

DERLEME

Review

Yazışma Adresi
Correspondence Address

İbrahim Aydın CANDAN
Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji
Embriyoloji AD, Alanya, Türkiye

iacbs32@outlook.com

Geliş Tarihi : Haz 17, 2021
Received

Kabul Tarihi : Eylül 26, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as
**Candan İA, Maytılman E,
GülpaK ME.**
Covid-19 Pandemisi ile Gündeme
Gelen İlaçlar ve Potansiyel Etkin
Olabilecek Auranofin'in
Değerlendirilmesi

Akd Tıp D 2023; 9(1): 90 - 97

İbrahim Aydın CANDAN
Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji Embriyoloji AD,
Alanya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3937-8786

Erkan MAYTALMAN
Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı,
Alanya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-5284-7439

Malik Ejder GÜLPAK
Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Alanya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-2870-6470

Covid-19 Pandemisi ile Gündeme Gelen İlaçlar ve Potansiyel Etkin Olabilecek Auranofin'in Değerlendirilmesi

Evaluation of Drugs That Came To The Fore With The Covid-19 Pandemic And Auranofin, Which May Be Potentially Effective

ÖZ

Sars-Cov 2 virüsünün neden olduğu ve Çin'den yayılarak dünyanın tamamını etkileyen Covid-19 salgınında, enfekte bireylerin tedavisini sağlamak amacıyla birçok ilaç denenmekte ve kullanılmaktadır. Bununla birlikte profilaksi için dünyanın dört bir yanındaki araştırma laboratuvarlarında yeni tip korona virüs için aşılar geliştirilmiş ve uygulamaya başlanmıştır. Bu gelişmelere rağmen aşının profilaktik etkinliği ve kullanılan ilaçların tedavideki etkinliği konusunda tartışmalar mevcuttur. Bu durumlar özellikle hastalığın tedavisinde alternatif acil yeni arayışlara yönlendirmektedir. Altın partikülleri içeren bir ilaç olan Auranofin'in (AF) antiviral, anti-inflamatuar ve immün sistemi baskılama özelliklerinden dolayı Covid-19 enfeksiyonunun neden olduğu sitokin fırtınası ve aşırı immün reaksiyonları yönetebileceği öngörülmektedir. Bu derlemedeki amacımız, Covid-19 üzerine AF'nin terapötik potansiyele sahip olup olmayacağını etki mekanizmaları ve yapılan çalışmalar üzerinden değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler:

Korona virüsler, Covid-19, Auranofin, Salgın

ABSTRACT

In the Covid-19 epidemic caused by the SARS-Cov 2 virus, which is spreading from China and affecting the entire world, many drugs are being tried and used to treat infected individuals. However, vaccines for a new type of corona virus have been developed and started to be used in research laboratories around the world for prophylaxis. Despite these developments, there is debate about the prophylactic effectiveness of the vaccine and the effectiveness of the drugs used in treatment. These conditions lead to urgent new searches for alternative emergencies, especially in the treatment of the disease. Auranofin (AF), a drug containing gold particles, is predicted to be able to manage cytokine storming and excessive immune reactions caused by Covid-19 infection due to its antiviral, anti-inflammatory and immune system suppression properties. Our aim in this review is to evaluate whether AF on Covid-19 will have therapeutic potential or not, based on the mechanisms of action and the studies conducted.

Key Words:

Corona viruses, Covid-19, Auranofin, Epidemic

DOI: 10.53394/akd.953835

GİRİŞ

Salgın hastalıklar yalnızca enfekte bireyleri değil, tüm toplumu sosyal ve ekonomik yönden etkilemesi nedeniyle tarih boyunca insanlık için büyük sorun teşkil etmektedir (1). Tarih boyunca bazı toplumlarda yerleşmiş düzenleri yeniden şekillendirip köklü değişikliklere zorlamıştır (2). Yeni salgınlar ile başa çıkmak, geçmiş salgınların kontrol ve sonuçlarının incelenmesi ile mümkündür (1). İspanyol gribi H1N1 virüsünün ölümcül bir suşunun neden olduğu salgın 1918 yılının ilkbaharında Amerikan'ın Kansas City şehrinde ortaya çıkmıştır. Yaşandığı dönemde ortalama 50 milyon insanın ölümüne neden olan salgın, tarihteki en büyük grip salgını olarak kayda geçmiştir (1,3). SARS-Cov ise Çin'in Guangdong şehrinde Kasım 2002 de ortaya çıkmış ve Çin'den başlayarak 37 ülkeye dağılarak 8422 bireyi enfekte etmiş ve bunlardan 916'sının ölümüne neden olmuştur (4). Virüs kaynaklı salgınlar dışında kara veba gibi bakteriyel kaynaklı salgınlarda salgın bölgesinde yaşayan insan nüfusunun yer yer yarısının ölümü ile sonuçlanmıştır. Geçmişte ulaşımın zorluğu nedeniyle salgınların küresel yayılımı daha sınırlı iken teknolojik gelişmelerle artan seyahat imkanları mikroorganizmaların da daha hızlı bir şekilde yayılmasına imkân sağlamıştır (1).

