



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN 2667-8381, 11 (2): 80-114, 2020
DOI: 10.38137/vetfarmatoksbulen.769889

COVID-19 FARMAKOTERAPİSİ

Begüm YURDAKÖK-DİKMEN^{1a*}, Yağız PAT^{2b}, Ergin DİLEKOZ^{3c},
Gökçe Yağmur SUMMAK^{4d}, Oğuz KUL^{5e}, Ayhan FİLAZİ^{1e}

- ¹ Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara
² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın
³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara
⁴ Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü, Ankara
⁵ Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

ORCID^a: 0000-0002-0385-3602, ORCID^b: 0000-0003-4268-4933, ORCID^c: 0000-0001-5868-364X
ORCID^d: 0000-0001-6274-3385, ORCID^e: 0000-0002-1282-650X, ORCID^f: 0000-0002-2800-6215

*Sorumlu Yazar: Begüm YURDAKÖK-DİKMEN
E-Posta: byurdakok@yahoo.com

Geliş Tarihi: 15.07.2020
Kabul Tarihi: 26.08.2020

ÖZET

SARS-CoV-2'nin neden olduğu yeni koronavirus hastalığı (COVID-19) global bir pandemi olarak tanımlanmıştır. Tüm dünyada yoğun araştırmalara karşın halen etkili bir tedavisi veya aşısı bulunmamaktadır. Bu nedenle korunma, erken virus tespiti ve tanımlama yöntemleri hastalığın kontrolü için önem taşımaktadır. Dünya çapında devam eden kontrollü randomize klinik araştırmaların sonuçları ile sürekli olarak tedavi protokolleri güncellenmektedir. Bireysel farklılıklara (değişen fenotip, diğer kronik hastalıklar gibi) bağlı ilaç etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin değişiklikler nedeniyle tedavide tek tip ilaç uygulaması bulunmamaktadır. Yapay zeka ve *in silico* araştırmalarla yeni ilaçların geliştirilmesi; ayrıca ilaç yeniden konumlandırma araştırmaları hızla devam etmektedir. Bu derleme, COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı ajanlar hakkında güncel bilgi sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, farmakoterapi, ilaç yeniden konumlandırma.

PHARMACOTHERAPY of COVID-19

ABSTRACT

The novel coronavirus disease (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has been described as a global pandemic. Regardless the efforts all over the world, there is still no effective treatment or vaccine. Therefore, prevention, early virus detection and identification methods are crucially important for disease control. Treatment protocols are constantly updated with the results of controlled randomized clinical trials throughout the globe. Individualized medicine is forefront since there is no uniform drug application in treatment as the drug efficacy and safety changes with respect to individual differences (such as changing phenotype, other chronic diseases). Drug research on COVID-19 is based on the advances of artificial intelligence and *in silico* methods for finding new compounds and drug repurposing which has gained prominence. This review provides updated information on some of the agents used in the treatment of COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pharmacotherapy, drug repurposing.

GİRİŞ

Çin'in Hubei eyaletinin başkenti olan Wuhan'da, Aralık 2019'da başlayan ve Ocak 2020'de etkeni Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından Şiddetli Akut Solunum Sendromu koronavirus 2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2, SARS-CoV-2) olarak tanımlanan yeni koronavirus hastalığı (COVID-19) kısa süre içerisinde global bir pandemiye dönüşmüştür. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS (Orta Doğu Solunum Sendromu-Middle East Respiratory Syndrome)'e göre daha az mortaliteye sahip olmasına karşın, yüksek bulaşıcılığı bulunmaktadır. Beta-koronavirus yapısında olan SARS-CoV-2, yarasa koronavirusuna oldukça yakın bir genoma sahiptir ve bu durum hastalığın orjini ile ilişkilendirilmektedir. SARS-CoV'a benzer şekilde başlıca anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerini kullanarak çeşitli hücrelere ve özellikle akciğerde pnömositler içine giriş yapar ve solunum yolu boyunca yayılır (Gorbalenya ve ark., 2020; Guo ve ark., 2020). Virusun epidemiyolojik etkileri halen araştırılmaktadır. 18.08.2020 itibarıyla dünyada 21,732,472 pozitif vaka ve 770,866 ölüm varken (WHO, 2020); Türkiye'de ise 250,542 pozitif vaka, 231,971 iyileşen hasta ve 5,996 ölüm bulunmaktadır.

Enfekte bireylerde, COVID-19'un klinik bulguları; asemptomatik ya da hafif hastalık belirtilerinden, hızlı ve şiddetli gelişen üst solunum yolları bulguları ve ölüme kadar değişebilmektedir. En yaygın görülen semptomlar arasında ateş, öksürük, nefes darlığı/dispne, miyalji ya da halsizlik yer alırken, daha az görülmekle birlikte gastrointestinal semptomlar da bildirilmiştir. Virusun burun boğaz sürüntülerinden PCR ile doğrudan tespiti dışında hastaların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde buzlu cam opasitesi,

konsolidasyon, kaldırım taşı manzarası, vasküler genişleme ve bronş değişiklikleri tanısal önem kazanmıştır (Çınar ve Birengel, 2020).

Tedavi, hastalığın seyrine; hastanın yaşına ve diğer tıbbi durumlara bağlı olarak değişmektedir. İlaçların sağaltım pencereleri ve toksisiteleri göz önünde bulundurulmalı ve tedavide kullanılacak ajanlar, hastanın durumuna göre seçilmelidir. SARS-CoV-2 tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu, SARS veya MERS tedavi protokollerinden edinilen tecrübelerle dayanarak belirlenmiştir (Jean ve ark., 2020).

Antiviral ajanların seçimi için virusun yapısı önem taşır. Koronavirusun hücre içerisine girişi, viral infektivite ve patogenezi açısından önemli olmakla birlikte, konakçının verdiği bağışıklık yanıtını ve tedavi seçeneklerini doğrudan etkilemektedir. Virusun, viral tutunma (ataşman) için hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması, endozomlara girmesi ve viral ve lizozomal membranlarla birleşmesi gerekmektedir. Virusun yüzeyindeki spike proteinleri hücreye girişine aracılık etmektedir. Olgun viruslarda trimerik yapıdaki reseptör bağlayıcı kafa kısmı (S1), trimerik membran füzyon sap kısmı olan S2'nin üzerine oturmuştur. Bu spike proteinleri, insan ACE2'sine (hACE2), reseptör bağlanma alanı (RBD-receptor binding domain) ile bağlanır ve insan proteazları ile S1/S2 kısımları proteolitik olarak aktive edilir; böylece S1 ayrışır ve S2 yapısal değişikliğe uğrar. SARS-CoV-2 girişini aktive eden proteazlar arasında hücre yüzeyi proteaz TMPRSS2 ve lizozomal proteaz katepsinleri bulunur. SARS-CoV-2'nin hücreye girişine yönelik bu özellikleri, enfekte hastalarda hızlı yayılıma, şiddetli semptomların oluşumuna ve yüksek ölüm oranlarına katkıda bulunmaktadır. Tek sarmallı ribonükleik asit (RNA), zarflı beta koronavirusu olan SARS-CoV-2,

çoğalmak için, 3-kemotripsin benzeri proteaz, papain benzeri proteaz, helikaz ve RNA'ya bağlı RNA polimeraz gibi yapısal olmayan proteinleri kullanır. Bu yapısal bileşenler hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virusu (HIV) gibi bilinen diğer viruslarla bazı benzerliklere sahip olup, onaylanmış antiviral ilaçların yeniden hedeflendirilmesine olanak sağlamaktadır (Barlow ve ark., 2020; Shang ve ark., 2020). Bununla birlikte kullanılan bu ilaçların tasarlanırken, belirli bir virusun viral genomunu hedefleyecek şekilde özel olarak tasarlandığı ve SARS-CoV2'nin morfolojik farklılıklarının bu ilaçların *in vivo* etkinliklerini kritik olarak etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi yönüyle kullanılacak ajanlar seçilirken, viruse ait yapısal olmayan ve aksesuar proteinler de, doğrudan viral replikasyonu hedefleyen ilaçlar kadar potansiyel öneme sahiptir. Bununla birlikte, virusu hedefleyecek doğal bağışıklık sisteminin modülasyonu ve artan sitokinleri baskılayıcı ajanlar da COVID-19 tedavisinde önemlidir (Barlow ve ark., 2020).

Antimikrobiyal patojenlerle mücadelede geçmişteki strateji özellikle hedef patojen genleri ve proteinleri üzerine olmakla birlikte, viral genlerin intrinsik doğası gereği çok hızlı mutasyona uğramaları ve ilaçlara karşı direnç geliştirmeleri söz konusudur. Dolayısıyla COVID-19 tedavisinde virusu hedefleyen ve konakçıyı hedefleyen ilaçlar olarak sınıflandırma yapılabilir. Antiviral ilaçların uygun replikasyon döneminde yapılmadığında başarısızlık ve çoğunlukla direnç gelişimine neden olması bakımından, konakçıyı etkileyen ilaçlar daha ön plana çıkmaktadır. Viral genomlar, özellikle SARS-CoV-2 virusu ve Hepatit C virusu (HCV) gibi ssRNA virusleri, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRP), RNA'ya bağlı DNA polimeraz (RdDP) veya ters transkriptaz (RTase) ve nükleotidleri değiştiren

diğer hücresel enzimlerin kontrol/düzeltilme (proofreading) etkinliklerindeki yetersizliğe bağlı olarak çok yüksek bir mutasyon oranına (10^{-3} - 10^{-6} ikame/bp/hücre enfeksiyonu) sahiptir. Mutasyon oranı, viral genom replikasyonunda oluşan hataları ifade eder ve için hücre enfeksiyonu başına nükleotid değişiklikleri (substitution per nucleotide site per infection, s/c/n) olarak gösterilir. Ortalama olarak bu değer; DNA virüsleri için, 10^{-8} - 10^{-6} arasında, RNA virüsleri için ise 10^{-6} - 10^{-4} s/n/c'dir. Virus konakçıları ise insanda olduğu gibi- çok hücrelidir ve DNA polimerazın mutasyon hızı; DNA polimeraz kontrol/düzeltilme etkinliğinin ve konakçı hücrelerindeki onarım yollarıyla uyumsuzluğu nedeniyle çok daha düşüktür (10^{-9} - 10^{-6} ikame/bp /hücre enfeksiyonu). Konakçının hedeflenmesiyle daha geniş anti-viral spektrum sağlanabilir. Örneğin, hem SARS-CoV-2 hem de SARS-CoV ACE2 reseptörünü hücre içerisine girmek için kullanırken; virus ile ACE2 etkileşimini önleyecek ilaç/ilaç grupları her iki viruse karşı koruma sağlayacaktır. Benzer şekilde hem COVID-19 hem de SARS'da hastaların ölümüne neden olan şiddetli pnömoniye neden olduğu düşünülen sitokin fırtınasının kontrol edilebilmesi bu duruma örnek verilebilir (Liao ve ark., 2020; Peck ve Luring, 2018).

Antiviral ilaçlar

COVID-19 için randomize kontrollü klinik çalışmalarını tamamlayan, güvenilirlik ve etkinlik yönüyle kanıtlanmış spesifik bir antiviral ajan bulunmamaktadır. Halen COVID-19 için 2427 randomize kontrollü klinik araştırma yürütülmektedir (clinicaltrials.gov). Semptomların başlangıcını takiben kısa sürede uygulanan antiviral ilaçlar, hastaların solunum sekresyonlarında viral yükü ve bulaşıcılığını azaltabilmektedir. Semptomların başlamasını takiben balgamda 5-6

gün içerisinde SARS-CoV2 viral yük pik yapar ve 14 gün boyunca saçılımın devam ettiği düşünüldüğünde, bu ilaçların tedavi süresini kısaltmaları, prognozu iyileştirmeleri, saçılımı azaltmaları gibi avantajları bulunmaktadır.

SARS-CoV ve MERS-CoV gibi pozitif zincirli RNA genomu yaklaşık 25 farklı protein ürününü kodlamaktadır; bunlardan dördü yapısal bir işleve sahiptir ve görevi viral genomu çevreleyen kapsidi oluşturmaktır. Enfeksiyonu takiben, viral RNA genomu konakçı hücreye salınır ve konakçının transkripsiyonel iç mekanizmaları kullanılarak viral proteinler ifade edilir. Bu yapısal olmayan proteinlerin (NSP'ler) bir kısmı RNA genomunu çoğaltmak için çalışan replikaz-transkriptaz kompleksini oluşturur. Replikaz-transkriptaz kompleksindeki anahtar proteinler RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RdRP), helikaz ve eksonükleazdır. Viral genomun yeni kopyaları ve daha yapısal proteinler, daha fazla hücreyi enfekte etme görevi yerine sonunda hücreden salınan yeni virionlara toplanır. Dolayısıyla replikaz-transkriptaz kompleksindeki anahtar proteinlerin; RNA genomunu replike etmesi önlenbilirse, yeni virionlar oluşmayacağı düşünülmektedir (Pokhrel ve ark., 2020). Bununla birlikte koronavirus poliproteinlerinden koronavirus ana proteinaz (3CLpro) ve papain-benzeri proteaz (PLpro)'ın oluşturulan poliprotein yapılarını yeni virus üretimi için daha küçük parçalara ayırmakla görevli olduğu gösterilmiştir. Replikaz-transkriptaz kompleksinin çekirdek bileşeni, RdRp'nin katalitik alt birimidir (nsp12). Kendi başına, nsp12'nin çok az aktivitesi ve işlevi olmakla birlikte, nsp7 ve nsp8 dahil olmak üzere RdRp şablonunun bağlanması ve işlenebilirliğini artıran aksesuar faktörlerle etkin olmaktadır. Nükleotid analogları da RdRp'yi

hedeflemektedir.

Ayrıca, konakçıya bağlı faktörler ile virus proteinlerinin, koronavirusun hücreden salınmasında gerekli olduğu gösterilmiştir. M proteininin homotipik etkileşiminin, enfekte olmuş hücrelerde viruslerin toplanması ve morfogenezi için iskele görevi gördüğü, özellikle hem membran (M) ve S proteini arasındaki etkileşimin, hem de M ve N proteini arasındaki etkileşimin, yapısal bileşenlerin vürüsün konakçı tarafından alınmasını kontrol ettiği gösterilmiştir. Bu proteinler, virusun salınması için birlikte çalışmalıdır. Bunu takiben, koronavirus partikülleri konakçı hücrelerin ER-Golgi ara bölmesine (ERGIC) tomurcuklanabilir, daha sonra düz duvarlı bir vezikül içine sokularak ekzositoz ile toplanır ve salınabilir. SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin genom dizisi karşılaştırıldığında, RdRp gibi enzimlerin katalitik bileşenlerinin yüksek oranda korunduğu görülmektedir. Replikasyon/transkripsiyonun anahtar enzimi olan RdRp'yi (nsp12) ve kofaktörleri olan nsp7 ve nsp-8'i hedefleyen ilaçlar, özellikle konakçı proteinlerinden farklı olmaları nedeniyle, yeni antiviral terapötiklerin tasarlanması için önemli bir temel oluşturmaktadır (Gao ve ark., 2020).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, COVID-19 akciğerlere viral replikasyon, immün hiperreaktivite ve pulmoner yıkımlanma olmak üzere üç aşamada etkilemektedir. Özellikle proteaz inhibitörleri ile ilgili yapılan klinik araştırmalarda, hastalığın ilerleyen aşamalarında vücuttaki enflamatuar yanıtın çok yüksek olması nedeniyle beklenen yarar sağlanamamaktadır. Dolayısıyla yapılan araştırmalarda hasta popülasyonunun belirlenmesi ve hastalığın şiddetinin sınıflandırılması oldukça önem taşımaktadır (GlobalData Healthcare, 2020).

Nükleosid analogları

Nükleosid analogları, RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimini bloke eden ve insan koronavirüsleri dahil olmak üzere geniş bir RNA virus spektrumundaki viral RNA'nın yapısını etkileyen adenin veya guanin türevleridir (Seki, 1992). Favipiravir, favilavir, ribavirin, remdesivir, galidesivir COVID-19 için kontrollü randomize klinik araştırmaları devam eden ilaçlar arasındadır.

Favipiravir

Favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hidroksi-2-piranzinkarboksamid) Influenza ve Ebola virus enfeksiyonlarında kullanımı onaylanmış bir purin nükleik asit analogu ve pirazinkarboksamid türevi antiviral ajandır. Selektif ve kuvvetli olarak RNA viruslerinde RdRp'yi inhibe ederek etkisini gösterir. Ön ilaç olarak alınır ve aktif formuna, hücrelerde favipiravir-ribofuranosil-5'-trifosfat (favipiravir-RTP) metabolize olur. Pürin kurtarma yolundaki bir enzim olan insan hipoksantin guanin fosforibosiltransferazın (HGPRT) bu aktivasyon sürecinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Favipiravir-RTP, pürin nükleosidleri ile rekabet eder ve virus RNA'sına dahil edilerek viral replikasyona müdahale eder, böylece potansiyel olarak RNA viruslerinin RNA'ya bağlı RNA polimerazını inhibe ederek etkisini gösterir (Furuta ve ark., 2017).

