 ng/kg'dır (103, 104, 107, 108). Yapılan çalışmalarla oksijen basıncını

önemli oranda artırmak ve pulmoner arter basıncında da azalma sağlamak için en etkili ve güvenli dozajın yetişkinlerde dakikada 20–30 ng/kg ve pediatrik hastalarda dakikada 30 ng/kg olduğu ortaya konmuştur (108). iNO ile SARS-CoV üzerine yapılan bir pilot çalışmada ≥ 3 gün (1. günde 30 ppm, ardından 2. ve 3. günde sırasıyla 20 ve 10 ppm, daha sonra 4. günde tedavi sonlandırıldı) süreyle iNO tedavisi uygulanmıştır. Ayrıca, COVID-19'un tedavisinde veya önlenmesinde iNO'yu değerlendiren klinik çalışmalar planlanmaktadır veya devam etmektedir (NCT04305457, NCT04306393, NCT04312243) (109, 110). Sonuç olarak, COVID-19 hastalarının tedavisinde iEPO ve iNO'nun potansiyel rolünü değerlendirmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Niklozamid ve İvermektin

Niklozamid, insanlarda antihelmintik amaçlı kullanılan bir ilaçtır (111). Niklozamidin etki mekanizması iyi tanımlanmamıştır, ancak oksidatif fosforilasyonu inhibe ederek etki oluşturduğu düşünülmektedir (112). Geçtiğimiz birkaç yıl içinde yapılan çalışmalar niklozamidin çoklu sinyal yollarını ve biyolojik süreçleri inhibe edebilen veya düzenleyebilen çok fonksiyonlu bir ilaç olduğundan Helmint enfeksiyonlarının yanı sıra farklı enfeksiyonların tedavisi için yeni bir seçenek olarak düşündürmektedir (112). Niklozamid'in 1,56 μM 'den daha yüksek konsantrasyonda Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV replikasyonunu inhibe edebildiği gözlenmiştir (113).

İvermektin, son yıllarda çeşitli virüslere karşı *in vitro* antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilen FDA onaylı geniş spektrumlu bir antiparaziter ajandır (114). *In vitro* bir çalışmada ivermektinin SARS-CoV-2'nin bir inhibitörü olduğu gözlenmiştir. SARS-CoV-2 ile enfeksiyondan iki saat sonra Vero-hSLAM hücrelerine ivermektin uygulanmasını takiben 48. saatte viral RNA'nın replikasyonunda azalma tespit edilmiştir. Bunu büyük olasılıkla viral proteinlerin IMP α (importin α)/ $\beta 1$ aracılı nükleer geçişini inhibe ederek gerçekleştirdiği varsayılmaktadır (115).

Nitazoksanid

Nitazoksanid, tizoksanidin ön ilacıdır. Birçok viral endikasyonu olan ve koronavirüse karşı umut verici farmakodinamikler gösteren geniş spektrumlu antiviral özelliklere sahip bir ilaçtır (116). 2,50 μM ve 0,92 μM EC50 değerine sahip nitazoksanid ve aktif metaboliti tizoksanid, Vero E6 hücrelerinde SARS CoV-2 ve MERS CoV'ye karşı güçlü *in vitro* aktivite göstermiştir (115). Koronavirüslere ek olarak influenza, solunum sinsityal virüsü, parainfluenza, rotavirüs ve norovirüse karşı da etkilidir. Bu geniş spektrumlu antiviral aktivitenin, viral replikasyonda yer alan konakçı tarafından düzenlenen yollarla etkileşime dayandığı düşünülmektedir (117). Nitazoksanid, sitoplazmik RNA duyarlılığının ve tip I IFN (interferon) yollarının amplifikasyonunu büyük ölçüde artırarak antiviral mekanizmaların up-regülasyonunu sağlamaktadır (118).

Geniş spektrumlu antiviral aktivitesi nedeniyle, nitazoksanid, influenza ve diğer akut solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde randomize kontrollü olan çalışmalar da dâhil olmak üzere klinik çalışmalarda araştırılmaktadır, ancak sonuçlar henüz yeterli değildir. Her ne kadar SARS-CoV-2'ye karşı nitazoksanidin *in vitro* aktivitesi umut verici olsa da COVID-19 tedavisindeki rolünü belirlemek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (115, 116).

Antikoagülasyon

COVID-19'da mikro ve makro vasküler tromboza yol açan hiperkoagülasyon durumunun rolüne büyük önem verilmiştir (119). Yapılan bir çalışmada, yaygın intravasküler koagülasyon ve yüksek D-dimer düzeyinin, COVID-19'lu hastalarının klinik bulgularında daha kötü sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir (119). Antikoagülan alan COVID-19 hastalarının ölüm oranlarında azalma olduğu gözlenmiştir (120). Heparin, anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir ve ayrıca SARS-CoV-2 yüzey reseptörü (spike) S1'de yapısal değişiklikler yoluyla viral bağlanmayı inhibe edebilmektedir. COVID-19 tanısı ile yatan hastalarda düşük moleküler ağırlıklı heparinin, düşük serum IL-6 konsantrasyonları ile bağlantılı olduğu, heparinin bu etkisinin antikoagülan etki mekanizmasından farklı bir mekanizma ile meydana geldiği düşünülmektedir. Şiddetli solunum yetmezliği olan veya klinik bulguları trombozu gösteren hastalarda antikoagülanların tedavi dozları klinisyenler tarafından dikkatlice ayarlanmalıdır (121).

Sirolimus

Rapamisin olarak da bilinen Sirolimus, organ nakli reddini önlemek ve memelilerde rapamisin (mTOR) kinazı inhibe ederek lenfanjiyoleiomyomatozisi (LAM) tedavi etmek için kullanılan immünosupresan bir ajandır. Paskalya Adası'nda (Rapa Nui) bulunan *Streptomyces hygroscopicus* bakterisinden izole edilmiştir (122) ve ticari olarak Rapamune (Pfizer) preparatı şeklinde temin edilebilir. Spesifik olarak mTOR tarafından oluşturulan bir protein kompleksi olan mTORC1, viral replikasyonda önemli bir rol oynar. Yapılan bir *in vitro* çalışmada sirolimusun, MERS-CoV aktivitesini inhibe eden PI3K/AKT/mTOR yolağını etkilediği gösterilmiştir (123). Sirolimusun solunum desteğine ihtiyaç duyan COVID-19 hastaları üzerindeki etkisini test etmek için Cincinnati Üniversitesi tarafından yeni bir randomize çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmanın (SCOPE) Nisan ve Eylül 2020 arasında yapılması planlanmaktadır (124). İnfluenza ile hastaneye yatırılan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, sirolimusun antiviral etkisine daha fazla ışık tutabilir. H1N1 pnömonisi olan ve ventilasyon desteği alan 38 hasta üzerinde yapılan randomize bir klinik çalışmada, 14 gün boyunca kortikosteroid ve 2 mg/gün sirolimus ile tedavi edilen grubun (N=19), sadece kortikosteroidlerle tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı derecede daha iyi klinik sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (125). İlâveten, Hong Kong Çin Üniversitesi tarafından sirolimus ve oseltamivirin respiratuvar