2019 yılının aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde yeni bir korona virüs türü hızla dünyayı etkisi altına almış ve küresel boyutta yayılmıştır. Devam etmekte olan salgında hâlihazırda 144 milyondan fazla birey enfekte olmuş ve 3 milyondan fazlası da ölmüştür (5). İspanyol gribi ile Covid-19 arasında korunma yolları benzerlik göstermektedir. Maske takmak, sosyal mesafe ve hijyen bunlara örnektir (6). Korona virüsün ortaya çıkmasıyla insanların sağlık alanında yeterli bilince ve birikime sahip olmadığı görülmüştür (2).

Korona virüsler; insanlar ve diğer memeliler arasında solunum, sinir sistemi ve karaciğer hastalıklarına neden olan RNA virüsleridir (7). Korona terimi virüsün zarındaki çıkıntılardan taç benzeri görünümünden dolayı bu isimle kullanılmaktadır. Korona virüsler RNA virüsleri içerisinde 26-32 kilobaz boyutunda en büyük genoma sahip olan virüslerdir. İlk insan korona virüsü soğuk algınlığı olan bir hastanın burun akıntısından tespit edilmiş ve B814 olarak bildirilmiştir (8). Şu ana kadar 6 farklı korona virüs suşunun insanları enfekte ettiği bildirilmiştir. Bunlar: HCov-229E, HCov-NL63, HCov-HKU1, HCov-OC43, SARS-Cov ve MERS-Cov'dur (9). HCov-229E ve HCov-NL63 alfa koronavirüs, HCOv-OC43, HCOv- HKU1, SARS-Cov ve MERS-Cov beta korona virüslerdir (10). MERS-Cov C26 reseptörünü, HCov-229E aminopeptidaz N reseptörünü, HCov-OC43 ve HCov-HKU1 9-O-asetilsialik asit reseptörünü, HCov-NL63 ve SARS-Cov ise ACE 2 reseptörünü kullanmaktadır (8,11,12). HCov-229E, HCov-NL63, HCov-HKU1 ve HCov-OC43 korona virüs suşları hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurken, şiddetli akut respiratuar sendromu (SARS) ve Orta Doğu respiratuar sendromu (MERS) hayvansal kökenli olup daha şiddetli seyretmektedir (13,14). Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılının aralık ayında ortaya çıkan ve Çin at nalı

yarasalarının dışı örneklerinde görülen ve SARS benzeri semptomlar gösteren yeni bir korona virüs (2019 n-Cov) tespit edilmiştir (15,16). Bu virüsün neden olduğu salgınının erken safhalarında beş hastadan SARS-Cov ile %79,6 sekans özdeşliği gösterdiği tam uzunlukta genom dizileri analiz edilmiştir. Dahası 2019 n-Cov tüm genom düzeyinde yarasa korona virüsleriyle %96 benzerlik göstermiştir. Yedi adet korunmuş yapısal olmayan protein domain analizi bu virüsün SARS-Cov türüne ait olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bunlarla beraber 2019 n-Cov da hücre girişi için SARS-Cov ile benzer şekilde anjiyotensin dönüştürücü enzim II (ACE 2) molekülüne bağlandığı tespit edilmiştir. ACE 2 C-terminal ve N-terminal kuyruğa sahip bir tip-1 transmembran proteindir. SARS-Cov Spike (S) proteininin amino terminal bölgesinde bulunan reseptör bağlanma alanı (RBD) ACE 2'ye doğrudan bağlanarak etkisini göstermektedir (17-19). Yeni korona virüs (2019 n-Cov) hastalığının insan solunum sistemini hedef alan küresel çapta ölümcül bir hastalığı temsil ettiği belirtilerek, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Covid-19 (Corona virus disease -19) olarak tanımlanmıştır (13,20).