Favipiravir, aldehid oksidaz ve ksantin oksidaz ile inaktif metaboliti olan M1'e metabolize edilir ve idrara atılır. Böbrekte ürik asit kullanımı proksimal tübüllerde yeniden emilim ve tübüler sekresyon dengesi ile düzenlenir. Favipiravir ve M1 böbrekte ürik asit atılımını sağlayan organik anyon taşıyıcı 1 ve 3'ün (OAT1 ve OAT3) orta derecede inhibitörleri olarak işlev görür. Ayrıca M1, renal proksimal tübüllerde urat taşıyıcı 1 (URAT1) yoluyla ürik asit geri alımını artırır. Bu nedenle,

favipiravirin idrarda ürik asit atılımını azalttığı ve kandaki ürik asit seviyelerinin yükselmesine neden olduğu düşünülmektedir. İlacın kesilmesinden sonra yükselmiş ürik asit seviyeleri normale döner ve uzun süre kullanılmamasına bağlı olarak, kan ürik asit seviyelerindeki etki subklinik düzeyde kalır. Bununla birlikte, gut, hiperürisemi, böbrek fonksiyon bozukluğu (M1'in kandaki konsantrasyonunun arttığı) ve kan ürik asit yükselmesini etkileyen diğer ilaçların eşzamanlı olarak kullanıldığı hastalarda favipiravirin olumsuz etkisi klinik olarak önemli olabileceği düşünülmelidir (Mishima ve ark., 2020). Favipiravirin lopinavir/ritonavire göre ortalama daha hızlı olarak viral klirensi sağladığı (4 güne 11 gün, $p < 0.001$) (Cai ve ark., 2020) ve kritik olmayan hastalarda umenofir'e göre daha yüksek iyileşme oranı (%71.4'e %55.9, $p < 0.05$) sağladığı bildirilmiştir (Chen ve ark., 2020). Favipiravir, kısa süreli kullanımda istenmeyen etkileri göz önünde bulundurulduğunda göreceli olarak güvenli ve tolere edilebilir bir ilaç olarak görülmekle birlikte, uzun süreli tedavide hiperürisemi ve böbrek fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişkisi, QT uzaması ve potansiyel teratojenik etki olabilmektedir. Bu nedenle, COVID-19'daki etkinliğinin değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hastayı kapsayacak randomize kontrollü çalışmaların yapılması ve favipiravir uygulanmadan önce hastanın genel durumu, böbrek fonksiyonları ve gebelik durumu mutlaka kontrol edilmelidir (Pilkington ve ark., 2020).

Ribavirin

Ribavirin, RNA ve DNA viruslerinin çoğalmasına müdahale eden bir guanozin analogudur. Bununla birlikte, ribavirinin antiviral aktivitesi polimerazlarla etkileşimle sınırlı kalmayıp, yapısal olarak RNA

bozunmasını önlemek için doğal guanosine dayanan RNA "capping"e (başlığına) de müdahale eder. Ayrıca, viral RNA'nın destabilizasyonunu daha da arttırmak için ribavirin, guanosine prekürsörü guanin üretimi için önemli bir yol olan inosin monofosfat dehidrojenazı doğrudan inhibe ederek doğal guanozin üretimini inhibe eder. Ribavirin uygulamasıyla, virusun çoğalmasını tamamen engellenmese bile, ilacın varlığında viral nükleik asit replikasyonu, azaltılmış doğrulukla gerçekleşir ve virusun yaşayabilirliğini azaltabilecek rastgele mutasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Bu etki mekanizması, yapıya bağlı olarak üstesinden gelebilir bir hastada viral bağışıklıktan kaçınmasını engeller ve koruyucu bağışıklık oluşumunu teşvik eder (Graci ve Cameron, 2006). Ticari olarak inhalasyon için 6 g/vial, ağız yoluyla uygulama için 200/400/600 mg tablet, damar içi için 1.2 g/12 ml vial olarak bulunmaktadır. İnhalasyon yoluyla uygulama, özellikle ventilasyondaki hastalarda ilaç presipitasyonuna neden olup cihaza zarar verebilmesi, uygun nebulizatör ile uygulanması gerekliliği ve sağlık çalışanında da risk oluşturabilme gerekçeleriyle tercih edilmemektedir. Çin Hükümeti ribavirinin, SARS-CoV ve MERS-CoV COVID-19 için kullanımını Tedavi Planı 5. Baskısı'nda pnömoni tanısını takiben 4 g oral yükleme dozunu takiben 8 saat aralıkla 1.2 g oral doz uygulamasını önermiştir; yenilenen baskısında ise 500 mg Dİ, günde 2 veya 3 kez uygulamayı önermiştir (Khalili ve ark., 2020). Gebe ve emzirenler ile hemoglobopatili hastalarda (talasemi ve orak hücreli anemi gibi) kontrendikedir. Kreatinin klirensi 30-60 ml/dk için doz %50, <30 ml/dk için doz %75 azaltılmalıdır. Hemolitik anemi, elektrolit anormallikleri (hipokalsemi, hipomagnezemi, hiperamonnemi), kemik iliği baskılanması, pankreatit gibi istenmeyen etkilere

neden olabilir. Didanozin, warfarin ve klozapin, gansiklovir, linezolid gibi myelotoksik ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır (*Dosing and Pharmacologic Considerations for Medications Under Investigation Against COVID-19*, 2020).

Remdesivir

Remdesivir (RDV) (GS-5734), fosforamidit ön ilacıdır. Bu ön ilaç, hücre içinde metabolize olarak, viral RNA polimerazlarını inhibe eden adenosin trifosfat analoguna dönüşür. Geniş spektrumlu antiviral etkinliği olan RDV, RdRps inhibitörüdür. RNA transkripsiyonun erken terminasyonu ile viral replikasyonu azaltır ve böylece akciğerlerdeki viral yükü azaltarak pulmoner fonksiyonu iyileştirir (Brown ve ark., 2019). İlaç aslen Ebola virus ve Marburg virus hastalıklarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. RDV'nin, filovirusler (örn., Ebola) ve koronaviruslar (örn., SARS-CoV ve MERS-CoV) dahil olmak üzere geniş spektrumlu aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. *In vitro* olarak VERO hücre kültüründe remdesivir'in SARS-CoV-2'ye karşı etkili olduğu gösterilmiştir ($EC_{50} = 0.77 \mu M$) (Wang ve ark., 2020a).

İlaçla ilgili randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir, bunlarda arasında Faz 3 çalışmaları farklı kurum ve kuruluşlar tarafından yapılmaktadır. 100 mg/20 mL tek kullanımlık enjeksiyonluk çözelti veya 100 mg liyofilize toz olarak satılmaktadır. ALT ya da AST normal üst sınırının 5 katı ve daha fazlası değere sahip olan hastalar ile kreatinin klirensi 30 mL/dk'dan düşük olan hastalarda kontrendikedir (Zampino ve ark., 2020).

Damar içi ürününde bulunan ve böbrekten atılma ürünü olan sülfobutileter-p-siklodekstrin sodyum tuzu (SBECD) nedeniyle böbrek yetmezliğinde veya diyaliz hastalarında kullanımdan

kaçınılması ve/veya sınırlandırılması gerekir. Enjeksiyon çözeltisi, 100 mg flakon başına 6 g SBECD içerir; liyofilize toz formülasyonu, 100 mg flakon başına 3 g SBECD içerir. 40 kg'dan küçük pediatrik hastalar için, siklodekstrin maruziyetini 300 mg/kg'dan daha az ile sınırlamak için remdesivir liyofilize toz kullanılır. Uygulama dozu ve süresi hastaya ve hastalığın şiddetine göre değişmekle birlikte <40 kg: 5 mg/kg yükleme dozu; takibinde 2.5 mg/kg Dİ 24 saat aralıkla, ≥40 kg: 200 mg Dİ bir kere; takibinde 100 mg Dİ 24 saat aralıkla uygulanabilir. Mekanik ventilasyona ihtiyaç duymayan hastalarda 5 gün boyunca, herhangi bir klinik bulguda düzelme görülmezse 10 gün boyunca; mekanik ventilasyona bağlı şiddetli hastalarda ise 10 gün kullanılması tavsiye edilir. Gebelerde ve emzirenlerde remdesivir kullanımı hakkında kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Rifampin gibi CYP uyarıcılarından kaçınılmalıdır. Ayrıca *in vitro* antagonizma göstermesi nedeniyle, hidroksiklorokin ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Uygulanmayı takiben ALT ve AST değerlerinde artış görülebilmektedir, akut böbrek hasarı, enfüzyona bağlı hipotansiyon gibi reaksiyonlar ya da ileri durumlarda çoklu-organ yetmezlikleri ve septik şok gibi advers etkileri bulunabilmektedir (*Dosing and Pharmacologic Considerations for Medications Under Investigation Against COVID-19*, 2020; *Remdesivir Clinical Trials*, 2020).

Galidesivir

Galidesivir (BCX4430), adenzin analogu bir ilaç olup, Ebola, Marburg, Sarıhumma, Zika virusu gibi çeşitli viruslerde sağ kalım oranlarını arttıran ve *in vitro* olarak çeşitli negatif ve pozitif RNA viruslerine (korona, bunya, paramikso, filebo ve arenavirusler)

etki eden geniş spektrumlu bir yapıya sahiptir. Nükleosid analogu olan ilaç RNA polimeraz inhibitörü viral replikasyon sürecini bozarak etki göstermektedir. 9 Nisan 2020'de COVID-19 hastalarında kullanımına yönelik, çift kör, plasebo kontrollü randomize başlatılmıştır (Elfiky, 2020; Pharmaceuticals, 2020).

EIDD-2801

Ribonükleozid analogu β-D-N4-hidroksisitidin (NHC; EIDD-1931) SARS-CoV-2, MERS-CoV, SARS-CoV ve grup 2b ve 2c yarasa-CoV'lara etkili olduğu bildirilen bir ajandır. NHC ön ilaç (β-D-N4-hidroksisitidin-5'-izopropil ester) olarak bulunur ve oral biyoyararlanıma sahiptir. Primer insan havayolu epitel hücrelerinde yapılan bir araştırmada NHC'nin doza bağımlı şekilde SARS-CoV-2'nin replikasyonunu, hücrelerde sitotoksik etki göstermeksizin azalttığı gösterilmiştir. Aynı araştırmada remdesivir-dirençli viruslerde de etkili olduğu ve virus replikasyonunu remdesivire göre 3-10 kat daha etkili olarak azalttığı gösterilmiştir (Sheahan ve ark., 2020).

Proteaz İnhibitörleri

Virusun hücre içerisine alınması, zarf glikoproteinlerinin konakçı hücre proteazları tarafından aktive edilmesine bağlıdır. Bu noktada proteaz enzimleri, COVID-19'da kullanılacak antiviral ilaçların geliştirilmesinde önemli hedefler arasında yer almaktadır (GlobalData Healthcare, 2020). Proteaz inhibitörlerinin in siliko olarak araştırıldığı bir çalışmada 64 proteaz inhibitörü içerisinde carfilzomib, siklosporin A ve azitromisin'in docking ilişkisi diğer bileşiklere göre daha düşük çıkmıştır (Kouznetsova ve ark., 2020).

Kemotripsin benzeri (3C-benzeri proteaz, 3CLpro) ve papain-benzeri proteaz (PLP) inhibitörleri

SARS-CoV-2'nin replikasyonu, poliproteinlerin RNA'ya bağlı bir RNA polimeraza ve helikaza bölünmesine bağlıdır. Bu bölünmeden sorumlu enzimler iki proteaz olup; bunlar, 3-kimotripsin benzeri proteaz (3CLpro) ve papain benzeri proteazdır (PLpro). Bunlar ayrıca konakçıda doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini inhibe edebilen yapısal olmayan proteinlerdir (nsp) (Dorward, 2020). Bu grup içerisinde lopinavir/ritonavir ve disülfiramdan bahsedilecektir. Bununla birlikte cinanserin, flavonoidler, cobicistat, atazanavir, efavirenz, ritonavir, dolutegravir, timopentin, carfilzomib, sakuinavir, ledipasvir, ve velpatasvir gibi diğer 3CL pro inhibitörleri ve diariheptanoidler, grazoprevir, telaprevir, boceprevir, darunavir ve formoterol klorokuin de potansiyel olarak kullanılabilir ilaç grupları arasındadır; ancak bu ilaç gruplarıyla ilgili çalışmalara henüz ulaşılamamıştır (Lotfi ve ark., 2020).

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir / ritonavir, *in vitro* SARS-CoV 3CLpro inhibitörüdür ve bu proteaz SARS-CoV-2'de de yüksek oranda korunmuştur. Lopinavir gastrointestinal sistem ile atılır ve bu nedenle koronavirus ile enfekte olmuş enterositler ilacın daha yüksek konsantrasyonlarına maruz kalabileceği düşünülmektedir. Ticari olarak Kaletra ismiyle bulunan ilaç, HIV/AIDS hastaları için hazırlanan sabit doz kombinasyonuna (ritonavir/lopinavir tablete 50 mg/200 mg veya 25 mg/100mg, oral çözeltide 5 ml'de 400 mg/100 mg) sahiptir. Oral çözeltileri gebelik ve karaciğer/böbrek yetmezliklerinde etanol ve propilen glikol ekspiyent

akümüasyonu nedeniyle kontrendikedir. İshal, bulantı kusma, karaciğer bozukluğu, pankreatit, aritmi, hipersensitivite, nötropeni ve trombositopeniye neden olabilir. Çin'de yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 199 hospitalize COVID-19 hastasında, lopinavir-ritonavir uygulamasının standart bakımdan daha iyi olduğu gösterilememiştir (Cao ve ark., 2020). Etkisinin düşük olması, koronavirus proteazlarının (3CL dahil olmak üzere), HIV proteaz inhibitörlerinin hedefi olan C2 simetrik cebe sahip olmamasına bağlı olması ile ilişkilendirilebilir (Dorward, 2020).

Disülfiram

Ethanol akut intolerans oluşturan disülfiram, kronik alkolizm tedavisinde kullanılmaktadır. MERS ve SARS-CoV'un hücre kültüründe papain-benzeri proteazlarını inhibe ederek etki göstermesi (Lin ve ark., 2018) nedeniyle COVID-19'da da kullanılabilirliği düşünülmüştür. Bununla birlikte disülfiram, pyroptozisde önemli olan ve inflammatör moleküllerin salınmasına aracılık eden membran gözeneklerini oluşturan gasdermin D proteinini inhibe etmektedir (Crunkhorn, 2020). COVID-19'un prognozunda da inflammasyon ve sitokin salınmasının önemli olduğu düşünüldüğünde disülfiram bu yönüyle de önemli bir potansiyele sahiptir.

Carfilzomib

PR-171 olarak da bilinen carfilzomib, güçlü ve geri dönüşümsüz bir epoksomisin aracılı proteazom inhibitörüdür. Tercihen 20S proteazomun kimotripsin benzeri (CT-L) aktivitesini (düşük nanomolar IC50) tripsin benzeri ve kaspaz benzeri aktivitelere göre on kattan fazla seçiciliğiyle inhibe eder (Kortuem ve Stewart, 2013). Çin'de yapılan bir ön çalışmada 12 potansiyel ilaç arasında

carfilzomib de denenmiş, ancak COVID-19 etkinliğine ilişkin bir bulgu paylaşılmamıştır. İn siliko olarak potansiyeli olan bu ilacın (Kouznetsova ve ark., 2020) COVID-19'da klinik olarak kullanımına ilişkin herhangi bir literatüre rastlanmamıştır.

Danoprevir

Kronik hepatit C hastalarında 2018 yılından beri kullanılan danoprevir insan hepatit C virus (HCV) NS3/4A proteaz inhibitörüdür. Ritonavirin de CYP3A4 inhibitör özelliği olması ve danoprevirin plazma konsantrasyonunda artışa neden olması ve aynı zamanda SARS-CoV2 proteazlarına potansiyel etkisi nedeniyle danoprevir ile kombinasyon çalışmaları yapılmıştır. 11 hasta üzerinde yapılan bir mini araştırmada, ritonavir/danoprevir kombinasyonunun solunum sistemi semptomlarını iyileştirdiği ve etkili olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark., 2020a).

Camostat mesilat

SARS-CoV-2 SARS-CoV'a benzer şekilde endozomal sistein proteazkatepsin B ve L (CatB/L) ve serinproteaz TMPRSS2'yi S proteini aktifleştirmek için kullanmaktadır. Dolayısıyla virusun hücre içine girmesini engellemek için bu iki proteinin de engellenmesi gerekir. Ancak sadece TMPRSS2 etkinliğinin virusun yayılması ve enfekte konakçıda patogenezi için önemli olarak ifade edilmektedir. Serin proteaz inhibitörü olan camostat mesilat, TMPRSS2 inhibitörü olup, Caco-2 ve Vero hücrelerinde SARS-2-S aracılı hücre içerisine girişi inhibe ettiği gösterilmiştir. Virusun hücre içerisine girişinin bu hücrelerde tam olarak engellenmesi ise camostat mesilatın CatB/L inhibitörü olan E-64d maddesi ile kombine edilmesiyle yapılmıştır (Hoffmann ve ark., 2020).

Diğer spike protein inhibitörleri

Griffithsin

Griffithsin (GRFT), kırmızı deniz algı Griffithsia sp.'dan elde edilen 121 aminoasit uzunluğunda lektin yapıda bir bileşiktir ve çok düşük konsantrasyonlarda HCV ve HIV'de etkili olduğu gösterilmiştir. GRFT SARS-CoV ve MERS-CoV'un spike glikoproteinine bağlanarak virusun hücre içerisine alınmasını engellemektedir (Millet ve ark., 2016). Bununla birlikte virusun hücre içerisine girmesini engellediği, revers transkriptaz, integras ve proteaz etkinliğine sahip olduğu gösterilmiştir (Lotfi ve ark., 2020). Kırmızı algler dışında, yeşil alglerden elde edilen bazı bileşiklerin de (ulvans gibi) COVID-19 üzerine etkili olacağı düşünülmektedir (Pereira ve Critchley, 2020). TÜBİTAK MAM tarafından yürütülen COVID-19 Türkiye Platformu kapsamında yürütülen projeler içerisinde Prof.Dr. Aykut Özkul'un yürütücülüğünde "COVID-19 için Griffithsin (GRFT) Temelli Antiviral Yaklaşım Geliştirilmesi ve Terapötik Etkinliğinin Sorgulanması" çalışması devam etmektedir (Özkul ve ark., 2020).