durumun normalleşmesi ve biyomarkırlardaki değışiklikler (viral RNA konsantrasyonu, 10 sitokin/kemokin ve pro-inflamatuvar mediatörler) üzerindeki etkisini araştırmak için Ağustos 2020’de yeni bir çalışma başlatılmıştır (126). Yapılan *in silico* bir çalışmada ise sirolimus COVID-19 tedavisi için mevcut 16 potansiyel adaydan biri olarak tanımlanmıştır (127).

Tosilizumab

Tosilizumab, romatoid artrit ve sistemik juvenil idiyopatik artrit hastalarının tedavisi için Roche ve Chugai Pharmaceutical tarafından geliştirilen bir insan monoklonal antikorudur. Bu derlemenin yapıldığı tarihte, ClinicalTrials.gov’da tosilizumab tedavisini içeren 33 planlı çalışma listelemiştir. Nisan 2020’de yayımlanan bir çalışmada, Çin’de 21 kritik COVID-19 hastasının tosilizumab ile tedavisini takiben bunların 20’sinin çalışmanın yayınlanacağı sırada iyileştiğini ve birinin de iyileşme yolunda (ancak hala yoğun bakımda) olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar neticesinde çok merkezli büyük bir klinik çalışma başlatılmıştır (ChiCTR2000033705) ve hâlihazırda tosilizumab ile tedavi edilen kayıtlı yaklaşık 810 hasta mevcuttur (128, 129).

Sarilumab

İnsan monoklonal antikor olan sarilumab, romatoid artrit tedavisi için Regeneron Pharmaceuticals ve Sanofi tarafından geliştirilmiştir. Regeneron Pharmaceuticals ve Sanofi tarafından Mart 2020 için 400 COVID-19 hastası ile yapılan C-proteindeki yüzde değışimi (sadece Faz 2) ve iyileşme süresini ölçen bir faz 2/3 randomize çift kör plasebo kontrollü klinik çalışma planlandı. Bu derlemenin yapıldığı tarih itibariyle bu çalışmanın sonuçları kamuya açıklanmamıştır (130). Bu derlemenin yapıldığı tarih itibari ile sarilumabın COVID-19 üzerine olan etkisini araştıran dokuz klinik çalışma mevcuttur.

Barisitinib

Sitokin salınım inhibitörü olan barisitinib, anti-inflamatuvar etki gösteren bir ilaçtır (131). Aynı zamanda romatoid artrit tedavisi için iyi etkinlik gösterdiği bildirilen bir Janus kinaz inhibitörüdür (anti-JAK) (132). Dahası, AAK1 (AP2 ilişkili kinaz 1) proteini ile ilişkili AP2’ye (Adaptör protein kompleks 2) afinitesi sebebiyle, SARS-CoV-2 endositozunu azaltan anti-viral etkiye sahip bir ilaç olduğu bildirilmiştir (133). İlaveten COVID-19 pnömoni hastalarında lopinavir-ritonavir ile kombine uygulanan barisitinib tedavisinin klinik etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda mevcuttur (131). COVID-19 pnömonisi olan ve 18 yaşından büyük olan hastane yatışı gerçekteştirilen tüm hastalara (16-30 Mart) ritonavir-lopinavir ile 4 mg/gün barisitinib tablet kombinasyonu iki hafta boyunca uygulandı. Kombine tedavi alan hastaların, solunum parametrelerinde önemli ölçüde iyileşme olduğu gözlenmiştir (131). Derlemenin yapıldığı tarih itibari ile barisitinibin COVID-19 üzerindeki etkisini araştıran dokuz klinik çalışma mevcuttur.

Anakinra

Anakinra, romatoid artrit hastalarında kullanılmak üzere 2001 yılında ABD’de ve 2002’de Avrupa’da onaylanmış bir ilaçtır. Pro-inflamatuvar sitokinler interlökin (IL) -1 α ve IL-1 β ’yi inhibe eder ve çeşitli inflamatuvar durumların neden olduğu makrofaj aktivasyon sendromunu tedavi etmek için kullanılmaktadır (134, 135). IL-1 reseptör ailesinin immün yanıtı harekete geçirdiği bilinmekte ve inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (136). 2 Haziran 2020’de yayımlanan bir çalışmada da yüksek doz intravenöz anakinra uygulanan 29 hastanın 21’inde (%72) solunum fonksiyonunda iyileşme olduğu tespit edilmiştir (137). Anakinranın COVID-19 üzerine olan etkisini araştıran hâlihazırda 14 klinik çalışma mevcuttur (138).