Covid-19 semptomları ve klinik seyri

Hastalığın kuluçka süresi 2-14 gün arasında değişmektedir (21). Covid-19 semptomlarının başlamasından virüsün bireyin vücudundan çıkmasına kadar geçen süre ortalama 14 gün olmasına rağmen kişinin bağışıklık sisteminin durumuna göre bu süre 6-41 gün arasında değişebilmektedir (22). Covid-19 hastaları genel olarak yüksek ateş, yorgunluk, baş ağrısı, dispne, öksürük, ishal gibi semptomlar göstermektedir (23). Bu semptomlara ek olarak enfekte hastaların laboratuvar bulguları arasında bronşiyolektazi, plevral efüzyon, buzlu cam opasitesi ve interlobüler septal kalınlaşma tespit edilmiştir (24). Konakçının hücreye girişi, viral yaşam döngüsünün ilk adımıdır. Korona virüsler başak (S), membran (M) ve zarf (E) olmak üzere üç yüzey proteinini kodlarlar. M ve E proteinleri partikül salınımında S proteini ise konak hücre reseptörüne bağlanma da görev alır (25). Tüm korona virüsler de olduğu gibi 2019-n Cov virüsünde de konakçı hücreye giriş için taç benzeri görümlü sivri glikoproteinler (spike proteinler) aracılık eder. Spike proteininin dış kısmında bir reseptör bağlama bölgesi S1 ve membran füzyon bölgesi S2 içerir. Elektron mikroskobu altında spike glikoproteinleri, üç S1 başlı ve trimerik bir S2 saplı başak oluşturduğu görülmüştür. Virüsün konakçı hücreye girişi S1'in reseptör bağlama alanı (RBD) yoluyla yüzey reseptörüne bağlanır. S2 ise konakçı hücrenin membranı ile viral membranı bağlayarak virüs genomunu konakçı hücreye girişini sağlamaktadır (26). Virüsün ACE 2 reseptörünü kullanması konak hücreye giriş için tek başına yeterli değildir. Hücreyi enfekte edebilmek için ACE 2 reseptörüne ek olarak sistein proteaz katepsin L'nin enzimatik aktivitesini de kullanmaktadır (17,25). Ayrıca transmembran serin proteaz (TMPRSS2) insan korona virüslerinin spike proteinini aktive etmektedir. TMPRSS2 aktivasyonu hücre yüzeyindeki virüs-konak hücre membranı birleşmesini indüklemektedir. Deneysel bir çalışmada TMPRSS2 eksikliği olan farelerde viral kinetikte azalma görülmüştür (27). ACE 2 mRNA'sı birçok organda

mevcuttur. Yoğun olarak akciğercilerdeki tip II alveolar hücrelerde olmasına ek olarak böbrekte, bağırsaklarda, testiste, kalpte ve karaciğerde de eksprese edilmektedir (13,26,28). ACE 2 reseptörünün ince bağırsak epitel hücrelerinde de eksprese edilmesi damalcık yoluyla bulaşan SARS-Cov için farklı giriş yolları sunmaktadır (26,28). SARS-CovSpike proteini ACE 2 ekspresyonunu azaltmakta bu durum şiddetli akut solunum yetmezliğine (Acute respiratory distress syndrome-ARDS) yol açmaktadır. SARS-CovSpike proteininin in vivo olarak farelere enjeksiyonu renin-angiotensin yolunu bloke ederek akciğer yetmezliğini kötüleştirir. Bu sonuç SARS-Cov enfeksiyonunun sıklıkla ve şiddetli olarak akciğer yetmezliğine neden olduğunu moleküler olarak açıklamaktadır (29).

Covid-19 Tedavisinde Denenen-Kullanılan İlaçlar

Yeni koronavirüs salgınında semptom gösteren enfekte bireylerin tedavisi amacıyla antiviraller başta olmak üzere antibiyotikler ve antiparaziter ilaçlar kullanılmakta ve denenmektedir. Bununla beraber oluşan artmış immün yanıtın kontrolü için steroidler ve monoklonal antikörlerin kullanıldığı bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Yine immün yanıtın kontrolü için mezenkimal kök hücreler veya bunlardan elde edilen eksozomlar da denenmiştir. Hâlihazırda ilaçlar ve hücre tedavisi yöntemlerinin hiçbiri tam olarak etkin tedavinin sağlanmasında başarı sağlamamıştır (30,31).