Umifenovir

Umifenovir (Arbidol®) Rusya ve Çin'de influenza tedavisinde kullanılmaktadır. Umifenovir, virusun membran füzyonunu inhibe ederek virus ile hedef konakçı hücreler arasındaki teması önler. Bununla birlikte, konakçı hücrelerde virus çok sayıda çoğaldığında, arbidolün koruyucu etkisi sınırlıdır. Altı farklı antiinfluenza ilacının VERO hücrelerinde SARS-CoV-2 üzerinde etkinliğinin in vitro olarak değerlendirildiği bir araştırmada arbidolün etkili bir şekilde inhibisyon sağladığı gözlenmiştir. Ancak halihazırda influenza için kullanılan ilaç konsantrasyonunun (200 mg, günde 3 kere) bu inhibisyonu sağlamak için yeterli olmayacağı EC50

(4.11 µM) değeri göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir (Wang ve ark., 2020). Çin'de 164 hastane çalışanında yapılan bir araştırmada profilaktik oral arbidol kullanımının SARS-CoV-2 enfeksiyonu engellediği gösterilmiştir (Yang ve ark., 2020). Çin'de yapılan bir başka araştırmada ise umifenovirin yoğun bakım dışındaki 81 hastada SARS-CoV-2 prognozuna ya da viral klirens etki etmediği gösterilmiştir (Lian ve ark., 2020). Bununla birlikte Hindistan'da COVID-19 için Faz III klinik çalışmaları Haziran 2020 itibariyle başlatılmıştır (Clinical Trials, 2020).

Klorokin ve hidroksiklorokin

Klorokin (9-aminokinolin), 1934'te Bayer tarafından Almanya'da sentezlenen ve yaklaşık 70 yıl önce doğal kinin için etkili bir ikame olarak ortaya çıkan bir amin asidotropik kinin formudur. Kinin Peru'ya özgü Cinchona ağaçlarının kabuğunda bulunan bir bileşiktir ve sıtmaya karşı tercih edilen önceki ilaçtır. Klorokin sülfat ve fosfat tuzları, sıtmanın tedavisi ve profilaksisi için yıllarca ön planda olan bir ilaç olup, en çok reçete edilen ilaçlardan biridir. Klorokin ve 4-aminokinolin ile hidroksiklorokin aynı moleküler familyaya aittir. Hidroksiklorokin, yan zincirin sonunda bir hidroksil grubunun varlığı ile klorokinden ayrılır ve N-etil ikame edicisi ile beta-hidroksillenir. Bu molekül, hidroksiklorokin sülfat formunda oral uygulama için kullanılmaktadır. Hidroksiklorokin, hızlı gastrointestinal emilim ve böbrek eliminasyonu ile klorokininkine benzer farmakokinetiğe sahiptir. Bununla birlikte, bu ilaçların klinik endikasyonları ve toksik dozları biraz farklıdır (Devaux ve ark., 2020). Klorokin dirençli *Plasmodium falciparum* suşlarının sürekli ortaya çıkması nedeniyle klorokin, antimalaryal tedavi ve profilaksisinden kademeli olarak uzaklaştırılmıştır.

Hem klorokin hem de hidroksiklorokin, çeşitli enzimlerin işlev bozukluğuna yol açan asit veziküllerini etkilediği bilinen zayıf bazlardır. Hücre dışı olarak, klorokin / hidroksiklorokin çoğunlukla pozitif yükü nedeniyle plazma zarını geçemeyen protonlu bir formda bulunur. Bununla birlikte, protonlanmamış kısım hücre içi kompartımana girebilir, burada Henderson-Hasselbach yasasına göre pH ile ters orantılı bir şekilde protonlanır. Bu nedenle, klorokin/hidroksiklorokin'in, endozom, Golgi vezikülleri ve pH'ın düşük olduğu ve çoğu klorokin/hidroksiklorokin molekülünün pozitif yüklü olduğu lizozomlar gibi asidik organeller içinde konsantre olmaktadır. Klorokin/hidroksiklorokin, hücre dışı ortama çoğunlukla ekzositoz ve/veya p-Gp ile atılır. Zayıf bazların, lizozomal ve trans-Golgi ağı (TGN) veziküllerinin pH'sını artırarak, asit hidrolazlar dahil olmak üzere çeşitli enzimleri bozduğu ve yeni sentezlenen proteinlerin translasyon sonrası modifikasyonunu inhibe ettiği iyi bilinmektedir. Endozomal pH'taki klorokin aracılı artış, demirin ferratlanmış transferinden endosomal salınımını bozarak, demirin hücre içi konsantrasyonunu azaltarak hücre içindeki demir metabolizmasını modüle etmektedir. Bu azalma, hüresel DNA'nın replikasyonuna ve farklı genlerin ekspresyonuna yol açan yollarda yer alan hüresel enzimlerin işlevini etkilemektedir. Klorokinin viral inhibisyonundaki genel mekanizmaları arasında endozom-aracılı viral giriş aşamasındaki etkileşim ve zarflı viruslerin replikasyonundaki etkileşim gelmektedir. Bazı virusler hedef hücelere endositoz yolu ile girer. Bu aşama, virüsü lizozomal kompartımana hedefler ve burada düşük pH, enzimlerin etkisi ile birlikte viral partikül bozularak, enfeksiyöz nükleik asidi ve bazı durumlarda viral replikasyon için gerekli enzimleri serbest bırakır.

Klorokin özellikle hücre içerisine girişi pH'ya bağımlı olan virusleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Klorokin, hepatit A virusünde ise "uncoating" aşamasını ve tüm üreme siklusunu engellediği gösterilmiştir. Bazı zarflı virusler için, zarf glikoproteinlerinin translyasyon sonrası modifikasyonu endoplazmik ve TGN veziküllerinde meydana gelir. Bu işlem, bazıları düşük bir pH gerektiren proteazları ve glikozil transferazları içerir. Bu olayların pH-bağımlılığına paralel olarak, klorokin bazı viral partiküllerinin tomurcuklanmasını engellediği gösterilmiştir (Savarino ve ark., 2003; Schrezenmeier ve Dörner, 2020).

Belirtildiği gibi doğrudan bir antiviral etkiye sahip olmasının yanı sıra, klorokin, çeşitli viral hastalıkların enflamatuar komplikasyonlarına aracılık eden tümör nekroz faktörü alfa ve interlökin 6'nın üretimini ve salımını baskılayan (monosit makrofajlarda hücrel demir metabolizmasının bozulması, TNF α mRNA ifadesinin inhibisyonu ve lizozomotropik mekanizmalar dışında posttranslasyonel aşamada inhibisyon) bir immünomodülatör aktiviteye sahiptir. Aynı zamanda klorokin, nükleer reseptörlerden Nurr1 üzerinden etki etmektedir. Nurr1 CoREST çekirdek kompresör kompleksi üzerinden orta beyin dopamin nöronlarını antienflamatuar etkileri ile koruduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte naif CD4 + T hücrelerinde Nurr1'in ektopik ifadesi, TREG hücre gelişim programının indüklenmesi ve Nurr1 ve diğer NR4A üyelerinin inaktivasyonu, T hücresi gelişimiyle ciddi etkileşime yol açarak Nurr1'in T hücresi homeostazındaki kritik rolleri güçlü bir şekilde desteklemektedir. Klorokin, THP-1 hücrelerinde p38 mitojenle aktive edilen protein kinazın (MAPK) fosforilasyonunu (aktivasyonunu) ve kaspaz-1'i inhibe ettiği bilinmektedir. Bu özelliği

de klorokinin bağışıklık sisteminde, hücre sinyal yolları ve pro-inflamatuar sitokinlerin düzenlenmesini desteklemektedir (Seitz ve ark., 2003). İnflamatuar otoimmün yanıtı belirtilen farklı yollar üzerinden etkilediğinden, romatoid artrit ve lupus gibi otoimmün bozukluklarda da klorokin kullanılmaktadır (Park ve ark., 2019).

Klorokin *in vitro* VERO E6 hücrelerinde SARS-CoV-2'nin çoğalmasını (multiplicity of infection-MOI, ajanların enfeksiyon bölgesindeki hücrelere oranıdır, değer arttıkça viral partikül başına enfekte hücre sayısı artar) 0.05 olarak engellemiş, viral replikasyonda efektif konsantrasyon (EC)₉₀ değeri ise 6.90 μ M olarak tespit edilmiştir. Bu değer, ilacın başta akciğer olmak üzere dokulara hızlı ve yeterli şekilde geçebilmesi nedeniyle kolaylıkla uygulanabilecek bir konsantrasyonda olması kost-efektif tedavi için klorokini ön plana çıkarmıştır. Ayrıca, klorokin endozomal pH'yı arttırması, SARS-CoV'un hücrel reseptörlerinde glikolizasyonunu engellemesi ve olası immünomodülatör etkileri de tedavide kullanma potansiyelini arttırmıştır (Wang ve ark., 2020b).

PubMed ve EMBASE veritabanları ile Çin Klinik Araştırmalar kaydı, clinicaltrials.org ve Uluslararası Klinik Araştırmalar Kayıt Platformu (WHO ICTRP)'nu kullanan bir çalışmada ise Mart-Haziran 2020 tarihleri arasında yayınlanan klorokin ve ilgili diğer formülasyonların SARS-CoV-2'ye bağlı pnömonilerdeki etkinliği araştırılmıştır. 234 kaynağın değerlendirildiği bu çalışmada, klorokin COVID-19 tedavisinde etkinliğine yönelik yeterli prelinik kanıtı sahip olduğu ve uzun süreli uygulamada da göreceli olarak güvenli olduğu gösterilmiştir (Cortegiani ve ark., 2020). Randomize kontrollü klinik araştırmalar kapsamında klorokin SARS-CoV-2 tedavisinde kullanımına yönelik

clinicaltrials.gov'da toplam aktif 25 kayıt gözükmektedir. Bu kayıtlar farklı ülkelerden, tek başına ve ilaç kombinasyonlarını içermektedir. Hidroksiklorokin ile ise 141 kayıt gözükmektedir. Bu araştırmalardan 7'si tamamlanmıştır. Bu çalışmalar arasında Bangladeş'te yapılan araştırmada, ivermektin-doksisisiklin ve hidroksiklorokin-azitromisin tedavisinin hafif-orta derecedeki hastalarda SARS-CoV-2 için etkili olduğu, ancak istenmeyen etkiler yönüyle ivermektin-doksisisiklin kombinasyonunun daha etkili olduğu gösterilmiştir (Chowdhury ve ark., 2020).

Lancet dergisinde Mayıs 2020'de yayımlandıktan sonra büyük ilgi çeken uluslararası merkezlerden alınan verilere göre hazırlanan bir makalede, 96032 hastada yapılan araştırmanın sonucu makrolid grubu antibiyotikler ile yapılan kombinasyonun özellikle kalp rahatsızlığı bulunan hastalarda kalp ritim bozukluğu gibi ağır yan etkilere yol açarak mortalite riskini arttırdığı ifade edilmiştir. Birçok ülkenin sağaltım protokolünde yer alması nedeniyle gündemde tartışmaya neden olan makale, özellikle Afrika'daki hastanelerin detaylı kayıtlara sahip olmaması ve kullanılan verilerdeki bilimsel hatalar nedeniyle, yazarların imzasıyla Haziran 2020'de geri çekilmiştir (Mehra ve ark., 2020).

Ülkemizde de klorokin ve hidroksiklorokin Sağlık Bakanlığı'nın tedavi protokolünde yer almaktadır. Hidroksiklorokin 200 mg tablet olarak bulunmaktadır. Çocuklarda, ilk gün 6,5 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat; ilk gün maksimum doz 400 mg/doz ve devamında 2-5. günlerde 3,25 mg/kg/doz günde 2 kez olacak şekilde 5 gün süre ile kullanılmaktadır. Hidroksiklorokinin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalı ve EKG

ile hastalar kardiyotoksik etkilerin önüne geçmek için yakından izlenmelidir (Yörük, 2020).

Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü tarafından çevirisi yapılan COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların etkileşimine yönelik hazırlanan raporda klorokin ve hidroksiklorokin ile diğer ilaçların etkileşimlerine yönelik genel bilgiler bulunmaktadır. Bu çeviriye göre; klozapin, ribavirin, klorokin ve hidroksiklorokin miyelosupresyona neden olması ve hematolojik toksisite riskini artırabilmesi nedeniyle hematolojik parametrelerin yakından izlenmesi gerektiği; hidroksiklorokin klorokin ile birlikte kullanılmaması gerektiği; lopinavir/ritonavir'in klorokin veya hidroksiklorokin konsantrasyonlarını orta derecede artırabilmesi ve QT uzamasına neden olabileceğinden, bu ajanları birlikte uygularken EKG izlenmesi gerektiği; ribavirin ve tosilizumab kombinasyonunun potansiyel toksisitesi nedeniyle dikkatli kullanılması gerektiği; antiastitlerin klorokin emilimini azaltabileceğinden en az 2 saat önce veya sonra alınması gerektiği, hidroksiklorokin için ise en az 4 saat önce veya sonra alınması gerektiği; adalimumab ve azatiyopirin kombinasyonunun miyelosupresyon riskinin potansiyel olarak artabileceği nedeniyle hematolojik parametrelerin yakından izlenmesi gerektiği belirtilmektedir (Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü, 2020).

Immunomodülasyon

Sitokin fırtınası (cytokine storm-CS), viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere enfeksiyonlar, sepsis, organ transplantasyonu, otoimmün hastalıklar ya da immün aracılı tedavilerde (kimerik antijen reseptör-T gibi) şekillenen aşırı sistemik enflamatuar yanıtı ifade eder. SARS-CoV2 hastalarında sitokin fırtınası, IL-6, IL-2, IL-7, IL-10,

granülosit-koloni uyarma faktörü (GCSF), interferon-y (IFN-y) ile indüklenebilir protein (IP10), monosit kemoatraktan proteini (MCP1), makrofaj-enflamatuar-protein la MIP1A ve TNF-a indüklenmesi ve plazma konsantrasyonu dahil bir dizi karmaşık bağışıklık tepkisi ile sonuçlanır (Halacli ve Topeli, 2020; Xu ve ark., 2020).

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda COVID-19 şiddetinin sitokin fırtınasıyla ilişkilendirildiği belirtilmektedir. Sitokin fırtınasında, yardımcı T hücresi-1 (Th1) aracılı etkinliğe bağlı inflammatuar yanıt baskındır ve bu hücrelerin aktivasyonu sepsis ile ilişkilidir; kompleman ve pıhtılaşma sistemi aktive edilir, çoklu organ yetmezliğine yol açan sistemik inflamasyon ise ölüme neden olabilir. Th1 aktivasyonuna bağlı GCSF, IP10, MCP1, MIP1A ve TNFa konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu, bununla birlikte TH2 aktivasyonunun da gerçekleştiği ve inflamasyon yanıtını baskılayan interlökin-4 (IL-4) ve IL-6'nın da salındığı gösterilmiştir (C. Huang ve ark., 2020). Hastalığın şiddeti özellikle serumda IL-2 reseptörü (IL-2R) ve IL-6 ile ilişkilendirilmektedir (Lei ve ark., 2020). Sitokinleri hedef alan immunomodülör ajanların kullanılması özellikle ağır vakalarda hiperinflamasyonu azaltabilmesi yönüyle önemli olabileceği düşünülmektedir.

Tocilizumab

Çin'de 150 hastada yapılan bir araştırmada kandaki IL-6 artışı mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Ruan ve ark., 2020). IL-6'yı bloke eden spesifik bir monoklonal antikor olan tocilizumab'ın, her iki akciğerinde de yaygın lezyon görülen ve artan IL-6'e sahip ağır ve/veya kritik hastalarda kullanılmasına yönelik ilk araştırma Çin'de yapılmıştır. 21 kritik/ileri derecede hastayı içeren çalışmada, lopinavir, metilprednizolon, oksijen tedavisine ek

olarak tocilizumab kullanılmış ve herhangi bir ilaç yan etkisi görülmemiştir, 20 hastanın ateşinin çok hızlı bir şekilde düştüğü ve 15 gün içerisinde bilgisayarlı tomografi (BT)'lerinde akciğer lezyon opasitesinin (%90.5) absorbe olduğu, periferel kandaki lenfosit düzeyinin %85 azaldığı, C-reaktif proteinin %84.2 azaldığı ve hastaların 20'sinin taburcu edildiği gösterilmiştir (Xu ve ark., 2020). Çin'de bir başka araştırmada 15 hasta değerlendirilmiş ve tocilizumabın artan IL-6 olan hastalarda tekrarlayan dozda kullanımının etkili olabileceği gösterilmiştir (Luo ve ark., 2020). Daha fazla hasta sayısını içeren kontrollü klinik araştırmalar Çin ve diğer ülkelerde de (clinicaltrials.gov'da 59 çalışma, Çin'de 500 hastayı içeren ChiCTR2000029765) yürütülmektedir. İlk doz 4-8 mg / kg olarak (400 mg'ın, % 0.9 normal salin ile 100 ml'ye seyreltilmesi ve bir saatten uzun infüzyon süresi ile) önerilmektedir. Başlangıçta etkinliği zayıf görülen hastalar için, 12 saat sonra doz aynı olacak şekilde ek bir uygulama yapılabilir. Maksimum uygulama sayısı ikidir ve tek bir dozun maksimum dozu 800 mg'ı geçmemelidir. Tüberküloz ve diğer aktif enfeksiyonlar gibi alerjik reaksiyonları olan hastaların kontrendike olduğu unutulmamalıdır. Ateş üç günden fazla devam ederse IL-6 konsantrasyonlarının tespit edilmesi önerilmektedir. Kemilüminesans tespiti ile serum IL-6 içeriği 20 pg / mL'nin üzerindeyse, Tocilizumab kullanılabilir. IL-6, uygulamayı takiben birkaç gün içinde serumda geçici olarak artabilir (Fu ve ark., 2020). Bununla birlikte Fransa'da metastatik sarkomatoid böbrek hücre karsinomu (Michot ve ark., 2020) ve multipl myeloması olan (Zhang ve ark., 2020a) iki COVID-19 hastasında da tocilizumabın etkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19'da IL-6'e bağlı ölüm oranını azaltmak için Tocilizumab tedavisi önerilmektedir

Ulinastatin

Ulinastatin, sağlıklı insan idrarından izole edilen veya sentetik olarak üretilen 25 kDa molekül ağırlığında uriner tripsin inhibitörüdür. Antiinflammatuar etkinliği (IL-6 inhibisyonu dahil) olan serin proteaz inhibitörü olup, Japonya ve Çin'de akut pankreatit ve sepsiste kullanılmaktadır. Hüresel proteolitik enzimleri, inflamatör sitokinlerin üretimini ve adhezyon mükülleri inhibe eder, lizozomal membranların ve lizozomal enzimlerin sentez ve taşınmasını engeller (He ve ark., 2020). 12 COVID-19 hastasında yapılan bir araştırmada ulinastatin 50 mL normal tuzlu su ile seyreltilmiş ve damar içi infüzyon yoluyla 30 dakika sürede uygulanmıştır. Başlangıç dozu her 8 saatte bir 1000000 IU ve 4-7 gün sonra 500000 IU'ye indirilmiştir ve toplam 10 gün uygulanmıştır. Az sayıda hasta ile yapılan bu araştırmada lenfosit, hipersensitif CRP düzeyi ve periferik oksijen saturasyonu 7. günden itibaren azalmıştır ve klinik bulgular kaybolmuştur (H. Huang ve ark., n.d.). Ulinastatinin proinflammatuar sitokin artışı engelleyici ve antiinflammatuar mediyatörlerin salınmasını artırarak, COVID-19'e bağlı pulmoner hasarı iyileştirdiği gösterilmiştir (He ve ark., 2020).