Antidiyabetik ilaçlar

Oral antidiyabetik ilaçların COVID-19 seyri üzerindeki etkileri hakkında mevcut veri bulunmamaktadır. Metformin, AMP aktif protein kinazın (AMPK) inhibisyonu nedeniyle antiproliferatif ve immünomodülatör etkilere sahiptir ve deneysel fare modellerinde pnömonide protektif rol oynadığı gösterilmiştir (139). Tüberkülozlu hastalarda yapılan bir çalışmada metformin ile tedavi edilen hastaların metformin almayanlara göre daha iyi sağkalım gösterdiği bildirilmiştir (140). Başka bir çalışmada ise 5266 diyabetli hastanın 6 yıllık takibi sonrası Mendy ve ark. (141) metforminin kronik alt solunum yolu hastalığı olan bireylerde mortalite riskinde anlamlı bir azalmaya neden olduğunu ifade etmişlerdir. İki yıllık takip süresine sahip 4321 hastayı kapsayan bir çalışmada da Ho ve ark. (142) kronik obstrüktif akciğer rahatsızlığı bulunan diyabetli hastalardan metformin kullananların metformin kullanmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha düşük ölüm riski yaşadığını bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarla tip 2 diabetes mellitusta kullanılan tiazolidindion ve türevlerinin, respiratuvar sinsityal virüsü (RSV) veya H1N1 influenza enfeksiyonlarının neden olduğu pulmoner hastalıklara karşı etkili olabileceği gösterilmiştir (143, 144). Ancak koronavirüse karşı terapötik bir ilaç olarak kullanılıp kullanılmayacağı henüz araştırılmamıştır. İlaveten, tiyazolidindionların, konakçı hücrelerde SARS-CoV-2 için bağlanma bölgesi olarak tanımlanan ACE2 reseptörünü up-regüle etme potansiyeline sahip olabileceği bildirilmiştir (88). Yapılan deneysel çalışmalarla, tiazolidindion grubu antidiyabetik bir ilaç olan pioglitazonun karaciğer dokularındaki ACE-2 ekspresyonunu artırarak steatohepatiti azalttığı ortaya konmuştur (145). ACE-2 ekspresyonundaki bu artışın COVID-19 ile ilişkisi, bazı araştırmacıların diyabetli COVID-19 hastalarının tiazolidindion grubu antidiyabetik ilaç kullanımından kaçınması gerektiğini vurgulamalarına neden olmuştur. Fakat klinik kanıtların eksikliği, koronavirüs enfeksiyonlarına karşı bu ajanın terapötik etkinliğinin belirlenmesini yetersiz kılmaktadır.

Çinko

Küresel COVID-19 salgını göz önüne alındığında, çinkonun potansiyel koruyucu etkisi özellikle ilgi çekici hale gelmektedir. Çinko, immün modülatör etkisinin yanı sıra doğrudan antiviral etkisinden dolayı COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde destekleyici tedavi olarak kabul edilmektedir (146). Bununla birlikte, çinkonun anti COVID-19 etkilerine dair doğrudan veri bulunmadığından, mevcut veriler bu derlemede yalnızca varsayımsal olarak tartışılacaktır. Spesifik olarak, Zn^{+2} katyonlarının özellikle Zn iyonofor pirition ile kombinasyonunun, SARS-koronavirüs RNA polimeraz (RNA bağımlı RNA polimeraz) replikasyonunu azaltarak enzimin aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (147). Bu önemli bulgu, Zn^{+2} 'nin COVID-19 tedavisinde özel antiviral madde olarak etkili olabileceğini göstermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla klorokinin COVID-19 tedavisinde antiviral etkinliği gösterilmiş olsa da (47), antiviral etki mekanizması çok daha fazla araştırmayı gerekli kılmaktadır (148). Daha önceki bulgular, klorokin'in hücre içine Zn^{+2} akışını artıran bir çinko iyonofor olduğunu ortaya koymuştur (149). Ayrıca araştırmacılar klorokin aracılı hücre içi çinko akışının bu bileşiğin antikanser etkisine aracılık edebileceğini de öne sürmüşlerdir (149). Benzer şekilde, hücre içi Zn^{+2} konsantrasyonunun klorokin tarafından artırılmasının, klorokinin SARS-Cov-2'ye karşı antiviral etkisine aracılık edebileceği varsayılmaktadır. Bu görüşe göre, klorokin içermeyen çinko takviyesinin, klorokin tedavisinin olumsuz yan etkileri olmaksızın benzer olumlu etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir (150). Bu hipotezi desteklemek için deneysel *in vitro* çalışmalarla desteklenen klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen, varsayımsal olarak, böyle bir etki, kuersetin ve epigallokateşin gallat (151) gibi diğer çinko iyonoforları kullanılarak da oldukça düşük toksisite ile gözlemlenebilir.

COVID-19'un modülasyonuna yönelik Zn ile ilgili başka bir yaklaşımda, viral proteinlerin yapısında bulunan Zn iyonlarının hedeflenmesi olabilir. Özellikle disülfiramın, MERS-Cov ve SARS-Cov'da papain benzeri proteazdan Zn^{+2} salınımını indüklediği ve bunun da protein destabilizasyonuna neden olduğu ortaya konmuştur (152). Benzer kritik Zn-içeren bölgelerin varlığı göz önüne alındığında, Zn ejektör ilaçlar (örn. Disülfiram), anti SARS Cov-2 tedavisinde potansiyel antiviral ilaçlar (153) ve hedeflenen oksidasyon stratejisinin bileşenleri olarak kabul edilebilir (154).

SARS-Cov-2, SARS-Cov'a benzer şekilde, hedef hücrelere giriş için anjiyotensin - dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'ye gereksinim duyar (155). Bu nedenle, ACE-2 reseptörünün modülasyonu, COVID-19 tedavisinde potansiyel terapötik strateji olarak kabul edilir (156). Speth ve ark. (157), çinko maruziyetinin (100 μ M) sıçan akciğerlerinde rekombinant insan ACE-2 aktivitesini azalttığını göstermiştir. Kullanılan bu çinko konsantrasyonu fizyolojik olarak bulunan toplam çinko değerine yakın olmasına rağmen, çinkonun SARS-Cov-2 ve ACE-2 etkileşimi

üzerindeki modüle edici etkisinin sadece varsayımsal olduğu görülmektedir (158). Hem koronavirüs HCov 229E (159) hem de HCov OC43 (160) enfeksiyonu siliyer atım sıklığında önemli bir azalmaya neden olmamasına rağmen, HCov 229E'nin mukosiliyer klirensin bozulmasına neden olan siliyer diskineziyi indüklediği gösterilmiştir. Mukosiliyer klirensin bozulması yalnızca viral partikül uzaklaştırmayı değiştirmekle kalmaz, aynı zamanda influenza virüsünde gözlemlendiği gibi bakteriyel ko-enfeksiyona da yatkınlık yaratabilir (161). Buna karşılık, Zn takviyesinin Zn-eksikliği olan sıçanların bronşiyal epitelinde siliyer uzunluğu iyileştirdiği (162) ve *in vitro* siliyer atım sıklığını artırdığı gösterilmiştir (163). Bu nedenle çinko, varsayımsal olarak nCoV-2019 ile indüklenen mukosiliyer klirens disfonksiyonunu iyileştirebilir. Genel olarak çinkonun antioksidan ve anti-inflamatuvar etkisi sebebiyle respiratuvar epitelyum (164) ve sıkı bağlantı proteinleri olan ZO-1 ve Claudin-1 için (165) gerekli olduğu, böylece de bariyer fonksiyonlarını artırdığı gösterilmiştir. Buna karşılık, ZO-1 ve Claudin-1 gibi sıkı bağlantı protein komplekslerinin down regülasyonu ve bariyer fonksiyonundaki azalmanın, viral ve bakteriyel inflamatuvar süreçlerini şiddetlendirebileceği bildirilmiştir (166). İlâveten, solunum yollarındaki sıkı bağlantı permeabilitesindeki artma sonucu yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerin ve suyun solunum yollarına kontrolsüz bir şekilde sızmasına neden olabileceği, bunun da alveolar ödem ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) oluşumuyla sonuçlanacağı bildirilmiştir (167).