Klorokin: 4-aminokinolin türevi antimalaryal bir ilaçtır. Klorokin sıtma tedavisinden başka romatoid artrit, lupus eritematosus ve sjögren sendromu hastalıklarında da kullanılmaktadır (32). Ek olarak Hepatit C virüsünün hücrelere girişini ve replikasyonunu azalttığı da saptanmıştır. Klorokin'in farklı mekanizmalarla hastalık üzerine etkili olduğu ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki lizozomal pH'ı artırarak SARS-Cov virüsünün replikasyonunu ve füzyonunu önlemek. Diğer mekanizma ise ACE 2 reseptörünü glikozilasyona uğratarak konakçı hücreye bağlanmasını engellemektir (Tablo I) (33). Klorokin proinflamatuvar sinyal aktivasyonunu ve sitokin üretimini inhibe etmekte bu durum onu Covid-19 tedavisinde önemli bir tedavi ajanı yapmaktadır (34). Diğer taraftan klorokin, FDA tarafından korona virüs tedavisi için onaylanmamıştır (35).

Hidroksiklorokin: Klorokin türevi bir ilaçtır. Etki mekanizmasının polimeraz enzimini inhibe ederek gösterir. Fagolizozomun pH'ını artırarak hücre reseptör glikozilasyonuna müdahale edip birleşmeyi engeller (Tablo I). Covid-19 tedavisinde etkisi en tartışılan ilaçlardan olup çoğu ülke kullanımına son vermiştir. İlaç ciddi yan tesirlere neden olabilmektedir (35).

Remdesivir: Adenozin nükleotid analogu olan bir ilaçtır. Viral RNA polimerazı inhibe eder. RNA polimeraz aktivitesinden dolayı MERS-Cov'un semptomlarını ve akciğer lezyonlarını önlemektedir. Ebola ve Nipah virüs enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılmaktadır (Tablo I). Remdesivir 2019 n-Cov'a duyarlı Huh-7 hücrelerinde enfeksiyonu ayrıca

bronşiyal epitel hücrelerinde Covid-19 replikasyonunu inhibe etmektedir (36,37). Ancak remdesivirle ilgili mevcut çoğu çalışmada plasebo veya aktif karşılaştırıcı olmadığından net bir sonuç çizilebilir mümkün gözükmemektedir. Remdesivirin klinik etkinliğini değerlendirebilmek için devam etmekte olan randomize-kontrollü klinik deneme sonuçlarını beklemek gerekmektedir (35).

Favipiravir: RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe eden antiviral bir ilaçtır. İnfluenza virüsünün tedavisi için kullanılmaktadır (Tablo I) (38). SARS-Cov 2 virüsünün viral klirens süresini önemli ölçüde azaltarak tedavi için umut vaat etmektedir (39). Ancak mevcut bilgiler favipiraviri COVID-19 tedavisi için önermeye yeterli değildir, ek çalışmalara ihtiyaç vardır (35).

Azitromisin: Geniş spektrumlu makrolid türevi antibiyotik yoğun olarak solunum ve enterik bakteri enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (40). Ek olarak Zika ve Ebola virüs enfeksiyonlarını da önlediği bildirilmiştir. Protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel etki gösterir (Tablo I). Covid-19 tedavisinde tek başına kullanımı ile ilgili bilgiler yetersizdir. Bununla beraber hidrosiklorokin ile birlikte kullanımının daha çok virüs elimine ettiği görülmüştür (41). Azitromisin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır (42).

İvermektin: Antihelmintik bir ilaç olmasının yanında Dang humması, Japon ensefaliti ve Chikungunya virüslerinin tedavisi için kullanılmıştır (43). Viral genomun konakçı hücreye geçişini sağlayan integrasyonun etkisini bloke etmektedir. İvermektin'in bu şekildeki genom taşıma engelleyici aktivitesi SARS-Cov 2 replikasyonunu engellemektedir (Tablo I). Kültür çalışmalarında SARS-Cov 2 ile enfekte hücrenin ivermektin ile muamele edilmesi viral RNA da %99,98'lik bir azalma göstermiştir (44). Ancak COVID-19 tedavisinde kullanılabilirliği için daha fazla in vitro, in vivo ve klinik çalışmalara gerek vardır (35).