Hyaluronidaz

Mekanik ve yapısal stabilitesine karşın viral enfeksiyonların akciğer matriksi üzerindeki etkisi hakkında bilinen azdır. Matriksin bileşimi hücre yapışmasını, yer değiştirmesini, hayatta kalmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını etkileyerek dolaylı olarak inflamasyonu kontrol eder. Hyaluronan, akciğerin hücre dışı matriksinin önemli bir bileşenidir ve üretim-degradasyonu homeostatik denge içerisindeydir. İnfluenzaya bağlı olarak epitelyal ve endotelyal hücreler ile fibroblastlardan

hyaluronan sentaz 2'nin neden olduğu dengesizlik tespit edilmiştir. Hyaluronan, TNF ile uyarılmış gen 6 ekspresyonunun artması ve CD44 eksprese eden makrofajları sekestre etmeleri nedeniyle inter- α -inhibitörü ağır zincirleri ile birleşerek kompleks oluşturur. Ekzojen hyaluronidazın burun içinden verilmesinin, inter-alfa-inhibitörü ağır zincirlerini serbest bırakmak, akciğer hyaluronan içeriğini azaltmak ve akciğer fonksiyonunu düzeltmek için kullanılabileceği gösterilmiştir (Bell ve ark., 2019). COVID-19 hastalarında da akciğerde, IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi proinflammatuar sitokinlerin artması, HAS2 (HAS2) ifadesinin artmasına ve hyaluronan ya da hyaluronik asit birikimi ile akut solunum yetmezliği sendromu ve ölüme neden olabilmektedir. COVID-19 hastalarından alınan akciğer biyopsi örneklerinde de pnömositlerde hyalin membran oluşumu gözlenmiştir (Xu ve ark., 2020a). Yüksek riskli COVID-19 hastalarında morbidite ve mortalitenin birincil faktörü olarak hızla artan hyaluronan konsantrasyonu "İndüklenmiş Hyaluronan Fırtınası Sendromu" olarak tanımlanmıştır. Hyaluronan fırtınasının önlenmesinde ise oral hyaluronan inhibitörlerinin terapötik kullanımı önerilmektedir. Bunlar arasında, 4-metilumbelliferon (4-MU), 4. pozisyonda bir metil grubu ile ikame edilmiş umbelliferon olan bir hidrosikoumarin türevi ajandır. Bir bitki metaboliti olan umbelliferondan türetilen ilaç, hyaluronik asit sentez inhibitörüdür ve antineoplastik olarak kullanılır. 4-MU'nun yüksek riskli hastalarda ağızdan 800 mg kullanılabileceği önerilmektedir, ancak buna yönelik kontrollü randomize araştırmalar bulunmamaktadır. Bununla birlikte insan rekombinant hyaluronidaz preparatları da bulunmaktadır; ancak etkinliğine yönelik benzer şekilde araştırmalar sınırlıdır (Mong ve ark., 2020)

Bacillus Calmette–Guérin (BCG) aşısı

Verem aşısı olarak da bilinen *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG) aşısı, 20. yüzyılın başında Paris'teki Pasteur Enstitüsü'nde tüberküloza karşı geliştirilen zayıflatılmış canlı bir aşıdır. O zamandan beri, her yıl yaklaşık 130 milyon çocuğa aşı yapılan dünyada en çok kullanılan aşı olmuştur. Bununla birlikte, ilginç bir şekilde, 1920'lerde Avrupa'ya girişinden kısa bir süre sonra, epidemiyolojik çalışmalar BCG aşılmasının bebek ölümlerini güçlü bir şekilde azalttığını ve bunun sadece tüberkülozdaki bir azalma ile açıklanamayacağını bildirmiştir. BCG ile çocuk ölümlerindeki bu azalmanın, tüberkülozdan farklı enfeksiyöz ajanlara ve özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına ve yenidoğan sepsisine karşı korumadan kaynaklandığı görülmüştür. Bu konuya ilişkin araştırmalarda, sağlıklı insan gönüllülerin BCG aşılması sonrasında, bu bireylerden alınan monositlerin ilişkili olmayan patojenler ile *ex vivo* olarak uyarıldığında, IL-1 β , tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-6 gibi pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini arttırdığı gözlenmiştir. BCG ile aşılanmış bireylerde miyeloid hücrelerin transkripsiyonel, epigenetik ve metabolik yeniden programlanması söz konusudur. Epigenetik değişiklikler, histonun kimyasal modifikasyonları (metilasyon ve asetilasyon) olarak ortaya çıkar ve bu da kromatin erişilebilirliğinin artmasına, antimikrobiyal tepkiler için önemli genlerin daha kolay transkripsiyonuna ve gelişmiş hücre fonksiyonuna yol açar. Bununla birlikte, metabolik yeniden programlama, epigenetik değişikliklere aracılık eden birkaç enzim sınıfı için kofaktör olarak işlevlerinden dolayı, bu süreci düzenleyen belirli metabolitlerin seçici olarak birikmesine veya tükenmesine yol açar. BCG aşılmasından sonra doğuştan gelen bağışıklık hücresi fenotiplerinde görülen uzun süreli değişiklikler, kazanılmış bağışıklık olarak

adlandırılan doğuştan gelen bağışıklık belleğinin fiili bir uyarımı anlamına gelir. Kazanılmış bağışıklığın indüklenmesinin en azından kısmen BCG aşılmasının faydalı etkilerini uyardığı temel mekanizma olduğu varsayılmıştır. Buradaki fikir, BCG'nin büyük olasılıkla kemik iliğinde bulunan epigenetik olarak eğitilmiş monosit ve / veya doğal öldürücü hücre popülasyonlarına yol açtığı değişikliklerdir. Patojenle ilişkili moleküler modellerle doğal bağışıklık hücreleri, farklı patojenlere konakçı savunmasını destekleyen gelişmiş bir tepki verdiği gösterilmiştir. Dolayısıyla verem aşısının doğal bağışıklığı daha çabuk ve etkin oluşturarak koruma sağlayabileceği hipotezi söz konusudur (Escobar ve ark., 2020; O'Connor ve ark., 2020; O'Neill ve Netea, 2020). DSÖ, klinik çalışmaların devam etmesi ve yeterli kanıt ulaşılmaması nedeniyle COVID-19 engellenmesinde verem aşısını önermemektedir (World Health Organization, 2020). Ülkemizde de COVID-19 araştırmaları arasında, Prof.Dr. Mayda Gürsel'in yürütücü olduğu "Yeni Koronaviruse Karşı Geliştirilecek Aşının Faz-1 Klinik Denemelere Hazırlanması ve Sağlıklı Bireylerin Enfeksiyondan Korunmasına Yönelik Diğer Yaklaşımlar" projesinde BCG aşısının etkinliği değerlendirilmektedir (Gürsel, 2020).

Anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri

ACE2, anjiyotensin II'yi anjiyotensin 1 ile 7'ye dönüştüren, böylece renin anjiyotensin sisteminin aracılık ettiği vazokonstriksiyonu azaltan bir anjiyotensin dönüştürücü enzim homologudur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin kullanımı kardiyovasküler bozukluklarda (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve

diyabet-DM) yaygındır. SARS-CoV-2'nin, Sars_CoV'a göre hücre içerisine girmek için kullandığı, ACE2 reseptörüne 10-20 kat daha yüksek afinitesi bulunmaktadır. ACE2 reseptör ekspresyonu, ACEI (anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri) kullanıcılarında daha fazla ifade (upregule) edilmektedir. Dolayısıyla hipertansiyon ve diyabet gibi pek çok hastalığın rutin tedavisinde kullanılan kronik ACEI kullanıcılarının COVID-19 riskinin yüksek olabileceği düşünülmüştür (Khashkusha ve ark., 2020). Teorik olarak ilaçları önceden kullanan hastaların, enfeksiyona yatkın olma ihtimali mümkündür (beklenmeyen mortalite riski ACEI ve anjiotensin reseptör blokörü kullananlarda daha yüksek bulunmuştur); bununla birlikte ACE reseptörlerini inhibe eden ajanlarla (AT1R antagonistleri losartan, telmisartan gibi) müdahalenin de terapötik fayda sağlayabileceğini düşünmek mümkündür (Gurwitz, 2020; Thomson, 2020). Rekombinant ACE237 ve losartan38 ile tedavi, akciğer hasarının derecesini azaltmıştır. Losartan ile, COVID-19 nedeniyle yatan ve ayakta tedavi gören hastalarda akciğer hasarının potansiyel hafifletilmesi için çalışmalar devam etmektedir (Clerkin ve ark., 2020).

İnsan rekombinant ACE2 (hrsACE2)

ACE2 esas olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hedef noktası olan akciğerde ifade edilir. Bununla birlikte, aynı zamanda kalp, damar sistemi, böbrekler ve bağırsakta değişen seviyelerde bulunur. COVID-19 hastalarında görülen multiorgan disfonksiyon paterni ACE2 ifade paterni ile eşleşmektedir. Dolayısıyla bu reseptöre SARS-CoV-2'den daha yüksek afinite ile bağlanacak insan rekombinant ACE2'nin (hrsACE2) virus ile reseptör etkileşimini azaltacağı düşünülmektedir. hrsACE2'nin SARS-CoV2 yükünü VERO

hücrelerinde 1000-5000 faktör arasında azalttığı, ancak fare rsACE2'nin etkisi olmadığı; insan kan damarı ve böbrek organoid modelinde de SARS-CoV-2'nin başarılı şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Monteil ve ark., 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının erken aşamalarında kullanılabilir bir ajan olarak değerlendirilen hrsACE2'nin Faz I ve Faz II klinik araştırmaları tamamlamış ve COVID-19 için klinik araştırmaları ise halen devam etmektedir (Rodell, 2020).

Kolşisin

Kolşisin, akut gut, Behçet ve ailevi Akdeniz hastalıklarında kullanılan acı çığdem bitkisinden elde edilen yağda çözünen bir alkaloiddir. Akut miyokardiyal enfeksiyonda, perikarditte ve kardiyak cerrahi sonrası atriyal fibrilasyonun tekrarlanmasını ve post-perikardiyotomi sendromunun önlenmesi gibi çeşitli protokollerde kullanılmaktadır (Lazaros ve ark., 2018). Kolşisin polimerize olmayan tubulin heterodimerlerine bağlanarak, mikrotubul uçlarına bağlanacak stabil bir kompleks oluşturur. Aynı zamanda akut solunum yetmezliği sendromunun patofizyolojisinde önemli rolü olan NLRP3 inflazom inhibitörüdür. Kolşisin'in inflamasyonu inhibe etmesi iki aşamada oluşmaktadır; öncelikle P2X7 reseptör aktivasyonu ve ASC polimerizasyonunu önleyerek pirin-benzeri domainleri inhibe etmesi, bununla birlikte NLRP3 inflazomu için mikrotübül aracılı mitokondriyal transportun engellenmesi üzerindedir. Bununla birlikte kolşisin'in doza bağımlı şekilde NLRP3 inflazomlarına bağlı oluşan IL-1b üretimini sınırladığı gösterilmiştir. Akut koroner sendromda, kolşisin'in IL-1b, IL-18 ve IL-6'ı ve inflazomu baskıladığı gösterilmiştir (Deftereos ve ark., 2020). Nötrofil ve monosit gibi inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini sağlaması, lökosit ve endotelial hücrelerde önemli bağlanma moleküllü

olan E-selektinin ifadesinin inhibisyonu ve yangılı dokuda monosit ve nötrofillerin takviyesinin sağlanmasında görevleri vardır. COVID-19 hastalarında akut solunum yetmezliği sendromu ve akut akciğer hasarının gözlenmesi, pulmoner inflamasyonun difüz alveoler hasara neden olması ve pulmoner infiltrasyon ile birlikte solunum yetmezliğine yol açması ve ayrıca myokardit gibi myokardiyal hasarın sık görülmesi (Ruan ve ark., 2020); kolşisinin COVID-19'da tedavi protokolüne eklenebilme potansiyelini oluşturmuştur. Ailevi akdeniz ateşi (Kobak, 2020) ve romatoid artirit (Monti ve ark., 2020) hastalarında kolşisin kullanımına bağlı olarak COVID-19'da hayati tehlike oluşturabilecek komplikasyonların görülme sıklığının daha az olduğu ifade edilmektedir. Prognostik biyomarkerlardaki değişiklik, hastanede kalma ve ventilasyon süresinin kısalması gibi yararlı etkileri (Parra-Medina ve ark., 2020) belirtilse de kolşisinin surfaktan sekresyonunu azaltması, dissemine intravasküler koagülasyon riskini arttırması, CYP3A4 etkileşimi nedeniyle antibiyotik (makrolid grubu) ve antiviral (tedavide kullanılan lopinavir/ritonavir dahil) etkileşime girerek serum konsantrasyonlarını toksik düzeylere çıkarabilecek kadar yükseltebilme potansiyeli, intraselüler pH düşüklüğünü azaltmaması nedeniyle viral yükün fazla olması ve buna bağlı sitokin fırtınasının artması, tubulin bağlanmasıyla yüksek konsantrasyonlarda azalan endositoz, ekzositoz, hücresel motilite, kalp hücrelerinde fonksiyon bozukluğu gibi protein işlevlerinde anormalitelere bağlı çoklu organ yetmezliğine neden olma gibi çeşitli istenmeyen etkileri nedeniyle COVID-19 hastalarında zararlı olabileceği ve dikkatli kullanılmasına yönelik değerlendirmeler de bulunmaktadır (Cumhur Cure ve ark., 2020).

İvermektin

İvermektin, veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan, makrosiklik laktonlar grubunda yer alan ve *Streptomyces avermitilis*'in fermantasyonuyla üretilen geniş spektrumlu antiparaziter bir ilaçtır. GABA agonisti olarak etki eder, duyarlı artropod ve nematodlarda membran permeabilitesini arttırır ve parazitleri paralize ederek etkisini gösterir. 1975'de bulunmasını takiben ilk defa 1981 yılında ticari olarak kullanılmaya başlanmıştır. Pet hayvanlarında *Sarcoptes scabiei*, *Otodectes cynotis*, *Cheyletiella blakei*, *C. yasguri*, ve *Demodex canis*; sığırdaki psoroptic uyuz, bitler, ve Hypoderma larvaları; atlarda *Onchocerca cervicalis*'e bağlı equine filarial dermatitis ve domuzlarda *Sarcoptes scabiei*'ye karşı kullanılmaktadır (Shipstone, 2014). İnsanlarda ise intestinal strongyloidiazis, onkoserkiiazis, saç biti ve rosacea gibi bazı özel durumlarda reçeteli olarak kullanılabilir (Juarez ve ark., 2018).

İvermektin, hücresel süreçlerde (diferensiyasyon, büyüme vs) önemli görevi olan ve viral genomu konakçı hücreye sokan bir viral enzim olan integrazın etkisini bloke ederek etkisini gösterir. Virusun hücreye entegrasyonu retroviral replikasyonda yaşamsal bir adım olduğundan bunun bloke edilmesi virusun daha fazla yayılmasını engellemektedir. İvermektin, importin α/β bağımlı nükleer taşımanın spesifik bir inhibitörüdür ve çekirdek ile ilişkili kapsidi azaltabilirken, güçlü bir CRM1 inhibitörü olan leptomis B kapsülünü çekirdeğe hapsedebilmektedir. Bu nedenle RNA viruslerine karşı antiviral potansiyel gösterebildiği ve DNA virusu enfeksiyonlarına karşı fonksiyonel olabildiği bulunmuştur (Caly ve ark., 2020; Lundberg ve ark., 2013). HIV-1 enfeksiyonlarında, ivermektinin integraz proteininin hücreye taşınmasından sorumlu olan importin α/β -aracılı

taşınmasını bozarak etkisini göstermektedir. Bu etkilerinin Dang virusu, Venezuela Equine Ensefalit virusu, Batı Nil virusu ve influenza gibi diğer RNA viruslerine karşı da bu şekilde olacağı tahmin edilmektedir.