Kök Hücre Tedavisi

Son yıllarda kök hücre tedavisinin, daha önceleri tedavi edilemez olduğu düşünülen çeşitli hastalıkları tedavi etmek için fırsatlar sağlayan en umut verici terapötik yaklaşımlardan biri olduğu kanıtlanmıştır (168). COVID-19 için kök hücre bazlı rejeneratif tedaviler kısa süre önce Çin'de başlatılmış (169, 170) ve kök hücre kullanımının koronavirüs hastaları için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Acil Kullanım İzni (EUA) ile onaylanması tıp camiasında heyecan yaratmıştır (171). COVID-19'un çeşitli sitokinler, kemokinler ve immün reaktif hücreler dâhil olmak üzere büyük miktarlarda çeşitli inflamatuvar faktörler üreterek vücutta abartılı bir bağışıklık reaksiyonunu tetiklediği bilinmektedir (172). Mezenkimal kök hücre (MSC) tedavisinin, aktive olmuş bağışıklık sistemi tarafından sitokin fırtınasının tetiklenmesini önleyebileceği ve kök hücrelerin onarıcı özelliklerinin endojen onarımı destekleyebileceği varsayılmaktadır (173). COVID-19 hastalarında MSC'lerin infüzyonundan sonra, periferik lenfosit sayısının arttığı, C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin azaldığı bulunmuştur. Ayrıca aşırı aktive olmuş sitokin salgılayan bağışıklık hücreleri, dolaşımdaki kanda altı gün içinde azalmıştır (169). Öte yandan SARS-CoV-2 ile enfekte pnömonisi olan hastalar, akut kalp hasarı, akut böbrek hasarı, karaciğer hasarı ve bağırsak hasarı gibi distal organ hasarı gelişmesi ile durumları daha kötü hale gelebilmektedir. MSC'lerin sistemik uygulamasının

bu organlar üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği göz önüne alındığında, MSC tedavisi ARDS'li hastaların çoklu organ yetmezliğine ilerlemesini azaltabileceği düşünülmektedir (174). Bu faydalarının yanı sıra, MSC'lerin epitelyal ve endotelyal iyileşmeyi artırabileceği ve hücre dışı veziküllerin transferi veya hücre-hücre teması yoluyla mikrobiyal ve alveolar sıvının temizlenmesini destekleyebileceği öngörülmektedir (175). Türkiye, ABD, Çin, İtalya, İngiltere, Fransa, İspanya, Almanya, İran, Brezilya ve Ürdün dâhil olmak üzere birçok ülke COVID-19 hastaları için kök hücre kullanımını önermiş olsa da, şu anda yalnızca sınırlı sayıda kök hücre temelli çalışma mevcuttur (171). COVID-19 için kök hücre tedavisinin bazı klinik çalışma sonuçları cesaret verici olsa da (169, 170), ancak çok az sayıda hastada uygulanması ve uygun kontroller olmaması sebebiyle kesin sonuçlara varılamamaktadır. Ayrıca Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği'nin (ISSCR) yakın tarihli açıklamasına göre, "kök hücreler çeşitli hastalıklar ve bozukluklar için umut vaat etse de, şu anda COVID-19 enfeksiyonunun önlenmesi veya tedavisi için kök hücre temelli onaylanmış bir yaklaşım yoktur" (176). COVID-19 için kök hücre kullanımının etkinliğini ve güvenliğini doğru bir şekilde değerlendirmek için uygun randomizasyon, daha büyük örnek boyutu, çok merkezli çalışmalarda daha uzun takipli uygun kontrol grupları gereklidir.

Monoklonal Antikorlar

İmmünoterapi, bulaşıcı hastalıkların klinik tedavisi için etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir (177). Monoklonal antikorların kullanımı, özgüllük, saflık, düşük kan kaynaklı patojen kontaminasyonu riski ve güvenlik açısından serum tedavisi ve intravenöz immünooglobulin preparatlarıyla ilişkili birçok dezavantajın üstesinden gelen bir uygulamadır (178). Monoklonal antikorlar, ilaç endüstrisi tarafından başarıyla kullanılan ve belirli bir hastalığa karşı oldukça spesifik bir tedavi ile etkili bir terapötik müdahale sağlayabilen çok yönlü farmasötik sınıftır (179). Son yıllarda virüslere karşı birçok monoklonal antikor geliştirilmiştir ve geliştirilmeye devam edilen klinik aşamada birçok antikor bulunmaktadır. CoV enfeksiyonu, SARS-CoV için ACE-2 ve MERS-CoV için dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) gibi, S proteininde bulunan reseptör bağlanma alanı ile konakçı hücre yüzeyindeki hedef reseptörün etkileşimi ile başlamaktadır (180). Viral yaşam döngüsünün herhangi bir aşamasını doğrudan kesintiye uğratabilen spesifik terapötik moleküller konakçı hücre yüzeyinde bulunan reseptör proteinlerine virüs bağlanmasını sınırlandırır ve böylece virüs bağlanmasını ve girişini bloke eder. Viral membranda bulunan spike proteini, virüs girişinde hayati bir rol oynar ve konakçı immün tepkisini indüklemekten sorumlu ana antijenik bileşendir. Bu nedenle, koronavirüs enfeksiyonuna karşı potansiyel etkili terapötikler geliştirmek için anahtar bir hedef olarak kabul edilmektedir (181). SARS-CoV'ye benzer şekilde SARS-CoV-2, eklenmesi ve girişi için konak reseptörü, ACE-2'yi kullanır. Spike proteinindeki reseptör bağlama alanına (RBD) karşı veya