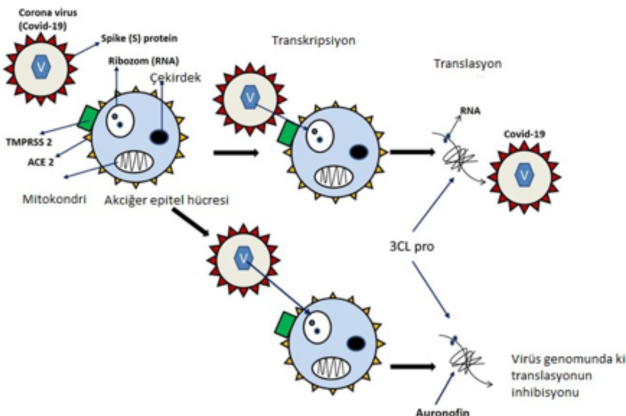
Lopinavir: Ritonavir ile kombine halde HIV-1 proteaz inhibitörüdür. Lopinavir 3-kimotripsin benzeri proteaza etki edip SARS-Cov 1 ve MERS-Cov enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (41). Lopinavir SARS-Cov 2 replikasyonunu inhibe etmektedir (45). Singapur'da COVID-19 olan beş hasta, desatürasyondan önceki 1 ila 3 gün içinde lopinavir ile tedavi edilmiş, ancak klinik fayda net kanıtlanamamıştır (Tablo I). Lopinavir başlangıcından itibaren 1-3 gün içinde 2 hastada hastalığın ilerlemesi önlenememiştir. Nazofaringeal sürüntülerin viral yükündeki azalmada lopinavir ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyenler arasında fark tespit edilmemiştir (35).

Tablo 1: Covid-19 Tedavisinde Denenen İlaçların Etki Mekanizmaları, Klinik Uygulamaları ve Covid-19 Etkileşimleri.

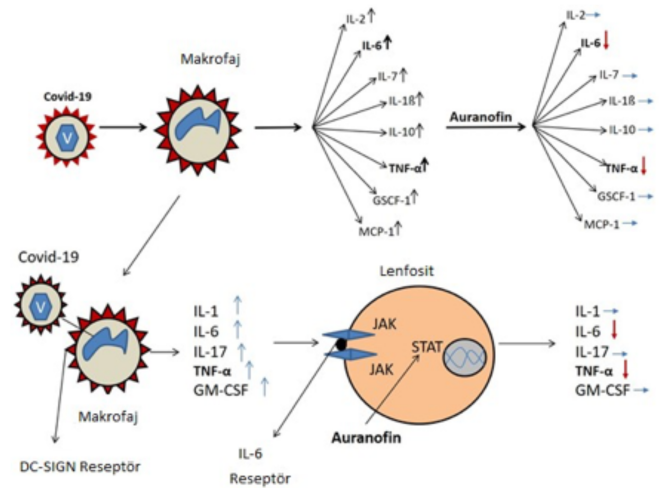
İlaç	Etki Mekanizması	Klinik Uygulamaları	Covid-19'daki Klinik Uygulamaları
Klorokin/Hidroksiklorokin	-Viral giriş engellemek -Viral replikasyonu engellemek	-Sıtma tedavisi ³² -Hepatit C virüs replikasyonunu inhibe etmek ³³	-Virüsün gerek duyduğu endozomal pH'ı artırmak -SARS-Cov 2 hüresel glikolizasyonu ³³
Remdesivir	-Adenozin nükleotid analogu -RdRp inhibitörü ^{36,37}	-Ebola,Nipah ve MERS-Cov virüslerine karşı denemeler	-Solunum epitel hücrelerindeki koronavirüslerin viral RNA polimerazlarını inhibe edip replikasyonunu engellemek ^{36,37}
Favipiravir	-Guanin nükleotid analogu -RdRp inhibitörü ³⁸	-Influenza virüsüne karşı çalışmalar ³⁸	-SARS-Cov 2 viral klirens süresinde azalma ³⁹
Azitromisin	-Makrolid antibiyotik -Protein sentez inhibitörü ⁴⁰	-Solunum ve enterik bakteriyel enfeksiyonların tedavisi	-SARS-Cov 2 üzerine direkt etki mekanizması bilinmemektedir. Ancak
		-Ebola ve Zika virus denemeleri ⁴¹	etkili olacağına dair bulgular mevcuttur. ⁴¹
İvermektin	-Antiparazitik ajan ⁴³	-Dang humması, Ensefalit virüs ve Chikungunya virüs tedavisi için çalışmaları ⁴³	-Viral proteinlerin nükleer transportunu inhibe edip viral RNA'da %99,98 azalma görülmüştür. ⁴⁴
Lopinavir	-Proteaz inhibitörü ⁴¹	-Ritonavir ile kombine halde HIV-1 tedavisi ⁴¹	-SARS-Cov 2 replikasyonunu inhibe etmektedir ⁴⁵