İvermektinin *in vitro* ortamda SARS-CoV-2'nin replikasyonunu engellediğine dair ilk çalışmayı yapan Caly ve ark. (2020), enfekte VERO/hSLAM hücrelerini 5 µM ivermektinle 48 saat inkübe ettiklerinde virus RNA'sında kontrollerle karşılaştırdıklarında 5000 katı bir azalma tespit ettiklerini bildirmişlerdir. İvermektinin virus için IC50'si yaklaşık 2.5 µM olarak hesaplanmış ve bu konsantrasyonun, onkoserkiyazisin kontrolünde kullanılırken 200 µg/kg'lık tek dozla (70 kg ağırlığında bir erişkine 14 mg) plazmada ulaşılan maksimum yoğunluğun (Cmax, 2190 ng/mL) 50 katına eşdeğer olduğu bildirilmiştir (Chaccour ve ark., 2017). Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakokinetik çalışmalar 120 mg ivermektinin tek dozunun güvenli olduğunu ve iyi tolere edilebildiğini göstermektedir (Guzzo ve ark., 2002). Bununla beraber FDA tarafından onaylanan dozdan 10 kat daha fazla olan 120 mg'lık dozun bile Cmax düzeyi yaklaşık 250 ng/mL olmakta ve SARS-CoV-2'ye karşı etkili *in vitro* konsantrasyondan daha düşük kalmaktadır. Bu bulgular ivermektinin tek başına SARS-CoV-2'nin tedavisinde kullanımı için etkili olması gereken konsantrasyonlara ulaşmasının pek mümkün olmadığını göstermektedir. Bununla beraber Tayland'daki Dang humması hastalarında yapılan bir Faz III çalışmasında, 3 gün boyunca günde bir kez 400 µg/kg'lık dozun da güvenli olabileceği ve Dang virusüne yönelik doğrudan bir klinik yarar göstermese de dolaylı olarak orta düzeyde *in vivo*

etki gösterdiği bildirilmiştir (Yamasmith ve ark., 2018). Daha önce yapılan bir çalışmada da Dang virusuyla enfekte edilen VERO hücrelerinde ivermektinin virusu inhibe etmesi için oldukça yüksek bir *in vitro* konsantrasyon (25 µM) tespit edilmiştir (Wagstaff ve ark., 2012). Bu bulgular ivermektin'in SARS-CoV-2'ye karşı kullanılabileceğine yönelik umut verse de özellikle kritik hastalarda yarar-risk dengesini gözetmek gerektirir. Bununla beraber günümüzde ivermektinin SARS-CoV-2'ye karşı yalnız başına kullanımının olmadığı ve ancak hidrosiklorokuin ve azitromisinle kombine halde kullanıldığında daha etkili olabileceği belirtilmelidir (Chaccour ve ark., 2020).

Nitazoksanit

Nitazoksanit, oral olarak aktif bir nitroiazol-salisilamid geniş spektrumlu antiparaziter ve antiviral ön ilaçtır ve hızla aktif metabolitleri olan, güvenli ve mutajenik etkileri daha az olan tizoksanit ve tizoksanit konjugatlarına dönüşür. Benzer şekilde, nitazoksanidin ayrıca interferon alfa ve interferon beta üretimini güçlendirdiği bilinmektedir ve daha önce MERS-CoV ve diğer koronavirüslerle karşı *in vitro* bir aktivite sergilediği gösterilmiştir (Rossignol, 2016). Ayrıca, nitazoksanit 5 gün boyunca günde iki kez 600 mg olarak verildiğinde, hafif komplikasyonları olan akut komplikasyonsuz influenza hastalarında semptomların süresini azalttığı randomize plasebo kontrollü faz 2b/3 araştırmasında kanıtlanmıştır (Haffizulla ve ark., 2014). Nitazoksanitin makrosiklik laktonlardan azitromisin ile kombinasyonunun COVID-19 hastalarında kullanılabileceği önerilmiştir (Kelleni, 2020).

Teikoplanin

Glikopeptid antibiyotiklerden teikoplanin, özellikle stafilkokal enfeksiyonlar olmak üzere Gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmakta olup; Ebolavirus, influenza virus, flavivirus, hepatit C, HIV, MERS-CoV ve SARS-CoV gibi viral enfeksiyonlarda da etkili olduğu gösterilmiştir (Baron ve ark., 2020). Koronavirüslerde teikoplaninin etki mekanizması olarak, geç endozomlarda katepsin L tarafından viral spike proteininin düşük pH'lı bölünmesini engellemesi, genomik viral RNA'nın salınmasını ve virus replikasyon döngüsünün devamını engelleyerek viral yaşam döngüsünün erken aşamasında etkilenmesi gösterilmektedir (N. Zhou ve ark., 2016). Teikoplaninin SARS-CoV-2 hücre içerisine girişini IC₅₀ 1.66 µM olarak inhibe ettiği *in vitro* olarak gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2020). İtalya'da kritik durumda, mekanik ventilasyona bağımlı hastalarda bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde; Zhang ve ark. (2020)'ın bildirdiği konsantrasyondan daha yüksek konsantrasyonda olacak şekilde 6-8 mg/kg/gün'e karşılık gelen 600 mg/gün dozu (üç doz için her 12 saatte bir 600 mg yükleme dozunu takiben) (serum konsantrasyonu 10 mg/L) teikoplanin uygulanan 21 hastanın 21 gün sonunda yoğun bakım ünitesi mortalite hızı, yoğun bakım ünitesi taburcu hızı ve viral klirens hızları sırasıyla %42.9, %14.3 ve %40 olarak bulunmuştur. Kontrollü bir çalışma olmaması ve hasta sayısının azlığı bu araştırmanın sınırlayıcıları olmuştur (Ceccarelli ve ark., 2020). Antipsikotik ilaçlardan klorpromazin hidroklorid'in SARS-CoV-2'ye karşı etkinliği *in vitro* olarak (IC₅₀ 3.14 Mm) gösterilmiştir. Bu etkinlik ise, endozomlardaki klaritrin kafeslerinin bağlanma ve ayrılmasını inhibe etmesi mekanizmasını üzerindedir (Weston ve ark., 2020). Bu iki ilacın kombine olarak kullanılabileceği

önerilmiş (Sathyamoorthy ve ark., 2020), ancak buna ilişkin bir araştırma henüz yapılmamıştır.

Kortikosteroidler

Steroidlerin akciğer inflamasyonundaki spesifik etki mekanizmaları, virus ile ilişkisi, etkili ilacın ve uygulama konsantrasyonu ile ilaç etkileşimlerinin tanımlanmasına yönelik araştırmalar halen devam etmektedir. Sentetik steroidler, ortak olarak belirgin antiinflammatuar etki ve zayıf mineralokortikoid etki paylaşırsa da biyodeşdeğerlilikleri ve farmakokinetik farklılıkları değerlendirilmelidir. Hidrokortizon, Kritik Hastalıkla İlişkili Kortikosteroid Yetmezliği (CIRCI) önlemek için septik şokta 200-400 mg / gün dozunda endikedir; düşük bir anti-inflamatuar etki gösterir ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle her 8 saatte bir uygulanmalıdır. Bunun yerine metilprednizolon, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)'de 0.5-2 mg / kg / gün dozunda uygulanır; akciğer dokusuna iyi bir penetrasyon ile birlikte uzun bir yarılanma ömrü gösterir ve günde bir kez uygulanabilir. Belirgin anti-ödem özellikleri için yaygın olarak kullanılan en güçlü sentetik steroidlerden olan deksametazon, en tutarlı etki süresini sağlar ve son zamanlarda geniş bir randomize kontrollü çalışma, orta ila şiddetli ARDS hastalarında etkinliğini önermiştir. Benzer dozlarda güçlü kortikosteroid kullanımının, ilgili yan etkiler (örneğin, avasküler nekroz, psikoz, diyabet), göz önünde bulundurularak hızlı bir şekilde kesilmesi gerekebilmektedir. Sentetik steroidlerin, kısa bir tedaviden sonra bile Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal (HPA) ekseninin kalıcı bir inhibisyonunu indüklemeye özelliği nedeniyle farmakokinetik özellikleri ve glukokortikoid-reseptörlerindeki bireyler arası yüksek değişkenlik nedeniyle etkileri ve duyarlılıkları açıkça öngörülebilir değildir. Buna

göre, yüksek dozlarda metilprednizolonun (8 mg/kg/gün'e kadar) veya deksametazonun (5 gün boyunca 20 mg / gün, daha sonra 5 gün boyunca 10 mg / gün) parenteral uygulamasında; COVID-19'un akut fazının sonuna kadar devam ettirilmesi sırasında yan etkilerin izlenmesi, muhtemel ikame dozunun da giderek azaltılmasını gerektirebilir. Sentetik steroidlerin geri çekilmesi yapıldığında, adrenal yetmezliğin gelişebileceği hususuna dikkat edilmelidir. Daha da önemlisi, adrenal yetmezlik, doğal öldürücü hücre fonksiyonunda viral olarak enfekte olmuş hücrelerin tanınmasını ve ortadan kaldırılmasını bozacak önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, hipokortizolemik hastalarda enfeksiyöz durumun, olası yeniden gelişimi için izlenmeleri gerekmektedir. Bununla birlikte, COVID-19 gibi solunum enfeksiyonlarında kortikosteroid kullanımı, mortalite ile ilişkilendirilmektedir (Berton ve ark., 2020). COVID-19'da kullanımına temel oluşturmak üzere COVID-19, influenza, pnömoni ve ARDS'de kullanımına yönelik yapılan sistematik meta-analiz araştırmasında; kortikosteroidlerin COVID-19 olmayan ARDS hastalarında mortaliteyi azalttığı; ileri derecede COVID-19 olan ARDS olmayan hastalarda ise arttırdığı, randomize kontrollü araştırmalarda ise mortaliteyi azalttığı ve hiperglisemiye neden olduğu gösterilmiştir (Ye ve ark., 2020). Ancak genel olarak, kortikosteroidlerin mortaliteyi azaltmaya katkı sağlamaması ve viral klirensi geciktirdiği gösterilmesi nedeniyle, kortikosteroidlerin rutin kullanımından kaçınılması önerilmektedir (Yörük, 2020).

İnterferon tedavisi

Covid 19'un sıradışı kliniği ve bulaş ve patojenik özellikleri hakkında kesinleşmiş bilgilerin yetersizliği, tedavi yollarının belirlenmesi

konusunda da zorlu bir süreci beraberinde getirmektedir. SARS CoV-2 ve önceki çeşitleri olan diğer koronaviruslar de dahil olmak üzere hem çeşitli viral organ hastalıklarının, hem de viral pnömonilerin tedavisinde denenmiş ve olumlu/olumsuz yönleriyle değerlendirilmiş tedavi unsurlarından birisi de interferonlardır (IFN) (Erik De Clercq, 2004; Cinatl ve ark., 2003). IFN'ler, *sitokinler* olarak bilinen büyük bir protein sınıfına ait, bağışıklık sisteminin koruyucu savunmasını tetiklemek için hücreler arasında iletişimi sağlamak üzere iş gören moleküllerdir (Parkin ve Cohen, 2001). Covid 19 tedavisinde IFN'ların, özellikle diğer anti-viral ilaçlarla kombine edilerek kullanıldığı bazı küçük çaplı klinik denemelere ve daha az sayıda geniş ölçekli randomize çalışmalara rastlamak mümkündür (clinicaltrials.gov). SARS Cov-2 ile ilgili oldukça kritik bir bulgu, bu virusun ORF3b geninde yer alan "*premature durdurma kodonları*" aracılığıyla, insanda Tip I IFN üretimini, akrabası SARS CoV'a benzer şekilde ama görece daha kuvvetli olmak kaydıyla engelleyebildiğidir (Konno ve ark., 2020). Benzer şekilde pek çok koronavirus çeşidine de ev sahipliği yapan yarasalarda, patojenden bağımsız süreklilik gösteren bir IFN- α ifadenmesinin olduğu, bu durumun da SARS Cov-2 vb. diğer viruslerin yarasalarda belirgin bir klinik belirti oluşturmamasına katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Zhou ve ark., 2016). Covid 19 tedavisinde interferonların akılcı kullanımına destek veren yayınlar mevcuttur. Felgenhauer ve ark. (2020), tip I (IFN-alfa) ve tip III (IFN-lambda) interferonların memeli epitelyal hücre hatlarında SARS CoV ve SARS Cov-2'yi doz-bağımlı şekilde inhibe ettiklerini, SARS CoV'un sadece IFN-alfa tarafından inhibe edilirken, SARS CoV-2'nin hem IFN-alfa hem de IFN-lambda tarafından inhibe edilebildiğini göstermişlerdir.

2020 Mayıs ayında yayınlanmış güncel bir makalede ise, 77 hastada IFN $\alpha 2b$ 'nin tek başına ya da bir influenza ilacı olan umifenovir ile kombine kullanımında, üst solunum yolunda virus varlığının saptanmasına dair süreyi önemli ölçüde kısalttığı ve IL-6 ve CRP gibi yüksek seyreden bazı yangısal belirteçlerin kan düzeylerinin azaldığı ifade edilmiştir (Zhou ve ark., 2020). Benzer şekilde IFN $\alpha 1a$ 'nın hidroksiklorokin ve anti-viral içeren tedavi protokolüne eklenerek yapılan randomize klinik bir çalışmada, IFN $\alpha 1a$ alan hasta grubunda, standart protokol alan gruba kıyasla daha düşük ölüm oranlarının olduğu, erken yapılan uygulamanın ise ölümleri azaltmada anlamlı olarak daha etkin bulunduğu bildirilmiştir (Davoudi-Monfared ve ark., 2020).

Bununla birlikte IFN kullanımının kendine has yan etkileri ve hangi IFN türünün kullanılması gerektiği hususu, henüz tartışmalı bir konudur. Ziegler ve ark. (2020) *in vitro* olarak insan havayolu epitelyum hücrelerinde ACE 2'nin IFN ile indüklenen bir gen yapısı taşıdığını ve bu durumun SARS CoV-2'un hücreye girişine zemin hazırlıyor olabileceğini speküle etmişlerdir. Benzer şekilde Zhuang ve ark. (2020) insan bronşiyal epitel hücrelerinde ACE 2 mRNA'sının IFN α , β , ve γ dahil olmak üzere çeşitli sitokinler tarafından uyarılabildiğini bildirmektedir. Diğer yandan insan koronavirus enfeksiyonlarında tip I IFN kullanımının solunum sıkıntısını iyileştirebildiği, akciğer anomalilerini hafifletebildiği, oksijen saturasyonunda düzelmeye sağladığı ve hatta oksijen desteği gereksinimini azaltabileceğini telkin eden bulguların da varlığı ele alındığında (Yu ve ark., 2020), Covid 19 ve benzeri viral pnömonilerin tedavisinde uygun zamanda, doğru IFN uygulamasının, tedavi sürecine önemli katkılar sağlaması mümkün görünmektedir.

Mezenşimal kök hücre tedavisi

Günümüzde hücre temelli tedavi ve özellikle kök hücre tedavisi, pek çok alanda uygulama olanağı sunmaktadır. Gelişen teknolojiye karşın halen immunojenisite, sınırlı hücre kaynağı ve etik problemler bu tedavinin sınırlayıcı faktörleri arasında yer almaktadır. Mezenşimal kök hücre (MKH) tedavisi; kaynak potansiyeli, yüksek proliferasyon hızı, düşük invazyon prosedürü ve etik yönüyle değerlendirildiğinde ön plana çıkmaktadır. MKH hücreleri multipotent kök hücreleridir ve umbilikal kord, diş kökü, menstrüel kan, bukkal yağ tabanı, fetal karaciğer gibi çeşitli yağ dokulardan ve kemik iliğinden izole edilebilmektedir, allojenik tedavide genel olarak yan etkileri bulunmamaktadır ve güvenilirlik/etkinliği çeşitli klinik araştırmalarda gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında, sitokin fırtınasını engelleyecek şekilde bağışıklık sisteminden sitokin salınımını azaltması ve kök hücrelerin endojen onarım özelliklerini güçlendirmesi mekanizmaları ile MKH'nin etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Damar içi enjeksiyon sonrası, MKH popülasyonunun bir kısmı akciğerde kalabilmektedir; normalde bu durum sistemik infüzyonunun sınırlayıcı bir özelliği olarak düşünülse de COVID-19 hastalarında pulmoner mikroçevrenin iyileştirilmesi, alveolar epitelyal hücrelerin korunması, pulmoner fibrozisin önüne geçilmesi ve akciğer fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesi özellikleri ön plana çıkmaktadır. Kontrollü klinik araştırmalar farklı kökenli MKH için devam etmektedir. Bunlar arasında allojenik insan dental kök MKH, insan embryonik kök hücre kökenli M hücreleri, insan umbilikal kord kökenli, insan menstriyel kan kökenli, MKH kökenli ekzozomlar bulunmaktadır (Golchin ve ark., 2020). Çin'de 7 hastada (1'i kritik düzeyde, 2'si genel semptomlar, 4'ü ileri düzey semptomlar) yapılan bir

araştırmada 1×10^6 MKH/kg uygulaması damar içi yapılmış ve 14 gün boyunca hastalar izlenmiştir. İnfüzyon öncesinde tüm hastalarda yüksek ateş, azalan oksijen saturasyonu, dispne ve pnömöni görülmekteyken, MHK transplantasyonu sonrasında 2 gün içerisinde akciğer fonksiyonlarında düzelme ve semptomlarda iyileşme görülmüş; üç hasta tedavi sonrası 10 gün içinde iyileşmiş ve taburcu edilmiştir. Tedaviden sonra periferik lenfositlerin arttığı, C-reaktif protein seviyesinin azaldığı ve aşırı aktif sitokin salgılayan bağışıklık hücreleri CXCR3 + CD4 + T hücreleri, CXCR3 + CD8 + T hücreleri ve CXCR3 + NK hücrelerinin 3-6 gün içinde kaybolduğu; CD14 + CD11c + CD11b^{mid} düzenleyici dendritik hücre popülasyonunun önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. TNF- α seviyesi önemli ölçüde azalırken, IL-10, MKH tedavi grubunda plasebo kontrol grubuna göre artmıştır. Ayrıca, gen ekspresyon profili, MHK'ların ACE2 ve TMPRSS2 olduğunu göstermiştir. Bu durum, MKH'lerinin COVID-19'dan ari olduğunu ifade etmektedir. Böylece enfeksiyondan etkilenmeyen hücrelerin, uygulamanın kritik derecedeki hastalarda tedavi için güvenli ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Leng ve ark., 2020). MKH'lerin şelatör ajan ile ön koşullandırılmasının daha etkin immun yanıt oluşturacağı düşünülmekle beraber (Ozkan ve Koyuturk, 2020), COVID-19 için bu yöndeki klinik araştırmalara rastlanmamıştır.