ACE-2'ye bağlanan spesifik antikora karşı spesifik nötralize edici monoklonal antikorlar, virüs girişini etkili bir şekilde bloke edebilir (182). Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2 aynı konak hücre yüzey reseptörünü kullandığından, potansiyel engelleme adayları veya SARS girişini önlemek için test edilen stratejiler SARS-CoV-2'ye karşı değerlendirilebilir. SARS-CoV'ye karşı etkili olan monoklonal antikor sekanslarının klonlanıp, maya veya bitki gibi uygun ekspresyon sisteminde eksprese edilerek bu rekombinant monoklonal antikorların, SARS-CoV-2'ye karşı test edilebileceği bildirilmektedir (183). SARS-CoV'de S-proteinlerini hedefleyen monoklonal antikorların kombinasyonu, viral seviyede potansiyel olarak etkili olabilen hücrelerde farklı epitoplara tespit etmektedir; örneğin, CR3022 tek başına nötralizasyon göstermezken, CR3022 ve CR3014 karışımı nötrleşme göstermiştir (179). COVID-19'a karşı terapötik potansiyelleri gösterilen REGN-COV2 gibi antikor kokteylleri de mevcuttur. REGN-COV2, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'te spike proteinini hedefleyen iki güçlü nötralize edici antikordan (REGN10987 ve REGN10933) oluşan bir kokteyldir. REGN-COV-2'nin, rhesus makaklarına profilaktik veya terapötik olarak uygulandığında alt ve üst solunum yollarındaki virüs yükünü büyük ölçüde hafifletebildiği ve virüs kaynaklı patolojik sekelleri azaltabildiği gösterilmiştir (184). İlaveten, REGN-COV2 antikor kokteyli ile yapılan ve Faz I/II/III aşamaları Eylül 2020 itibarı ile tamamlanan bir çalışmaya göre de bu antikor kokteylinin hastane yatışı olmayan COVID-19 hastalarında viral yükü ve COVID-19'a bağlı semptomları hafifletme süresini azalttığı gösterilmiştir (185). Bu gibi yeni çalışmaların sonuçları çok umut vericidir, araştırmacılar COVID-19'u bloke eden nötralize edici antikorlar da önermişlerdir: B38, H4, 47D11. Bunlar yeni koronavirüs enfeksiyonunu nötralize etmede mükemmel sonuçlar gösteren yeni antikorlardır (186). Bu monoklonal antikorlar, ümit verici sonuçlar göstermelerine rağmen, monoklonal antikorların büyük ölçekli üretimi pahalı ve zaman alıcıdır. Ancak terapötik protein üretim platformlarındaki son gelişmelerin, monoklonal antikor üretimini daha düşük üretim maliyetleriyle ve uygun maliyetli hale getirebileceği düşünülmektedir (184).

Sonuç

SARS-CoV-2 pandemisinin sağlık ve ekonomik küresel açıdan sonuçları ağırdır. Birçok tedavi önerilmiş olmasına rağmen, şu anda COVID-19 hastalığını tedavi edebilen veya SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önleyebilecek spesifik bir seçenek yoktur. Şu anda bulaşıcılık oranını azalttığı kanıtlanmış tek müdahale, genel nüfus için katı karantina önlemlerinin alınması gibi görünmektedir. Bu hastalığın yayılmasını azaltmak ve gelecekteki herhangi bir salgının yükünü önlemek için kanıt dayalı en uygun tedavi yöntemini belirlemek için özel olarak tasarlanmış randomize klinik çalışmalara acilen ihtiyaç vardır. COVID-19 için hedeflenen aşılar ve spesifik terapötik ilaçların önümüzdeki birkaç ay veya yıl içinde sunulması beklenmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - EE, HB, VB; Tasarım - EE, HB, VB; Denetleme - ZA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - EE, HB, VB; Analiz ve/veya Yorum - EE, HB, VB; Literatür Taraması - EE, HB, VB; Yazıyı Yazan - EE, HB, VB; Eleştirel İnceleme - ZA.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - EE, HB, VB; Design - EE, HB, VB; Supervision - ZA; Data Collection and/or Processing - EE, HB, VB; Analysis and/or Interpretation - EE, HB, VB; Literature Search - EE, HB, VB; Writing - EE, HB, VB; Critical Reviews - ZA.

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020;80:388–393. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>
- Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microb Infect* 2020;9:221–236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, Sui ET, Tam CY, Wong MML, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9:399–406. <https://www.hkmj.org/system/files/hkm0312p399.pdf>
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199–1207. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001316>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Corum J, Zimmer C. Bad news wrapped in protein: inside the coronavirus genome. *New York: The New York Times Company; 2020.* <https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/03/science/coronavirus-genome-bad-news-wrapped-in-protein.html>
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science (New York, NY)* 2020;367:1444–1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
- Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:1620. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Fung TS, Liu DX. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019;73:529–557. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115759>
- Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic Carrier State, Acute Respiratory Disease, and Pneumonia Due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and Myths. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:404–412. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
- Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res* 2014;59:118–128. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8534-z>
- Nelemans T, Kikkert M. Viral innate immune evasion and the pathogenesis of emerging RNA virus infections. *Viruses* 2019;11:961. <https://doi.org/10.3390/v11100961>
- Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2016;38:471–482. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0558-0>
- CDC Groups at higher risk for severe illness. Center for Disease Control and Prevention (CDC) 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/COVID19-What-You-Can-Do-High-Risk.pdf>
- Maragakis L. Coronavirus and COVID-19: who is at higher risk? *Johns Hopkins Med* 2020. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/coronavirus-and-covid19-who-is-at-higher-risk>
- Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020;288:192–206. <https://doi.org/10.1111/joim.13091>
- Sanders JM, Monogue ML, Judowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020;323:1824–1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
- Li G, Clercq ED. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:149–150. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
- Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy* 2020;40:416–437. <https://doi.org/10.1002/phar.2398>
- Paragas J, Blatt LM, Hartmann C, Huggins JW, Endy TP. Interferon alfacon1 is an inhibitor of SARS-corona virus in cell-based models. *Antiviral Res* 2005;66:99–102. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.01.002>
- Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al. Up-regulation of IL-6 and TNFalpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway. *Virus Res* 2007;128:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.007>
- Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Rheumatology* 1997;36:799–805. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.7.799>
- Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ* 2020;369:m1432. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1432>
- Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* 2006;6:67–69. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(06\)70361-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(06)70361-9)
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:1–4. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
- Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20:269–270. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>
- Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: Role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105982. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105982>
- Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
- Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and covid-19. *Postgrad Med J* 2020;96:550–555. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137785>
- Gbinigie K, Frie K. Should Chloroquine and Hydroxychloroquine Be Used to Treat COVID-19? A Rapid Review. *BJGP Open* 2020;4:bjgpopen20X101069. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20x101069>
- Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017;93:449–463. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
- Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smec DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antivir Res* 2013;100:446–454. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.015>
- De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem Asian J* 2019;14:3962–3968. <https://doi.org/10.1002/asia.201900841>
- Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020;14:58–60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>
- Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci* 2020;21:2657. <https://doi.org/10.3390/ijms21072657>
- ClinicalTrials.gov. US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID19+favipiravir&term=&cntry=&state=&city=&dist=>

41. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and Safety of Favipiravir, an Oral RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitor, in Mild-to-Moderate COVID-19: A Randomized, Comparative, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Clinical Trial. *Int J Infect Dis* 2021;103:62–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.142>
42. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad* 2020;6:45–51. [https://doi.org/10.1016/s2055-6640\(20\)30016-9](https://doi.org/10.1016/s2055-6640(20)30016-9)
43. Siegel D, Hui HC, Doerfler E, Clarke MO, Chun K, Zhang L, et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo[2, 1-f][triazin-4-amino] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. *J Med Chem* 2017;60:1648–1661. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01594>
44. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101615. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101615>
45. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9:e00221–00218. <https://doi.org/10.1128/mbio.00221-18>
46. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
47. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
48. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929–936. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001191>
49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
50. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9:eal3653. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
51. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473–475. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30317-2)
52. Villar J, Belda J, Anon JM, Blanco J, Perez-Mendez L, Ferrando C, et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;17:342. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1456-4>
53. Lamontagne F, Rochweg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Møller MH, Annane D, et al. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018;362:k3284. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3284>
54. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv* 2020;2020:20032342. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
55. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020;395:683–684. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30361-5)
56. Farkas J. Management of COVID-19 patients admitted to stepdown or ICU. *Internet Book of Critical Care (IBCC). EMCrit Project.* <https://emcrit.org/ibcc/covid19/>
57. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (Lond Engl)* 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
58. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa478. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
59. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:267–276. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5)
60. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 2006;145:599–609. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139>
61. Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KK, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:676–678. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x>
62. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:447–456. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq106>
63. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2007;357:1450–1451. <https://doi.org/10.1056/NEJMc070359>
64. World Health Organization. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. Interim Guidance for National Health Authorities and Blood Transfusion Services; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135591/WHO_HIS_SDS_2014.8_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
65. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44–46. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9>
66. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol* 2020;92:1475–1483. <https://doi.org/10.1002/jmv.25961>
67. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992;44:750–799. <https://doi.org/10.2165/00003495-199244050-00007>
68. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: Mechanisms of Action and Their Relevance for Clinical Applications. *Pharmacol Ther* 2014;143:225–245. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>
69. Poschet JF, Perkett EA, Timmins GS, Deretic V. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. *bioRxiv* 2020;3:008631. <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.008631>
70. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
71. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020;50:384. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>
72. Wu R, Wang L, Kuo HCD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep* 2020;6:56–70. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>
73. Gbinigie K, Frie K. Should azithromycin be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open* 2020;4:bjgpopen20X101094. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20x101094>
74. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003;63:769–802. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363080-00004>
75. Chan JFW, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015;212:1904–1913. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv392>
76. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* 2016;21:455–459. <https://doi.org/10.3851/imp3002>
77. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020;323:1488–1494. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
78. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787–1799. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>
79. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9:1211. <https://doi.org/10.3390/nu9112111>
80. van Gorkom G, Klein Wolterink R, Van Elssen C, Wieten L, Germeaad W, Bos G. Influence of Vitamin C on lymphocytes: an overview. *Antioxidants (Basel)* 2018;7:41. <https://doi.org/10.3390/antiox7030041>
81. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov* 2020;5:100028. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028>

82. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, et al. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018;2018:5813095.
83. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
84. Panarese A, Shahini E. Letter: Covid-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:993–995. <https://doi.org/10.1111/apt.15752>
85. Oliver Z, Hafner S, Schmidt CQ. COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: no need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020;393:1131–1135. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01890-6>
86. Epperly H, Vaughn FL, Mosholder AD, Maloney EM, Rubinson L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and aspirin use, and mortality among critically ill pandemic H1N1 influenza patients: an exploratory analysis. *Jpn J Infect Dis* 2016;69:248–251. <https://doi.org/10.7883/yoken.jjid.2014.577>
87. Amici C, Di Caro A, Ciucci A, Chiappa L, Castilletti C, Martella V, et al. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus. *Antivir Ther* 2006;11:1021–1030. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17302372/>
88. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30116-8)
89. Mark AM. Indomethacin and Resveratrol as Potential Treatment Adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19. *Int J Clin Pract* 2020;74:e13535. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13535>
90. Research CfDEa. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. FDA. [https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19#:~:text=for%20COVID%2D19-,FDA%20advises%20patients%20on%20use%20of%20non%2Dsteroidal%20anti%2Dinflammatory,\(NSAIDs\)%20for%20COVID%2D19&text=%5B%2F19%2F2020%5D,disease%20\(COVID%2D19\).](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19#:~:text=for%20COVID%2D19-,FDA%20advises%20patients%20on%20use%20of%20non%2Dsteroidal%20anti%2Dinflammatory,(NSAIDs)%20for%20COVID%2D19&text=%5B%2F19%2F2020%5D,disease%20(COVID%2D19).)
91. Gomeni R, Xu T, Gao X, Bressolle-Gomeni F. Model based approach for estimating the dosage regimen of indomethacin a potential antiviral treatment of patients infected with SARS CoV-2. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2020;47:189–198. <https://doi.org/10.1007/s10928-020-09690-4>
92. Marinella MA. Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19. *Int J Clin Pract* 2020;74:e13535. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13535>
93. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:2283–2285. <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>
94. Homolak J, Kodvanj I. Widely available lysosome targeting agents should be considered as a potential therapy for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106044. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106044>
95. Sadiq NM, Robinson KJ, Terrell JM. Colchicine. In: Abai B, Abu-Ghosh A, Acharya AB, Acharya U, Adhia SG, Aebly TC, et al., editors. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
96. Bilbul M, Papparoni P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL. Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics* 2020;61:411–427. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.006>
97. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nature reviews. Cardiology* 2018;15:203–214. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.161>
98. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine --Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>
99. Deftereos SG, Siasos G, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Angelidis C, Giotaki SG, et al. The Greek study in the effects of colchicine in COvid-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hellenic J Cardiol* 2020;61:42–45. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.002>
100. Nasiripour S, Zamani F, Farasatinasab M. Can Colchicine as an Old Anti-Inflammatory Agent Be Effective in COVID-19? *J Clin Pharmacol* 2020;60:828–829. <https://doi.org/10.1002/jcph.1645>
101. Cumhuri Cure M, Kucuk A, Cure E. Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? *Clin Rheumatol* 2020;39:2101–2102. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05144-x>
102. Fragkou PC, Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Moschopoulos CD, Lescure FX, Janocha H, et al. Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:988–998. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.019>
103. Alessandri F, Pugliese F, Ranieri VM. The role of rescue therapies in the treatment of severe ARDS. *Respir Care* 2018;63:92–101. <https://doi.org/10.4187/respcare.05752>
104. Cherian SV, Kumar A, Akasapu K, Ashton RW, Aparnath M, Malhotra A. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respir Med* 2018;141:150–158. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.030>
105. Khan TA, Schnickel G, Ross D, Bastani S, Laks H, Esmailian F, et al. A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1417–1424. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.04.063>
106. Åkerström S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, Leijon M, Lundkvist Å, Mirazimi A. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2005;79:1966–1969. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.3.1966-1969.2005>
107. Walrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W. Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Lancet (Lond Engl)* 1993;342:961–962. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92004-d](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92004-d)
108. Searcy RJ, Morales JR, Ferreira JA, Johnson DW. The role of inhaled prostacyclin in treating acute respiratory distress syndrome. *Ther Adv Respir Dis* 2015;9:302–312. <https://doi.org/10.1177/1753465815599345>
109. Medicine USNLo. U. S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Apr 2. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search>
110. Biospace. Mallinckrodt evaluates the potential role for inhaled nitric oxide to treat COVID-19 associated lung complications, engages with scientific, governmental and regulatory agencies. <https://www.biospace.com/article/releases/mallinckrodt-evaluates-the-potential-role-for-inhaled-nitric-oxide-to-treat-covid-19-associated-lung-complications-engages-with-scientific-governmental-and-regulatory-agencies/>
111. Pindiprolu SKSS, Pindiprolu SH. Plausible mechanisms of Niclosamide as an antiviral agent against COVID-19. *Med Hypotheses* 2020;140:109765. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109765>
112. Chen W, Mook RA Jr, Premont RT, Wang J. Niclosamide: Beyond an antihelminthic drug. *Cell Signal* 2018;41:89–96. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.04.001>
113. Wu CJ, Jan JT, Chen CM, Hsieh HP, Hwang DR, Liu HW, et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication by niclosamide. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2693–2696. <https://doi.org/10.1128/aac.48.7.2693-2696.2004>
114. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir Res* 2020;178:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
115. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish J Med Sci* 2020;50:611–619. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-145>
116. Pepperrell T, Pilkington V, Owen A, Wang J, Hill AM. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19. *J Virus Erad* 2020;6:52–60. [https://doi.org/10.1016/S2055-6640\(20\)30017-0](https://doi.org/10.1016/S2055-6640(20)30017-0)
117. Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health* 2016;9:227–230. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.04.001>
118. Jasenosky LD, Cadena C, Mire CE, Borisevich V, Haridas V, Ranjbar S, et al. The FDA-Approved Oral Drug Nitazoxanide Amplifies Host Antiviral Responses and Inhibits Ebola Virus. *iScience* 2019;19:1279–1290. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.07.003>
119. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
120. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
121. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:436–443. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034>
122. Seto B. Rapamycin and mTOR. A serendipitous discovery and implications for breast cancer. *Clin Transl Med* 2012;1:29. <https://doi.org/10.1186/2001-1326-1-29>
123. Kindrachuk J, Ork B, Hart BJ, Mazur S, Holbrook MR, Frieman MB, et al. Antiviral potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/ mTOR signaling modulation for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection as identified by temporal kinome analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1088–1099. <https://doi.org/10.1128/aac.03659-14>