Auronofin'in etki mekanizmaları ve covid-19'daki tedavi edici rolü

Altın, tıpta birkaç bin yıldır kullanılmaktadır. Uzun süredir klinik olarak romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır (46). AF, 1985 yılında romatoid artrit tedavisi için kullanılan esas olarak bağışıklık sistemini düzenleme yoluyla etkisini gösteren FDA (Amerikan gıda ve ilaç dairesi) onaylı bir ilaçtır. AF antibakteriyel, antikanser ve antiparazitik özelliklerinden dolayı romatoid artrit dışında başka hastalıklar içinde umut ışığı olmuştur (47). Bir altın tuzu olan AF günümüzde kullanılmakta olan antiretroviral ilaçların ulaşamayacağı terapötik hedeflere ulaşan, HIV enfeksiyonunun tedavisi için aday olan bir bileşiktir (48). AF bir tioredoksin redüktaz (TrxR) inhibitörüdür. TrxR sistemini inhibe etmesi sonucu sitoplazma da ve mitokondrideki altın bileşikler reaktif oksijen türlerini artırmakta bu durumda hücre ölümüne neden olmaktadır. AF'in TrxR sistemini inhibe etmesi kanser hücrelerinin %95,96'sını apoptoza götürmekte ve bu durumda AF'i antikanser ilaç geliştirme de hedef haline getirmektedir (46).

**Şekil 1:** Auronofin'in Covid-19 üzerindeki etki mekanizması.

Şekil 1'de gösterildiği gibi, 2019-nCov virüsünün replikasyonu için viral 3-kimotripsin benzeri sistein proteaz (3 CLpro) gereklidir. AF 3CLpro aktivitesini inhibe edebilmektedir (49). Ayrıca AF SARS-Cov spike proteini ile ACE2 reseptörünün etkileşimini inhibe edip viral giriş engel olduğu tespit edilmiştir (50). Ayrıca yapılan bir çalışma da bazı tiyol-reaktif bileşiklerin (N-asetil sistein amid, L-askorbik asit, JTT-705) SARS-CoV 2 spike ve ACE2'nin aracılık ettiği sinsitya oluşumunu inhibe ettiği görülmüştür. Ancak viral bağlanma ve giriş için disülfidlerin indirgenmesiyle bozulabilecek tek başına bir süreç değildir. SARS-Cov 2 enfeksiyonunun patogenezi oksidatif stres ile ilişkilidir. Auronofinin etki mekanizması, reaktif oksijen türlerinin hücre içi seviyelerini korumak için gerekli olan redoks enzimlerinin inhibisyonu yoluyla olabileceği ileri sürülmüş ve bu durumun hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirebileceği araştırmalarla ortaya konmuştur (55). Covid-19 hastalığı zatürreye ve solunum yetmezliğine sebep olmakta ve daha ileri boyutta ölüme kadar ilerleyebilmektedir. Bu ilerleme IL-2, IL-7, IL-10, MCP1, GCSF ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerdeki aşırı artışla bağlantılıdır (21).

**Şekil 2:** Covid-19'a bağlı sitokin fırtınası ve auronofinin etkisi.

Şekil 2'de gösterildiği gibi, AF immün sistemi baskılamakta ve T lenfosit aktivasyonunu, antijen, sunumunu, proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe etmekte ve makrofaqlarda NO, TNF-alfa, IL-6 üretimini azaltarak Covid-19 hastalığının etkilerini önemli ölçüde azaltmaktadır (51,52). AF'in etki mekanizması endoplazmik retikulum (ER) stresi induksiyonu, katlanmamış protein yanıtı (UPR) aktivasyonu ve TrxR inhibisyonudur. ER stresi ve UPR aktivasyonu korona virüs enfeksiyonunda ve viral replikasyonda oldukça gereklidir. AF'in neden olduğu ER stresi induksiyonu SARS-Cov protein sentezini inhibe etmektedir (16,53).

Tablo II: Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçların ve auranofinin etki mekanizması klinik uygulamaları, doz ayarı ve yan etkileri (41,53,54).