Konvelesan plazma tedavisi

Konvelesan (iyileşmiş) plazma tedavisi çeşitli hastalıkların tedavisinde 1930'ların başından itibaren kullanılan ve aslında tarihi çok daha eski yıllara dayanan basit bir tedavi yaklaşımıdır. Bu işlemde viral enfeksiyona yakalanıp iyileşen kişinin kanı toplanarak serum ayrılır ve virüse (antijene) karşı gelişen zengin antikorla yüklü serum, virüsle

savaşmak için yeni enfekte olmuş kişiye enjekte edilir. Antikorlar, bağışıklık sisteminin B hücreleri tarafından üretilen proteinlerdir ve insan vücudunu işgal eden ve doğrudan bağışıklık yanıtını nötralize eden veya aktive eden patojen üzerindeki spesifik molekül olan antijeni bağlarlar (Ankcorn ve ark., 2019; Chen ve ark., 2020b). SARS ve MERS gibi diğer koronavirusların tedavisinde de kullanılan bu tedavi yaklaşımında zengin antikor içeren hastalardan alınan plazmanın uygulanması yararlı etki gösterdiğinden (Allen ve ark., 2001; Arabi ve ark., 2015; Cheng ve ark., 2005; Momattin ve ark., 2013; Soo ve ark., 2004) SARS-CoV-2'de de yararlı olabileceği düşünülmüştür. Nitekim Shen ve ark (2020), Çin'de durumu kritik olan 5 hastada bu yaklaşımı denediklerini ve iyileşmiş hastadan alınan plazma transfüzyonunun SARS-CoV-2 enfeksiyonunda yararlı olduğunu bildirmişlerdir. Bununla beraber bunun risklerinin olabileceği belirtilmektedir. Örneğin bu türden bir uygulamada kanda bulunabilecek diğer enfeksiyonların taşınması riski yanında bir koronavirus formuna karşı kullanılan antikorların bu kez başka bir viral suşa karşı enfeksiyonu artırabilmesi söz konusu olabileceği belirtilmelidir (Casadevall ve Pirofski, 2020). Bu nedenle, SARS-CoV-2'yi nötralize eden insan monoklonal antikorunun tanımlanmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır. Ancak yine de çapraz nötralize edici antikorların bu virüsler üzerinde ortak bir epitopu hedefleyebilecekleri ve SARS-CoV-2'nin önlenmesi ve tedavisi için potansiyel olarak düşünülebileceği ifade edilmelidir (Venkat Kumar ve ark., 2020).

Monoklonal Antikor Tedavisi

Konakçı hücrelere girmeye aracılık eden SARS-CoV-2 yüzeyinin üzerindeki trimerik spike (S) glikoproteinlerin hedeflenmesi, monoklonal

antikorlar tarafından nötralize edilebilir. Çin'deki hastalardan izole edilen virus suşlarının spike proteinlerinin eski tip koronovirusun primer amino asit sekansı ile %77.5 oranında özdeş ve yapısal olarak oldukça benzediği, konakçı reseptör olarak insandaki ACE2 proteinine bağlanabileceği bildirilmiştir (Walls ve ark., 2020). Diğer bir çalışmada ise SARS-CoV-2 S proteinindeki reseptör bağlanma bölgesinin (RBD), insan ve yarası ACE2 reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlandığı tespit edilmiştir (Tai ve ark., 2020). Böylece bunun engellenmesi SARS-CoV-2'nin de konakçı hücrelere girişini sınırlayabilir. Çalışmalar, SARS-CoV-2'deki en değişken kısmın spike proteinindeki RBD olduğunu göstermektedir. Yaklaşık 6 RBD amino asit L455, F486, Q493, S494, N501 ve Y505'in ACE2 reseptörlerine bağlanma için önemli olduğu gösterilmiştir (Yin ve Wunderink, 2018). Benzer şekilde başka bir çalışmada SARS-CoV-2'nin hücrelere giriş için ACE2 reseptörünü ve S proteini için TMPRSS2 serin proteazını kullandığını gösterilmiştir (Hoffmann ve ark., 2020). Ayrıca 293/hACE2 hücrelerine SARSCoV-2 S protein girişinin esas olarak endositozla olduğunu ve PIKfyve, TPC2 ve katepsin L'nin virusun girişi için önemli olduğu bildirilmiştir (Ou ve ark., 2020). Bununla beraber yapılan çalışmalarda eski tip SARS-koronovirusunun bağlanma yerini hedefleyen en güçlü nötrleştirici antikorlardan bazılarının (M396, CR3014), yeni tip koronovirusunun S proteinini bağlayamadığı ve bu da yeni monoklonal antikorların geliştirilmesinin gerekli olduğu belirtilmektedir (Shanmugaraj ve ark., 2020; Tian ve ark., 2020). Böylece bu tedavi yaklaşımının da denenmeye değer yollardan biri olarak gösterildiği ifade edilmektedir.

Fitoterapi

Tıbbi bitkilerin (veya ekstraktlarının) koronavirüsle karşı aktivitesini destekleyen kanıtlar çoğunlukla laboratuvar çalışmalarından kaynaklanırken, klinik veriler sınırlıdır ve özellikle COVID-19'da Geneleksen Çin Tıbbı'nda olduğu gibi çok bileşenli bitkisel preparatlara atıfta bulunmaktadır. Bitkilerin pek çok etkin maddeyi aynı anda içermeleri ve olası ilaç etkileşimleri etkinlik ve güvenilirlik ile ilgili sorulara neden olurken, pek çok araştırmada pulmoner infiltrasyonu azaltması, genel yaşam kalitesini artırması ve kortikosteroid dozunu azaltma potansiyeli nedeniyle destekleyici olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak COVID-19'daki kullanımlarına yönelik randomize-klinik araştırmaların bulunmaması tedavide fitoterapi yaklaşımını sınırlandırmaktadır (Antonelli ve ark., 2020; Ekici ve Yarsan, 2020).

Kantaron ekstresinin akut inflamasyonda etkili olması nedeniyle COVID19'daki sitokin fırtınasında etkili olabileceği önerilmiştir. Kantaronun etanolü ekstresinin, aktif makrofajlarda lipopolisakkarit ile oluşan prostaglandin E2 ve nitrik oksit (STAT-1 down-regulasyonu ile) gibi inflammatör mediyatörleri inhibe ettiği dolayısıyla bağışıklık düzenleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (Masiello ve ark., 2020; Tedeschi ve ark., 2003). A549 akciğer epitel hücrelerinde ve influenza virusüne maruz bırakılan (A/PR/8/34 H1N1) BALB/c farelerde yapılan bir araştırmada, A549 hücrelerinde ekstrenin (30 µg/mL) influenza virusünü, monosit kemotaktik protein (MCP-1) ve interferon γ uyarılmış protein (IP-10)'u uyarak anlamlı bir şekilde inhibe ettiği, ancak IL-6'da hızlı bir artışa neden olduğu; farelere uygulanan 110 mg/kg/canlı ağırlıkta ise akciğer

virus titresini, bronkoalveolar lavaj proinflamatuvar sitokin ve kemokin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Antiviral bağışıklıkta önemli olan sitokin sinyal 3 (SOCS3) transkriptiyonunu arttırması, antiviral yanıtı bozması, viral klirensin etkisiz hale getirmesi ve akciğer inflamasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek dozda virus uygulanan hayvanlarda kantaron ekstresi mortaliteyi arttırmıştır (Huang ve ark., 2013). Kantaron ve özellikle içerdiği hiperforinin PXR reseptörleri üzerinden sitokrom p450 enzimlerini (özellikle CYP3A4) uyardığı, böylece artan klirens ile birlikte uygulanan ilaçların etkinlik/zehirlilik etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalı, viral yükü in vivo arttırabilme potansiyeli düşünülmelidir (Masiello ve ark., 2020).

Geleneksel Çin Tıbbı ile tedavi gören 701 COVID-19 hastasında, 130 hasta iyileşmiş, 51 hastada klinik semptomlar kaybolmuş, 268 hastada semptomlarda iyileşme görülmüş ve 212 hastada hastalık belirtilerinde değişiklik izlenmemiştir. Qing Fei Pai Du (QPD) adı verilen ve içeriğinde *Ephedrae Herba*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Praeprata cum Melle*, *Armeniaca Semen Amarum*, *Gypsum fibrosum*, *Cinnamomi ramulus*, *Alismatis rhizoma*, *Polyporus*, *Atractylodis macrocephalae rhizoma*, *Poria*, *Bupleuri radix*, *Scutellariae radix*, *Pinelliae Rhizoma Praepratum cum Zingibere et Alumine*, *Zingiberis Rhizoma Recens*, *Asteris Radix et Rhizoma*, *Farfarae Flos*, *Belamcandae Rhizoma*, *Asari Radix et Rhizoma*, *Dioscoreae Rhizoma*, *Aurantii Fructus Immaturus*, *Citri Reticulatae Pericarpium* ve *Pogostemonis Herba* bulunan formülasyon Çin'in Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından da COVID-19 tedavisinde kullanılması onaylanmıştır (Ren ve ark., 2020).

Zerdeçal'dan (*Curcuma longa*) elde edilen, doğal polifenolik biyoaktif bileşen kurkuminin İnfluenza A, Hepatit A, Zika, HIV virusleri üzerinde

antiviral etkinliği gösterilmiştir. Etki mekanizması olarak virusun hücre içerisinde girişinin önlenmesi, viral replikasyonun azalması, interferon ve diğer sitokinlerin uyarılması, viral protein ekspresyonunda baskılama yer alır. *İn siliko* araştırmalarda kurkuminin viral spike proteinindeki reseptör bağlanma alanı (konakçı hücre bağlanmasına dahil olan) ve konakçıdaki ACE2'ye doğrudan bağlandığını ortaya konmuştur. Kurkumin aynı zamanda IL-1 β , IL-6, IL8, TNF α , MCP-1 gibi çeşitli sitokinlerin salınmasını engellediği ve sitokin fırtınasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Çinko (RNA polimeraz inhibisyonu özelliği) ile kurkuminin birlikte kullanılmasının viral yaşam siklusu ve bağışıklık sistemi üzerine etkilerinden dolayı COVID-19 tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir; ancak buna yönelik birlikte klinik araştırmalar yetersizdir (Roy ve ark., 2020).

Tanacetum parthenium'dan elde edilen seskiterpen lakton partenolidin IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, ve TNF- α 'yı baskılayıcı etkinliği nedeniyle COVID-19'da kullanılma potansiyeli bulunduğu önerilmektedir (Bahrami ve ark., 2020). Ülkemizde Balıkesir'in Edremit İlçesindeki Kazdağlarında yetişen "peygamber süpürgesi" olarak bilinen *Artemisia annua*'nın etanolik ekstraktlarının SARS-CoV'da EC₅₀'si 34.5 \pm 2.6 μ g/mL bulunmuştur (Li ve ark., 2005). *A. annua*'dan elde edilen artemisinin ticari antimalaryal olarak piyasada satılmaktadır. Ancak antimalaryal özelliğinin yanında, yüksek fenolik içeriğine bağlı antioksidan etkinlik göstermesi ve profibrinolitik molekülleri inhibe ederek antifibrotik etkisi ile pulmoner fibroziste kullanılma potansiyeli nedeniyle COVID-19'da da potansiyel bir ilaç olacağı düşünülmektedir (Haq ve ark., 2020). Ülkemizde de buna yönelik araştırmalar Balıkesir Üniversitesi tarafından başlatılmıştır.

Bunlarla birlikte *Astragalus membranaceus* ve *Echinacea purpurea*'nın bağışıklık sistemi üzerine etkileri nedeniyle koruyucu olarak kullanılması; *Sambucus nigra*, *Pelargonium sidoides* ya da *Cistus incanus*'un solunum yolları enfeksiyon hastalıklarında etiyolojiden bağımsız olarak destekleyici kullanılması da potansiyel terapötik olarak değerlendirilebilir (Antonelli ve ark., 2020). Karamürver'deki (*Sambucus nigra*) özel lektin proteininin (spesifik agglutinin 1-SNA-If), yukarıda belirtilen *Griffithsia sp.*'dan elde edilen griffithsin lektininde olduğu spike protein fonksiyonu üzerinde de etkili olabileceği düşünülmektedir ve COVID-19'da önleyici olarak kullanılabilme potansiyeli önerilmektedir (Kronbichler ve ark., 2020).

COVID-19 için İlaç Yeniden Konumlandırma Çalışmaları

Gelişen yeni stratejiler ve gelişmiş teknolojik imkânların olmasına rağmen yeni ilaç buluşu beklenen süreden daha uzun olmaktadır. Bundan dolayı ilaç yeniden konumlandırma çalışmaları daha avantajlı hale gelmiştir. İlaç yeniden konumlandırma çalışmaları kabul edilmiş veya araştırma safhasında olan ilaçların orijinal medikal endikasyonlarından farklı olarak yeni bir etkisinin ve hedefinin bulunması olarak tanımlanabilir (Pushpakom ve ark., 2018). İlaçların kabul edilmiş veya araştırma safhasında olması prelinik, faz I ve faz II çalışmalarının yapılmış olması ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarının avantajıdır. İlaçların daha önceden farmakokinetik, farmakodinamik, toksisite ve yan etkilerinin belirlenmiş olması çalışmaların hem daha kısa sürede sonuç vermesine hem de başarısızlık riskinin kayda değer bir miktarda düşmesini sağlar. Bununla beraber çalışmalarda harcanacak bütçenin azalışı da büyük bir avantajtır

(Wang ve ark., 2019). İlaç yeniden konumlandırma çalışması yeni hedef proteinlerin, bilinmeyen yolak etkileşimlerinin keşfine, yeni tedavi yaklaşımlarının bulunmasına ve var olan bilginin artmasına yol açabilir (Pushpakom ve ark., 2018). İlaç yeniden konumlandırma çalışmaları özellikle epigenetik, kanser tedavisi ve pandemik enfeksiyon tedavileri alanlarında yapılmaktadır. Birçok ilacın epigenetik profil modifikasyonları üzerinde etkileri vardır böylece ilaçların epigenetik profil üzerinde yaptığı değişikliklerin tanımlanması bu ilaçların obezite, kardiyovasküler hastalıklar, kanser tedavisi gibi birçok hastalığa karşı kullanılmasını sağlayabilir (Jesús Naveja ve ark., 2016; Moreira-silva ve ark., 2020). Kanser tedavisinde ise onkojenik olmayan ilaçların (aspirin gibi) veya başka bir kanser tedavisinde kullanılan kanser ilaçlarının ilaç yeniden konumlandırma ile kanser yolaklarında yeni hedeflerin keşfine, etkilerine ve tedavisine yönlendirilmektedir (Zhang ve ark., 2020b). Pandemik enfeksiyonlarda ise hızlı bir tedavi bulunması için ilaç yeniden konumlandırma çalışmaları yüksek oranda tercih edilmektedir. COVID-19 pandemisinde virusun hücre girişinin fenotipik olarak görüntülenmesi, enfeksiyona bağlı viral etki mekanizması ve yolak etkileşimleri çalışılarak pandemik enfeksiyona tedavinin bulunması amaçlanmaktadır (Kiplin Guy ve ark., 2020).

COVID-19 salgınıyla birlikte çok uluslu firmalar geleneksel ilaç yeniden konumlandırma yaklaşımıyla harekete geçmişlerdir. Tüm gelişmiş imkânların seferber edilmesine rağmen henüz söz konusu salgına karşı kesin bir çözüm üretilmiş değildir. Buradan hareketle pandemi dönemlerinde ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarında bir paradigma kaymasına ihtiyaç olduğu tespitini yapabiliriz. Bu paradigma kaymasına göre geçmişe ait bilginin titizlikle incelenmesi, virusun etki ettiği

yolakların mercek altına alınması ve farklı araştırma gruplarıyla güçlü işbirlikleri kurulması temel gerekliliklerdir. Ülkemizde TÜBİTAK destekli olarak Dr. Mehmet Altay Ünal tarafından yürütülen “Varolan İlaç Etken Maddelerinin COVID-19’a Karşı Etkinliklerinin *In-Siliko*, *In-Vitro* ve *In-Vivo* Olarak İncelenmesi” başlıklı proje kapsamında bu temel ilkeler titizlikle uygulanmakta, farklı alanlardan yerli ve yabancı çok sayıda araştırmacının bilgi ve birikiminden faydalanılmaktadır. Bilgisayar ortamında elde edilen veriler geçmişle kıyaslanmakta, yapay zeka destekli algoritmalar ile teorik yaklaşımlar güçlendirilmektedir. Uzman farmakolog ve klinisyenlerin gözlemleri ile tüm bulgular birleştirilerek deneysel çalışmalara başlanmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, SARS-CoV-2 bulaşıcılığı oldukça yüksek olan bir virustur ve şimdiye kadar COVID-19 hastalığı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. İlaç, aşı uygulamalarındaki gelişmeler her ne kadar umut verici olsa da, bulaşıcılığı bu kadar yüksek bir hastalık için yetersiz kalacaktır, dolayısıyla genel hijyen kuralları ve fiziksel mesafenin korunması gibi önlemlerin titizlikle uygulanması hayati öneme sahiptir.