124. Gupta N. Sirolium treatment in hospitalized patients with covid-19 pneumonia. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04341675>
125. Wang CH, Chung FT, Lin SM, Huang SY, Chou CL, Lee KY, et al. Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2014;42:313–321. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3182a2727d>
126. Hui DSC. Adjunctive sirolimus and oseltamivir versus oseltamivir alone for treatment of influenza. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901001>
127. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Networkbased drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARSCoV-2. *Cell Discov* 2020;6:14. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>
128. A medical records based study for the preliminary efficacy of Tocilizumab in the treatment of the patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409>
129. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med* 2020;18:164. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>
130. Regeneron Pharmaceuticals. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298>
131. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect* 2020;81:318–356. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>
132. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1755–1766. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez087>
133. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395:e30–e31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
134. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:276–282. <https://doi.org/10.1002/acr2.11135>
135. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol* 2018;37:3329–3335. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4095-1>
136. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018;281:8–27. <https://doi.org/10.1111/imr.12621>
137. 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. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e325–e331. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2)
138. King A, Vail A, O’Leary C, Hannan C, Brough D, Patel H, et al. Anakinra in COVID-19: important considerations for clinical trials. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e379–e381. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30160-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30160-0)
139. Kajiwara C, Kusaka Y, Kimura S, Yamaguchi T, Nanjo Y, Ishii Y, et al. Metformin mediates protection against Legionella pneumonia through activation of AMPK and mitochondrial reactive oxygen species. *J Immunol* 2018;200:623–631. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700474>
140. Zhang M, He JQ. Impacts of metformin on tuberculosis incidence and clinical outcomes in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:149–159. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02786-y>
141. Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology* 2019;24:646–651. <https://doi.org/10.1111/resp.13486>
142. Ho T, Huang C, Tsai Y, Lien ASY, Lai F, Yu CJ. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2019;20:69. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>
143. Arnold R, Neumann M, König W. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists inhibit respiratory syncytial virus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 in human lung epithelial cells. *Immunology* 2007;121:71–81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02539.x>
144. Bauer CM, Zavitz CC, Botelho FM, Lambert KN, Brown EG, Mossman KL, et al. Treating viral exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: insights from a mouse model of cigarette smoke and H1N1 influenza infection. *PLoS One* 2010;5:e13251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013251>
145. Zhang W, Xu YZ, Liu B, Wu R, Yang YY, Xiao XQ, et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:603409. <https://doi.org/10.1155/2014/603409>
146. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020;92:479–490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>
147. Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* 2010;6:e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>
148. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020;92:491–494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
149. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon, Ding WQ, et al. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One* 2014;9:e109180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109180>
150. Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine/hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment? *Clin Infect Dis* 2020;71:888–889. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321>
151. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM, Ortiz M, O’Sullivan CK, Fernández-Larrea JB. Zinc ionophore activity of quercetin and epigallocatechin-gallate: From Hepa 1-6 cells to a liposome model. *J Agric Food Chem* 2014;62:8085–8093. <https://doi.org/10.1021/jf5014633>
152. Lin MH, Moses DC, Hsieh CH, Cheng SC, Chen YH, Sun CY, et al. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. *Antiviral Res* 2018;150:155–163. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.12.015>
153. Sargsyan K, Chen T, Grauffel C, Lim C. Identifying COVID-19 drug-sites susceptible to clinically safe Zn-ejector drugs using evolutionary/physical principles. *OSF Preprints* 2020. <https://doi.org/10.31219/osf.io/snuqf>
154. Xu L, Tong J, Wu Y, Zhao S, Lin BL. Targeted oxidation strategy (TOS) for potential inhibition of Coronaviruses by disulfiram –a 70-year-old anti-alcoholism drug. *ChemRxiv* 2020. https://chemrxiv.org/articles/preprint/Targeted_Oxidation_Strategy_TOS_for_Potential_Inhibition_of_Coronaviruses_by_Disulfiram_a_70-Year_Old_Anti-Alcoholism_Drug/11936292
155. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Mueller MA, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>
156. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586–590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
157. Speth R, Carrera E, Jean-Baptiste M, Joachim A, Linares A. Concentration-dependent effects of zinc on angiotensin-converting enzyme-2 activity (1067.4). *FASEB J* 2014;28:1067.4. https://doi.org/10.1096/fasebj.28.1_supplement.1067.4
158. Chilvers MA, McKean M, Rutman A, Myint BS, Silverman M, O’Callaghan C. The effects of coronavirus on human nasal ciliated respiratory epithelium. *Eur Respir J* 2001;18:965–970. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00093001>
159. Maret W. Analyzing free zinc (II) ion concentrations in cell biology with fluorescent chelating molecules. *Metallomics* 2015;7:202–211. <https://doi.org/10.1039/c4mt00230j>
160. Essaidi-Laziosi M, Brito F, Benaoudia S, Royston L, Cagno V, Fernandes-Rocha M, et al. Propagation of respiratory viruses in human airway epithelia reveals persistent virus-specific signatures. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:2074–2084. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.018>
161. Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR, Harmsen AG. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42:450–460. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0417oc>
162. Darma A, Athiyah AF, Ranuh RG, Merbawani W, Setyoningrum RA, Hidajat B, et al. Zinc supplementation effect on the bronchial cilia length, the number of cilia, and the number of intact bronchial cell in zinc deficiency rats. *Indones Biomed J* 2020;12:78–84. <https://doi.org/10.18585/inabj.v12i1.998>
163. Woodworth BA, Zhang S, Tamashiro E, Bhargava G, Palmer JN, Cohen NA. Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium-dependent manner. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:6–10. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3379>
164. Truong-Tran AQ, Carter J, Ruffin R, Zalewski PD. New insights into the role of zinc in the respiratory epithelium. *Immunol Cell Biol* 2001;79:170–177. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2001.00986.x>
165. Roscioli E, Jersmann HP, Lester S, Badiei A, Fon A, Zalewski P, et al. Zinc deficiency as a codeterminant for airway epithelial barrier dysfunction in an ex vivo model of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3503–3510. <https://doi.org/10.2147/copd.s149589>

166. Wittekindt OH. Tight junctions in pulmonary epithelia during lung inflammation. *Pflugers Arch* 2017;469:135–147. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1917-3>
167. Günzel D, Yu ASL. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev* 2013;93:525–569. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2012>
168. Golchin A, Farahany TZ. Biological products: cellular therapy and FDA approved products. *Stem Cell Rev Rep* 2019;15:166–175. <https://doi.org/10.1007/s12015-018-9866-1>
169. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis* 2020;11:216–228. <https://doi.org/10.14336/ad.2020.0228>
170. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. *ChinaXiv* 2020. <http://chinaxiv.org/abs/202002.00084>
171. Li Z, Niu S, Guo B, Gao T, Wang L, Wang Y, et al. Stem cell therapy for COVID-19, ARDS and pulmonary fibrosis. *Cell Prolif* 2020;53:e12939. <https://doi.org/10.1111/cpr.12939>
172. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol* 2020;11:1708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708>
173. Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells* 2014;6:526–539. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i5.526>
174. Xiao K, Hou F, Huang X, Li B, Qian ZR, Xie L. Mesenchymal stem cells: current clinical progress in ARDS and COVID-19. *Stem Cell Res Ther* 2020;11:305. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01804-6>
175. Al-Khawaga S, Abdelalim EM. Potential application of mesenchymal stem cells and their exosomes in lung injury: an emerging therapeutic option for COVID-19 patients. *Stem Cell Res Ther* 2020;11. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01963-6>
176. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep* 2020;16:427–433. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09973-w>
177. Cutino-Moguel MT, Eades C, Rezvani K, Armstrong-James D. Immunotherapy for infectious diseases in haematological immunocompromise. *Br J Haematol* 2017;177:348–356. <https://doi.org/10.1111/bjh.14595>
178. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:262–272. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0481>
179. Shanmugaraj B, Siritattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38:10–18. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>
180. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495:251–254. <https://doi.org/10.1038/nature12005>
181. Du L, Yang Y, Zhou Y, Lu L, Li F, Jiang S. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *Expert Opin Ther Targets* 2017;21:131–143. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1271415>
182. Li W, Moore MJ, Vasiliou N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
183. Coughlin MM, Prabhakar BS. Neutralizing human monoclonal antibodies to Severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action and therapeutic potential. *Rev Med Virol* 2012;22:2–17. <https://doi.org/10.1002/rmv.706>
184. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* 2020;370:1110–1115. <https://doi.org/10.1126/science.abe2402>
185. Regeneron. REGN-COV2 Antibody Cocktail Reduced Viral Levels and Improved Symptoms in Non-Hospitalized COVID-19 Patients. Regeneron 2020. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regenerons-regn-cov2-antibody-cocktail-reduced-viral-levels-and/>
186. Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110337. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110337>