Dayanışma (Solidarity Trial), Dünya Sağlık Örgütü ve paydaşları tarafından kurulan; hastaneye yatırılan hastalar için etkili bir COVID-19 tedavisi bulmaya yardımcı olan uluslararası bir klinik çalışma grubudur. Dayanışma, COVID-19'a karşı ilaç uygulamalarının göreceli etkinliklerini değerlendirmek için standart bakım ile karşılaştırır ve birden fazla ülkedeki hastaları kaydederek, ilaçlardan herhangi birinin hastalığın ilerlemesini yavaşlatıp yavaşlatmadığını veya hastaları iyileştirip iyileştirmediğini hızla keşfetmeyi amaçlar. DSÖ

Dayanışma grubu tarafından hidrosiklorokin ve lopinavir / ritonavire ilişkin değerlendirmelerin devam edilmemesi yönünde karar alınmıştır. 4 Temmuz 2020’de yapılan açıklamaya göre standart bakım ile karşılaştırıldığında hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının mortalitesinde bu ilaçların çok az azalma yarattığı veya hiç azaltmadığını göstermesi nedeniyle bu kararın alındığı ifade edilmiştir (*WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19*, 2020). Antiviral ilaçlar arasında, Lopinavir, Ritonavir ve Remdesivir de DSÖ tarafından Dayanışma grubu kapsamında değerlendirilmektedir (Keni ve ark., 2020).

Tüm dünyada COVID-19 ile mücadele sürecinde bir seferberlik yaşanmaktadır. Ülkemizde de COVID-19 için aşı ve ilaç geliştirme araştırmaları, TÜBİTAK 1004–Mükemmeliyet Merkezi Destek Programı kapsamında desteklenen projelerle etkili şekilde yürütülmektedir. COVID-19 Türkiye Platformu’nda yapılan ilaç/aşı araştırmalarına güncel olarak erişilebilmektedir (covid19.tubitak.gov.tr). Bununla birlikte COVID-19 süreci, tanıda, ilaç ve aşı araştırmalarında yapay zeka ve *in siliko* sistemlerin önemini ortaya çıkarmış (Ho, 2020; Mei ve ark., 2020); klinik araştırmaların ve veri paylaşımının önemini ortaya koymuştur.

Milyonları enfekte eden ve binlerce hastayı öldüren küresel pandemi olarak ortaya çıkan COVID-19, patofizyolojisi hakkındaki bilgiler, virusun gelişimi, ACE2 reseptörlerinin rolü, organ tutulumunun türü ve şiddeti, koagülopati ve endotelioyopatının önemi ve orantısız sitokin yanıtının rolü halen araştırılmaktadır. COVID-19’lu hastaların aslında heterojen bir hastalığa sahip olduğuna ve akciğer uyumu ile ventilasyondan perfüzyona uyumsuzluk farklılıklarının çok ötesine geçtiğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır.

Değişken fenotipleri ve altta yatan patofizyolojiyi açıklamanın tedaviyi bireyselleştirmek için önemli bir adım olacağı düşünülmektedir. Hastaların var olan kronik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar hastalığın seyrini tamamen değiştirebilmektedir. İlaçların toksik etkileri ile ilaç etkileşimleri de kişisel değişiklikler gösterebilmektedir. Dolayısıyla COVID-19 için tek tip bir tedavi uygulaması bulunmamaktadır. Kişiselleştirilmiş tıp (personalized medicine) uygulamaları, özellikle bu pandemide hekimlerin derin bilgi ve deneyimleri ile ön plana çıkarmıştır. Tedavide kullanılan ajanlara ilişkin bilgiler halen hızlı bir değişim göstermektedir, hekimlerin kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarını gözetirken bu güncel bilgileri takip etmesi önem taşımaktadır. Tüm dünyada büyük gayretlerle yürütülen ilaç ve aşı araştırmalarındaki gelişmelerle COVID-19 için daha iyi prognoz ve daha az mortalite sayılarının olması beklenmektedir. Kontrollü ve randomize klinik ilaç araştırmaların sonuçlarıyla kanıtlanmış tedavilerin eksikliği göz önüne alındığında koruyucu önlemlerin titizlikle dikkate alınması; ülkemizde ilk olarak 11 Mart 2020'de kaydedilen COVID-19 için farmakoepidemiolojik ve farmakovijilans çalışmalarının yapılması önem taşımaktadır (Türk Farmakoloji Derneği, 2020).

Teşekkür

Değerli bilimsel katkı ve yönlendirici önerilerinden dolayı Prof.Dr. Ş. Şefik Alkan'a teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

Allen, V. G., Pond, K. R., Saker, K. E., Fontenot, J. P., Bagley, C. P., Ivy, R. L., Evans, R. R., Brown, C. P., Miller, M. F., Montgomery, J. L., Dettle, T. M., Wester, D. B. (2001). Tasco-Forage: III. Influence of a seaweed extract on performance, monocyte immune

cell response, and carcass characteristics in feedlot-finished steers. *Journal of Animal Science*, 79(4), 1032–1040. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325177>.

- Ankorn, M., Gallacher, J., Ijaz, S., Taha, Y., Harvala, H., MacLennan, S., Thomson, E. C., Davis, C., Singer, J. B., da Silva Filipe, A., Smollett, K., Niebel, M., Semple, M. G., Tedder, R. S., McPherson, S. (2019). Convalescent plasma therapy for persistent hepatitis E virus infection. In *Journal of Hepatology* (Vol. 71, Issue 2, pp. 434–438). Elsevier B.V.
- Antonelli, M., Donelli, D., Maggini, V., Firenzuoli, F. (2020). Phytotherapeutic compounds against coronaviruses: Possible streams for future research. *Phytotherapy Research*, 34(7), 1469–1470.
- Arabi, Y. M., Al-Enezi, F., Longuere, K.-S., Balkhy, H. H., Al-Sultan, M., Al-Omari, A., Al-Hameed, F. M., Carson, G., Shindo, N., Fowler, R. (2015). Feasibility of a randomized controlled trial to assess treatment of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection in Saudi Arabia: a survey of physicians. *BMC Anesthesiology*, 16(1), 36.
- Bahrami, M., Kamalinejad, M., Latifi, S. A., Seif, F., Dadmehr, M. (2020). Cytokine storm in COVID-19 and parthenolide: Preclinical evidence. *Phytotherapy Research*, ptr.6776.
- Barlow, A., Landolf, K. M., Barlow, B., Yeung, S. Y. A., Heavner, J. J., Claassen, C. W., Heavner, M. S. (2020). Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 40(5), 416–437.
- Baron, S. A., Devaux, C., Colson, P., Raoult, D., Rolain, J. M. (2020). Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19? In *International Journal of Antimicrobial Agents* (Vol. 55, Issue 4, p. 105944). Elsevier B.V.
- Bell, T. J., Brand, O. J., Morgan, D. J., Salek-Ardakani, S., Jagger, C., Fujimori, T., Cholewa, L., Tilakaratna, V., Östling, J., Thomas, M., Day, A. J., Snelgrove, R. J., Hussell, T. (2019). Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biology*, 80, 14–28.
- Berton, A. M., Prencipe, N., Giordano, R., Ghigo, E., Grotoli, S. (2020). Systemic steroids in

- patients with COVID-19: pros and contras, an endocrinological point of view. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1.
- Brown, A. J., Won, J. J., Graham, R. L., Dinnon, K. H., Sims, A. C., Feng, J. Y., Cihlar, T., Denison, M. R., Baric, R. S., Sheahan, T. P. (2019). Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Research*, 169.
- Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., Liao, X., Gu, Y., Cai, Q., Yang, Y., Shen, C., Li, X., Peng, L., Huang, D., Zhang, J., Zhang, S., Wang, F., Liu, J., Chen, L., Liu, L. (2020). Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*.
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 104787.
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787–1799.
- Casadevall, A., Pirofski, L. A. (2020). The convalescent sera option for containing COVID-19. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 130, Issue 4, pp. 1545–1548). American Society for Clinical Investigation.
- Ceccarelli, G., Alessandri, F., d’Ettorre, G., Borrazzo, C., Spagnolello, O., Oliva, A., Ruberto, F., Mastroianni, C. M., Pugliese, F., Venditti, M. (2020). Is teicoplanin a complementary treatment option for COVID-19? The question remains. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 106029.
- Chaccour, C., Hammann, F., Rabinovich, N. R. (2017). Ivermectin to reduce malaria transmission I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations regarding efficacy and safety. In *Malaria Journal* (Vol. 16, Issue 1, p. 161). BioMed Central Ltd.
- Chaccour, C., Hammann, F., Ramón-García, S., Rabinovich, N. R. (2020). Ivermectin and COVID-19: Keeping rigor in times of urgency. In *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* (Vol. 102, Issue 6, pp. 1156–1157). American Society of Tropical Medicine and Hygiene.
- Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., Chen, B., Lu, M., Luo, Y., Zhang, J., Yin, P., Wang, X. (2020). Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv*, 2020.03.17.20037432.
- Chen, H., Zhang, Z., Wang, L., Huang, Z., Gong, F., Li, X., Chen, Y., Wu, J. J. (2020a). First Clinical Study Using HCV Protease Inhibitor Danoprevir to Treat Naïve and Experienced COVID-19 Patients. *MedRxiv*, 2020.03.22.20034041.
- Chen, L., Xiong, J., Bao, L., Shi, Y. (2020b). Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 20, Issue 4, pp. 398–400). Lancet Publishing Group.
- Cheng, Y., Wong, R., Soo, Y. O. Y., Wong, W. S., Lee, C. K., Ng, M. H. L., Chan, P., Wong, K. C., Leung, C. B., Cheng, G. (2005). Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 24(1), 44–46.
- Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MdR, Islam J, Dan G, S. H (2020). *A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients*.
- Clerkin, K. J., Fried, J. A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J. M., Masoumi, A., Jain, S. S., Burkhoff, D., Kumaraiah, D., Rabbani, L. R., Schwartz, A., Uriel, N. (2020). COVID-19 and Cardiovascular Disease. In *Circulation* (Vol. 141, Issue 20, pp. 1648–1655). Lippincott Williams and Wilkins.
- Clinical Trials. (2020). *umifenovir / Covid19 - List Results - ClinicalTrials.gov*. US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=umifenovir&cntry=&state=&city=&dist=>.
- Cortegiani, A., Ingoglia, G., Ippolito, M., Giarratano, A., Einav, S. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, 57, 279–283.
- Crunkhorn, S. (2020). Gasdermin D inhibitor protects against sepsis. In *Nature reviews. Drug discovery* (Vol. 19, Issue 6, p. 388). NLM (Medline).
- Cumhur Cure, M., Kucuk, A., Cure, E. (2020). Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? In *Clinical Rheumatology* (Vol. 39, Issue 7, pp. 2101–2102). Springer.
- Deftereos, S. G., Siasos, G., Giannopoulos, G.,

- Vrachatis, D. A., Angelidis, C., Giotaki, S. G., Gargalianos, P., Giamarellou, H., Gogos, C., Daikos, G., Lazanas, M., Lagiou, P., Saroglou, G., Sipsas, N., Tsiodras, S., Chatzigeorgiou, D., Moussas, N., Kotanidou, A., Koulouris, N., Stefanadis, C. (2020). The Greek study in the effects of colchicine in COvid-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hellenic Journal of Cardiology*, 61(1),42–45.
- Devaux, C. A., Rolain, J. M., Colson, P., Raoult, D. (2020). New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5), 105938.
- Dorward J, G. K. (2020). *Lopinavir/ritonavir: A rapid review of effectiveness in COVID-19*. Oxford COVID-19 Evidence Service Team. evidence-cov.id/lopinavir.
- Dosing and Pharmacologic Considerations for Medications Under Investigation Against COVID-19*. (2020).
- Ekici H, Yarsan E. (2020). Some Drugs Used in the Treatment of COVID-19 and Pharmacological Evaluation. *Eurasian Journal of Health Sciences*, 3(COVID-19 Special Issue), 120–129.
- Elfiky, A. A. (2020). Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sciences*, 253.
- Escobar, L. E., Molina-Cruz, A., Barillas-Mury, C. (2020). BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 13, 202008410.
- Fu, B., Xu, X., Wei, H. (2020). Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? In *Journal of Translational Medicine* (Vol. 18, Issue 1, p. 164). BioMed Central Ltd.
- FURUTA, Y., KOMENO, T., NAKAMURA, T. (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 93(7), 449–463.
- G, Ç., & MS, B. (2020). Genel Klinik Özellikler. In Memikoğlu KO Genç V (Eds.), *COVID-19* (1st ed., Vol. 1, pp. 43–48). Ankara Üniversitesi Basımevi. www.medicine.ankara.edu.tr.
- Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang, T., Sun, Q., Ming, Z., Zhang, L., Ge, J., Zheng, L., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Hua, T., Zhang, B., Rao, Z. (2020). Structure of RNA-dependent RNA polymerase from 2019-nCoV, a major antiviral drug target. *BioRxiv*, 2020.03.16.993386.
- GlobalData Healthcare. (2020, April 13). *Protease inhibitors for Covid-19: did disease severity impact results?* <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/protease-inhibitors-covid-19/>.
- Golchin, A., Seyedjafari, E., Ardeshirylajimi, A. (2020). Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. In *Stem Cell Reviews and Reports* (Vol. 16, Issue 3, pp. 427–433). Springer.
- Goldman, J. D., Lye, D. C. B., Hui, D. S., Marks, K. M., Bruno, R., Montejano, R., Spinner, C. D., Galli, M., Ahn, M.-Y., Nahass, R. G., Chen, Y.-S., SenGupta, D., Hyland, R. H., Osinusi, A. O., Cao, H., Blair, C., Wei, X., Gaggar, A., Brainard, D. M., Subramanian, A. (2020). Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*.
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., Ziebuhr, J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. In *Nature Microbiology* (Vol. 5, Issue 4, pp. 536–544). Nature Research.
- Graci, J. D., Cameron, C. E. (2006). Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. In *Reviews in Medical Virology* (Vol. 16, Issue 1, pp. 37–48).
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. Sen, Wang, D. Y., Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. In *Military Medical Research* (Vol. 7, Issue 1). BioMed Central Ltd.
- Gürsel M. (2020). *Yeni Koronavirüse Karşı Geliştirilecek Aşının Faz-1 Klinik Denemelere Hazırlanması Ve Sağlıklı Bireylerin Enfeksiyondan Korunmasına Yönelik Diğer Yaklaşımlar*. TUBITAK. https://covid19.tubitak.gov.tr/sites/default/files/konferans_sunum_MaydaGursel_Oturu3.pdf.
- Gurwitz, D. (2020). Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research*, ddr.21656.
- Guzzo, C. A., Furtek, C. I., Porras, A. G., Chen, C.,

- Tipping, R., Clineschmidt, C. M., Sciberras, D. G., Hsieh, J. Y. K., Lasseter, K. C. (2002). Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42(10), 1122–1133.
- Haffizulla, J., Hartman, A., Hoppers, M., Resnick, H., Samudrala, S., Ginocchio, C., Bardin, M., Rossignol, J. F. (2014). Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(7), 609–618.
- Halacli, B., Topeli, A. (2020). Treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Crit Intensive Care*, 11, 36–40.
- Haq, F. U., Roman, M., Ahmad, K., Rahman, S. U., Shah, S. M. A., Suleman, N., Ullah, S., Ahmad, I., Ullah, W. (2020). Artemisia annua: trials are needed for <scp>COVID</scp> -19. *Phytotherapy Research*, ptr.6733.
- He, G., Li, Q., Li, W., Ruan, Y., Xiong, X., Song, X., Zeng, F. (2020). Effect of ulinastatin on interleukins and pulmonary function in bypass patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. In *Herz* (Vol. 45, Issue 4, pp. 335–346). Springer Medizin.
- Ho, D. (2020). Addressing COVID-19 Drug Development with Artificial Intelligence. *Advanced Intelligent Systems*, 2(5), 2000070.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506.
- Huang, H., Hospital, C., Hu, P.-F., Sun, L.-L., Guo, Y.-B., Wang, Q., Liu, Z.-M., Yin, J.-Z., Shi, P.-M., Yuan, Z.-L., Tan, Y., Zhou, C., Liu, Y.-L., Chen, C., Song, H.-H., Xie, W. (n.d.). *Treatment of Covid-19 Patients With High Dose of Ulinastatin*.
- Huang, N., Singh, N., Yoon, K., Loiacono, C. M., Kohut, M. L., Birt, D. F. (2013). The Immuno-Regulatory Impact of Orally-Administered Hypericum perforatum Extract on Balb/C Mice Inoculated with H1n1 Influenza A Virus. *PLoS ONE*, 8(9), e76491.
- Jean, S. S., Lee, P. I., Hsueh, P. R. (2020). Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. In *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (Vol. 53, Issue 3, pp. 436–443). Elsevier Ltd.
- Jesús Naveja, J., Dueñas-González, A., Medina-Franco, J. L. (2016). Drug Repurposing for Epigenetic Targets Guided by Computational Methods. In *Epi-Informatics: Discovery and Development of Small Molecule Epigenetic Drugs and Probes*. Elsevier Inc.
- Juarez, M., Schcolnik-Cabrera, A., Dueñas-Gonzalez, A. (2018). The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *American Journal of Cancer Research*, 8(2), 317–331. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29511601>.
- Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü. (2020). *COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar:İlaç etkileşimleri*. moz-extension://406a04e0-e5f5-4fb6-bc58-683cf96c45d0/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fccovid19bilgi.saglik.gov.tr%2Fdepo%2Ftedavi%2FCOVID-19_TEDAVISINDE_KULLANILAN_ILACLAR-ILAC_ETKILESIMLERI.pdf.
- Kelleni, M. T. (2020). Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. In *Pharmacological Research* (Vol. 157, p. 104874). Academic Press.
- Keni, R., Alexander, A., Nayak, P. G., Mudgal, J., Nandakumar, K. (2020). COVID-19: Emergence, Spread, Possible Treatments, and Global Burden. *Frontiers in Public Health*, 8, 216.
- Khalili, J. S., Zhu, H., Mak, N. S. A., Yan, Y., Zhu, Y. (2020). Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 92, Issue 7, pp. 740–746). John Wiley and Sons Inc.
- Khashkhusa, T. R., Chan, J. S. K., Harky, A. (2020). ACE inhibitors and COVID-19: We don't know yet. *Journal of Cardiac Surgery*, 35(6), 1172–1173.
- Kiplin Guy, R., DiPaola, R. S., Romanelli, F., Dutch, R. E. (2020). Rapid repurposing of drugs for COVID-19. *Science*, 368(6493), 829–830.
- Kobak, S. (2020). COVID-19 infection in a patient with FMF: does colchicine have a protective effect? *Annals of the Rheumatic Diseases*.
- Kortuem, K. M., Stewart, A. K. (2013). Carfilzomib. In *Blood* (Vol. 121, Issue 6, pp. 893–897).

- Kouznetsova, V., Huang, D., Tsigelny, I. F. (2020). Potential COVID-19 Protease Inhibitors: Repurposing FDAapproved Drugs. *ChemRxiv*, 1, Preprint.
- Kronbichler, A., Effenberger, M., Eisenhut, M., Lee, K. H., Shin, J. II. (2020). Seven recommendations to rescue the patients and reduce the mortality from COVID-19 infection: An immunological point of view. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 19, Issue 7, p. 102570). Elsevier B.V.
- Lazaros, G., Imazio, M., Brucato, A., Vlachopoulos, C., Lazarou, E., Vassilopoulos, D., Tousoulis, D. (2018). The role of colchicine in pericardial syndromes. *Current Pharmaceutical Design*, 24(6).
- Lei, C., Huiguo, L., Wei, L., Jing, L., Kui, L., Jin, S., Yan, D., Shuang, W. (2020). Analysis of Clinical Features of 29 Patients With 2019 Novel Coronavirus Pneumonia. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 43(00), E005–E005.
- Leng, Z., Zhu, R., Hou, W., Feng, Y., Yang, Y., Han, Q., Shan, G., Meng, F., Du, D., Wang, S., Fan, J., Wang, W., Deng, L., Shi, H., Li, H., Hu, Z., Zhang, F., Gao, J., Liu, H., Zhao, R. C. (2020). Transplantation of ACE2-Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging and Disease*, 11(2), 216.
- Li, S. Y., Chen, C., Zhang, H. Q., Guo, H. Y., Wang, H., Wang, L., Zhang, X., Hua, S. N., Yu, J., Xiao, P. G., Li, R. S., Tan, X. (2005). Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral Research*, 67(1), 18–23.
- Lian, N., Xie, H., Lin, S., Huang, J., Zhao, J., Lin, Q. (2020). Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 917–921.
- Liao, J., Way, G., Madahar, V. (2020). Target Virus or Target Ourselves for COVID-19 Drugs Discovery?-Lessons learned from anti-influenza virus therapies. *Medicine in Drug Discovery*, 5, 100037.
- Lin, M. H., Moses, D. C., Hsieh, C. H., Cheng, S. C., Chen, Y. H., Sun, C. Y., Chou, C. Y. (2018). Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. *Antiviral Research*, 150, 155–163.
- Lotfi, M., Hamblin, M. R., Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. In *Clinica Chimica Acta* (Vol. 508, pp. 254–266). Elsevier B.V.
- Lundberg, L., Pinkham, C., Baer, A., Amaya, M., Narayanan, A., Wagstaff, K. M., Jans, D. A., Kehn-Hall, K. (2013). Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. *Antiviral Research*, 100(3), 662–672.
- Luo, P., Liu, Y., Qiu, L., Liu, X., Liu, D., Li, J. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 814–818.
- Masiello, P., Novelli, M., Befly, P., Menegazzi, M. (2020). Can Hypericum perforatum(SJW) prevent cytokine storm in COVID-19 patients? *Phytotherapy Research*, 34(7), 1471–1473.
- Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F., Patel, A. N. (2020). RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*, 0(0).
- Mei, X., Lee, H. C., Diao, K. yue, Huang, M., Lin, B., Liu, C., Xie, Z., Ma, Y., Robson, P. M., Chung, M., Bernheim, A., Mani, V., Calcagno, C., Li, K., Li, S., Shan, H., Lv, J., Zhao, T., Xia, J., Yang, Y. (2020). Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 1–5.
- Michot, J. M., Albiges, L., Chaput, N., Saada, V., Pommeret, F., Griscelli, F., Balleyguier, C., Besse, B., Marabelle, A., Netzer, F., Merad, M., Robert, C., Barlesi, F., Gachot, B., Stoclin, A. (2020). Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. In *Annals of Oncology* (Vol. 31, Issue 7). Elsevier Ltd.
- Millet, J. K., Séron, K., Labitt, R. N., Danneels, A., Palmer, K. E., Whittaker, G. R., Dubuisson, J., Belouzard, S. (2016). Middle East respiratory syndrome coronavirus infection is inhibited by griffithsin. *Antiviral Research*, 133, 1–8.
- Mishima, E., Anzai, N., Miyazaki, M., Abe, T. (2020). Uric Acid Elevation by Favipiravir, an Antiviral Drug. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 251(2), 87–90.
- Momattin, H., Mohammed, K., Zumla, A., Memish, Z. A., Al-Tawfiq, J. A. (2013). Therapeutic Options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) - possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infect Dis*, 17(10).

- Mong, M. A., Awkal, J. A., Marik, P. E. (2020). Accelerated hyaluronan concentration as the primary driver of morbidity and mortality in high-risk COVID-19 patients: with therapeutic introduction of an oral hyaluronan inhibitor in the prevention of "Induced Hyaluronan Storm" Syndrome. *MedRxiv*.
- Monteil, V., Kwon, H., Prado, P., Hagelkrüys, A., Wimmer, R. A., Stahl, M., Leopoldi, A., Garreta, E., Hurtado del Pozo, C., Prosper, F., Romero, J. P., Wirnsberger, G., Zhang, H., Slutsky, A. S., Conder, R., Montserrat, N., Mirazimi, A., Penninger, J. M. (2020). Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*, 181(4), 905-913.e7.
- Monti, S., Balduzzi, S., Delvino, P., Bellis, E., Quadrelli, V. S., Montecucco, C. (2020). Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. In *Annals of the Rheumatic Diseases* (Vol. 79, Issue 5, pp. 667–668). BMJ Publishing Group.
- Moreira-silva, F., Camilo, V., Gaspar, V., Mano, J. F., Henrique, R., Jerónimo, C. (2020). Repurposing old drugs into new epigenetic inhibitors: Promising candidates for cancer treatment? *Pharmaceutics*, 12(5), 1–16.
- O'Connor, E., Teh, J., Kamat, A. M., Lawrentschuk, N. (2020). Bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccination use in the fight against COVID-19 – what's old is new again? *Future Oncology*, 16(19), 1323–1325.
- O'Neill, L. A. J., Netea, M. G. (2020). BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 20, Issue 6, pp. 335–337). Nature Research.
- Ou, X., Liu, Y., Lei, X., Li, P., Mi, D., Ren, L., Guo, L., Guo, R., Chen, T., Hu, J., Xiang, Z., Mu, Z., Chen, X., Chen, J., Hu, K., Jin, Q., Wang, J., Qian, Z. (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications*, 11(1), 1–12.
- Ozkan, S., Koyuturk, M. (2020). Mesenchymal Stem Cell Therapy and New Approaches in Covid-19 Patients. *Cerrahpasa Medical Journal*.
- Özkul, A., Cansaran Duman, Doruk, E., Yılmaz, E., Çiğdem Oğuzoğlu. (2020). *Proje Konsorsiyumu (Alfabetik) Ankara Üniversitesi*.
- Park, T. Y., Jang, Y., Kim, W., Shin, J., Toh, H. T., Kim, C. H., Yoon, H. S., Leblanc, P., Kim, K. S. (2019). Chloroquine modulates inflammatory autoimmune responses through Nurr1 in autoimmune diseases. *Scientific Reports*, 9(1), 1–11.
- Parra-Medina, R., Sarmiento-Monroy, J. C., Rojas-Villarraga, A., Garavito, E., Montealegre-Gómez, G., Gómez-López, A. (2020). Colchicine as a possible therapeutic option in COVID-19 infection. In *Clinical Rheumatology* (Vol. 39, Issue 8, pp. 2485–2486). Springer.
- Peck, K. M., Lauring, A. S. (2018). Complexities of Viral Mutation Rates. *Journal of Virology*, 92(14).
- Pereira, L., Critchley, A. T. (2020). The COVID 19 novel coronavirus pandemic 2020: seaweeds to the rescue? Why does substantial, supporting research about the antiviral properties of seaweed polysaccharides seem to go unrecognized by the pharmaceutical community in these desperate times? *Journal of Applied Phycology*, 32, 1875–1877.
- Pharmaceuticals, B. (2020). A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Antiviral Effects of Galidesivir in Yellow Fever or COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03891420>.
- Pilkington, V., Pepperrell, T., Hill, A. (2020). A review of the safety of favipiravir-a potential treatment in the COVID-19 pandemic? In *Journal of Virus Eradication* (Vol. 6).
- Pokhrel, R., Chapagain, P., Siltberg-Liberles, J. (2020). Potential RNA-dependent RNA polymerase inhibitors as prospective therapeutics against SARS-CoV-2. *Journal of Medical Microbiology*, 69(6), 864–873.
- Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P. A., Escott, K. J., Hopper, S., Wells, A., Doig, A., Williams, T., Latimer, J., McNamee, C., Norris, A., Sanseau, P., Cavalla, D., Pirmohamed, M. (2018). Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(1), 41–58.
- Remdesivir Clinical Trials*. (n.d.). Retrieved July 7, 2020, from <https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19/remdesivir-clinical-trials>.
- Ren, J. ling, Zhang, A. H., Wang, X. J. (2020). Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment. In *Pharmacological Research* (Vol. 155, p. 104743). Academic Press.
- Rodell, C. B. (2020). An ACE therapy for COVID-19. *Science Translational Medicine*, 12(541), eabb5676.
- Rossignol, J. F. (2016). Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East

- respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection and Public Health*, 9(3), 227–230.
- Roy, A., Sarkar, B., Celik, C., Ghosh, A., Basu, U., Jana, M., Jana, A., Gencay, A., Can Sezgin, G., Ildiz, N., Dam, P., Mandal, A. K., Ocoy, I. (2020). Can concomitant use of zinc and curcumin with other immunity-boosting nutraceuticals be the arsenal against COVID-19? *Phytotherapy Research*, ptr.6766.
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 46, Issue 5, pp. 846–848). Springer.
- Sathyamoorthy, N. K., Chintamaneni, P. K., Chinni, S. (2020). Plausible role of combination of Chlorpromazine hydrochloride and Teicoplanin against COVID-19. In *Medical Hypotheses* (Vol. 144). Churchill Livingstone.
- Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G., Cauda, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? In *Lancet Infectious Diseases* (Vol. 3, Issue 11, pp. 722–727). Lancet Publishing Group.
- Schrenzenmeier, E., Dörner, T. (2020). Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. In *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 16, Issue 3, pp. 155–166). Nature Research.
- Seitz, M., Valbracht, J., Quach, J., Lotz, M. (2003). Gold Sodium Thiomalate and Chloroquine Inhibit Cytokine Production in Monocytic THP-1 Cells Through Distinct Transcriptional and Posttranslational Mechanisms. *Journal of Clinical Immunology*, 23(6), 477–484.
- Seki, J. I. (1992). Nucleoside Analogues. *Nippon Nogekagaku Kaishi*, 66(9), 1349–1353.
- Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(21), 11727–11734.
- Shanmugaraj, B., Siri wattananon, K., Wangkanont, K., Phoolcharoen, W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). In *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* (Vol. 38, Issue 1, pp. 10–18). Allergy and Immunology Society of Thailand.
- Sheahan, T. P., Sims, A. C., Zhou, S., Graham, R. L., Pruijssers, A. J., Agostini, M. L., Leist, S. R., Schäfer, A., Dinnon, K. H., Stevens, L. J., Chappell, J. D., Lu, X., Hughes, T. M., George, A. S., Hill, C. S., Montgomery, S. A., Brown, A. J., Bluemling, G. R., Natchus, M. G., Baric, R. S. (2020). An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Science Translational Medicine*, 12(541), 5883.
- Shipstone, M. (2014). *Antiparasitics for Integumentary Disease - Pharmacology - Veterinary Manual*. MSD Manual Veterinary Manual. <https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/systemic-pharmacotherapeutics-of-the-integumentary-system/antiparasitics-for-integumentary-disease>.
- Soo, Y. O. Y., Cheng, Y., Wong, R., Hui, D. S., Lee, C. K., Tsang, K. K. S., Ng, M. H. L., Chan, P., Cheng, G., Sung, J. J. Y. (2004). Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 10(7), 676–678.
- Tai, W., He, L., Zhang, X., Pu, J., Voronin, D., Jiang, S., Zhou, Y., Du, L. (2020). Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular and Molecular Immunology*, 17(6), 613–620.
- Tedeschi, E., Menegazzi, M., Margotto, D., Suzuki, H., Förstermann, U., Kleinert, H. (2003). Anti-inflammatory actions of St. John's Wort: Inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription-1 α (STAT-1 α) activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307(1), 254–261.
- Thomson, G. (2020). COVID-19: Social distancing, ACE 2 receptors, protease inhibitors and beyond? *International Journal of Clinical Practice*, 74(7).
- Tian, X., Li, C., Huang, A., Xia, S., Lu, S., Shi, Z., Lu, L., Jiang, S., Yang, Z., Wu, Y., Ying, T. (2020). Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. In *Emerging Microbes and Infections* (Vol. 9, Issue 1, pp. 382–385). Taylor and Francis Ltd.
- Venkat Kumar, G., Jeyanthi, V., Ramakrishnan, S. (2020). A short review on antibody therapy for COVID-19. In *New Microbes and New*

- Infections* (Vol. 35, p. 100682). Elsevier Ltd.
- Wagstaff, K. M., Sivakumaran, H., Heaton, S. M., Harrich, D., Jans, D. A. (2012). Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*, 443(3), 851–856.
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.e6.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., Xiao, G. (2020a). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. In *Cell Research* (Vol. 30, Issue 3, pp. 269–271). Springer Nature.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., Xiao, G. (2020b). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. In *Cell Research* (Vol. 30, Issue 3, pp. 269–271). Springer Nature.
- Wang, X., Cao, R., Zhang, H., Liu, J., Xu, M., Hu, H., Li, Y., Zhao, L., Li, W., Sun, X., Yang, X., Shi, Z., Deng, F., Hu, Z., Zhong, W., & Wang, M. (2020). The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. In *Cell Discovery* (Vol. 6, Issue 1, p. 28). Springer Nature.
- Wang, Y., Guo, M., Ren, Y., Jia, L., Yu, G. (2019). Drug repositioning based on individual bi-random walks on a heterogeneous network. *BMC Bioinformatics*, 20(Suppl 15), 1–13.
- Weston, S., Haupt, R., Logue, J., Matthews, K., Frieman, M. (2020). FDA approved drugs with broad anti-coronaviral activity inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *BioRxiv*, 3, 2020.03.25.008482.
- WHO (2020). *Coronavirus disease 2019*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. (2020). World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>.
- World Health Organization (2020). *Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19*. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19).
- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., Zhou, Y., Zheng, X., Yang, Y., Li, X., Zhang, X., Pan, A., Wei, H. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 202005615.
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., Wang, F. S. (2020a). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420–422.
- Yamasmith, E., Fadhil, A.-H. S.-A., Avirutnan, P., Angkasekwinai, N., Mairiang, D., Wongsawat, E., Tanrumluk, S., Fongsri, U., Suputtamongkol, Y. (2018). The 34 th Annual Meeting The Royal College of Physicians of Thailand “Internal Medicine and One Health” 26 th-28 th. In *PEACH Royal Cliff Beach Resort*.
- Yang, C., Ke, C., Yue, D., Li, W., Hu, Z., Liu, W., Hu, S., Wang, S., & Liu, J. (2020). Effectiveness of Arbidol for COVID-19 Prevention in Health Professionals. *Frontiers in Public Health*, 8, 249.
- Ye, Z., Wang, Y., Colunga-Lozano, L. E., Prasad, M., Tangamornsuksan, W., Rochweg, B., Yao, L., Motaghi, S., Couban, R. J., Ghadimi, M., Bala, M. M., Goma, H., Fang, F., Xiao, Y., Guyatt, G. H. (2020). Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 192(27), E756–E767.
- Yin, Y., Wunderink, R. G. (2018). MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. In *Respirology* (Vol. 23, Issue 2, pp. 130–137). Blackwell Publishing.
- Yörük F, M. O. (2020). *COVID-19* (G. V Memikoglu O (Ed.); 1st ed.). Ankara Üniversitesi Basımevi.
- Zampino, R., Mele, F., Florio, L. L., Bertolino, L., Andini, R., Galdo, M., De Rosa, R., Corcione, A., Durante-Mangoni, E. (2020). Liver injury in remdesivir-treated COVID-19 patients. *Hepatology International*, 1, 3.
- Zhang, J., Ma, X., Yu, F., Liu, J., Zou, F., Pan, T., Zhang, H. (2020). Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *BioRxiv*, 2020.02.05.935387.
- Zhang, X., Song, K., Tong, F., Fei, M., Guo, H., Lu, Z., Wang, J., Zheng, C. (2020a). First case of

- COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Advances*, 4(7), 1307–1310.
- Zhang, Z., Zhou, L., Xie, N., Nice, E. C., Zhang, T., Cui, Y., Huang, C. (2020b). Overcoming cancer therapeutic bottleneck by drug repurposing. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1).
- Zhou, N., Pan, T., Zhang, J., Li, Q., Zhang, X., Bai, C., Huang, F., Peng, T., Zhang, J., Liu, C., Tao, L., Zhang, H. (2016). Glycopeptide antibiotics potently inhibit cathepsin 1 in the late endosome/lysosome and block the entry of ebola virus, middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV). *Journal of Biological Chemistry*, 291(17), 9218–9232.