İlaç	Etki Mekanizması	Klinik Uygulamaları	Doz	Yan Etkileri
<i>Auranofin</i>	-Altın bazı bir bileşiktir ⁵³	-Romatoid artrit tedavisinde -Kanser,HIV,nörodegeneratif bozukluklar,bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlarda araştırmalar ⁵³	-Auranofin Huh7 hücrelerine 4 µg muamelesi sonucu viral RNA seviyeleri 24 saatte %85,48 saatte %95 azalmıştır ⁵³	-İshal,deri döküntüsü ve kaşıntı(Romatoid Artrite kullanımında)
<i>Klorokin</i>	-Viral girişi engellemek -Viral replikasyonu engellemek*	-Sıtma tedavisinde -Hepatit C virüsünün replikasyonunu azaltmaktadır*	-Gün 1-5(ya da 10);2x500 mg/gün*	-Nadiren retinopati -İshal -Özellikle zitromisin ile kombine halde QT uzaması*
<i>Remdesivir</i>	-RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür*	-Ebola,Nipah ve MERS-Cov virüslerine karşı denemeler*	-Gün1:200 mg, -Gün 2-5(ya da 10):100 mg/gün*	-Bulantı -Kusma -İshal*
<i>Favipiravir</i>	-RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür*	-Influenza virüsüne karşı çalışmalar *	-Gün 1:2x1600 mg -Gün 2-7(ya da 10):2x600 mg/gün*	-Ürik asit artışı -Gastrointestinalve psikiyatrik semptomlar*

Tablo II’de gösterildiği gibi, AF hücre kültüründe düşük konsantrasyonlarda SARS-Cov 2 replikasyonunu inhibe etmektedir. Hücrelere AF uygulanması neticesinde enfeksiyondan 48 saat sonra viral RNA da %95 azalma görülmüştür. AF tedavisi SARS-Cov 2’nin neden olduğu sitokinlerin ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu sonuçlar neticesinde AF’in antiviral ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde SARS-Cov 2 enfeksiyonunun tedavisi için yararlı bir ilaç olmaya aday kılmaktadır (53).

SONUÇ

Yeni tip korona virüs potansiyel olarak geniş kapsamlı halk sağlığı sonuçları olan yeni bir küresel salgındır. Hastalığın kontrolünde en etkili yöntem aşı geliştirilmesidir. Ancak aşı çalışmaları maliyetli ve kısa sürede sonuçlanamayacağı göz önüne alındığında yeni alternatif yollar gerekmektedir. Aynı zamanda mevcut aşılarda sağladığı immünizasyonun etkinlik süresi de henüz tartışmalıdır. Tüm bu bilgiler bize salgın azalsa da enfeksiyonun insanlar arasında uzun bir süre daha devam edeceğini işaret etmektedir. Özellikle bireyler arasındaki farklar dikkate alındığında aşılama insanlarımızın bazılarının da enfeksiyondan ciddi şekilde etkilenmesi olasıdır. Bu durumlar etkin tedavi sağlayacak ilaç arayışının devam etmesi gerektiğini ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle antiromatizmal olarak FDA onaylı bir ilaç olan AF’in viral replikasyonu önleyici etkisi in vivo araştırmalarla desteklenmelidir. Derlememizin bu konuda planlanacak çalışmalara hipotez üretmede ve planlama yapmada katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

1. Parıldar H. Tarihte Bulaşıcı Hastalık Salgınları. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi. 2020; 30(Ek sayı): 19-26.
2. Alpago H, Alpago DO. Korona Virüs ve Sosyoe-konomik Sonuçlar. IBAD Sosyal Bilimler Dergisi. 2020; (8):99-114.
3. Yolun M. İspanyol gribinin dünya ve Osmanlı Devleti üzerindeki etkileri. Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tarih Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Adıyaman: Adıyaman Üniversitesi. 2012.
4. Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji. Tepecik Eğit. Ve Araşt. Hast. Dergisi 2020; 30(Ek sayı): 27-35.
5. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>(Internet). (28 April 2021).
6. Bayhan V. Covid-19 Küresel Salgın Bağlamında Gündelik Hayatın Denetimi. Şehir ve Medeniyet Şehir Araştırmaları Dergisi Journal of City and Civilization. 2020; 6 (12): 37- 51.
7. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res. 2011; 81:85-164.
8. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol. 2016;24(6):490- 502.
9. KURT, A. F, KARAALİ, R. SARS-CoV-2 Nedir, Bugüne Nasıl Geldik? Medical Research Reports. 2020;3(3):54-62.
10. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1686-97.
11. Li Z, Tomlinson AC, Wong AH, Zhou D, Desforjes M, Talbot PJ, et al. The human coronavirus HCoV-229E S-protein structure and receptor binding. Elife. 2019;8: e51230.
12. Bonavia A, Zelus BD, Wentworth DE, Talbot PJ, Holmes KV. Identification of a receptor-binding domain of the spike glycoprotein of human coronavirus HCoV-229E. J Virol. 2003;77(4):2530-8.
13. Özkan S, Koyutürk M. Mesenchymal Stem Cell Therapy and New Approaches in Covid- 19 Patients. Cerrahpasa Med J 10 June 2020; 44(2): 57-64.
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.
15. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R. S, Li F. Receptor recognition by the novel corona virus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS corona virus. Journal of virology 2020 ;94(7):e00127-20.
16. Fung TS, Liu DX. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity. Front Microbiol. 2014; 5:296.
17. Huang IC, Bosch BJ, Li F, Li W, Lee KH, Ghiran S, et al. SARS coronavirus, but not human coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells. J Biol Chem. 2006;281(6):3198-203.
18. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. Nature. 2013;503(7477):535-8.
19. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270- 3.
20. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19): Çin'den bir perspektif. Radyoloji. 2020; 200490.
21. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020;87(4):281-6.
22. Wang, W., Tang, J., & Wei, F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. J Clin Virol. 2020; 92(4): 100361.
23. Dikmen, AU, KINA MH, Özkan S, İlhan MN. COVID-19 epidemiyolojisi: Pandemi den ne öğrendik. Journal of biotechnology and strategic health research. 2020;4: 29-36.
24. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Çin'in Wuhan kentinde COVID-19 pnömonili 81 hastanın radyolojik bulguları: tanımlayıcı bir çalışma. Lancet bulaşıcı hastalıkları, 2020; 20 (4); 425-34.
25. Simmons G, Zmora P, Gierer S, Heurich A, Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. Antiviral Res. 2013;100(3):605-14.

26. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;525(1):135–40.
27. Hou Y, Zhao J, Martin W, Kallianpur A, Chung MK, Jehi L, et al. COVID-19'un genetik duyarlılığına ilişkin yeni bilgiler: ACE2 ve TMPRSS2 polimorfizm analizi. *BMC tıbbi.* 2020;18 (1): 1-8.
28. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7.
29. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine* 2005; 11(8): 875-9.
30. Shi L, Huang H, Lu X, Yan X, Jiang X, Xu R, et al. Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):58.
31. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem Cells Dev.* 2020;29(12):747-54.
32. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155-166.
33. Bebitoğlu BT, Elif O, Hodzic A, Hatiboğlu N, Özkan K. Klorokin/Hidroksiklorokin: COVID-19 tedavisi ile gündeme gelen eski bir ilaca farmakolojik bakış. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi.* 2020; 25: 204-15.
34. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1667-70.
35. Mutlu O, Uygun İ, Erden F. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tedavisinde bilinen İlaçlar. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020 ;6 (3): 167-73.
36. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71.
37. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):641- 8.
38. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoaka H, Domi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):413.
39. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):2013-4.
40. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):201-11.
41. Ekici H, Yarsan E. COVID-19 Tedavisinde bazı Bazı İlaçlar ve Farmakolojik Değerlendirme. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020; (3):120-9.
42. Tatlı SF, Çakar G, Çolak B, Özel Kızıl ET. COVID-19 pandemisinde psikofarmakolojik tedavi. *Klinik Psikiyatri* 2020;23(Ek 1): 52-66.
43. Gupta D, Sahoo AK, Singh A. Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(4):369-71.
44. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178:104787.
45. Gregoire M, Le Turnier P, Gaborit BJ, Veyrac G, Lecomte R, Boutoille D, et al. Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(9):2702- 4.
46. Berners Price SJ, Filipovska A. Gold compounds as therapeutic agents for human diseases. *Metallomics.* 2011;3(9):863-73.
47. Marzo T, Messori L. A Role for Metal-Based Drugs in Fighting COVID-19 Infection? The Case of Auranofin. *ACS Med Chem Lett.* 2020;11(6):1067-8.
48. Madeira JM, Gibson DL, Kean WF, Klegeris, A. Auranofinin biyolojik aktivitesi: hastalıkların yeni tedavisi için çıkarımlar. *Inflammopharmacology.* 2012;20 (6): 297-306.

49. Cirri, D., Pratesi, A., Marzo, T. ve Messori, L. COVID-19 için metalo terapötikleri. Yeni antiviral ilaçların keşfi için metal bazlı bileşiklerin kullanılması. Uyuşturucu Keşfi Üzerine Uzman Görüşü.2021;16 (1): 39-46.
50. Gil-Moles M, Basu U, Büssing R, Hoffmeister H, Türck S, Varchmin A, et al. Gold Metalloids to Target Coronavirus Proteins: Inhibitory Effects on the Spike-ACE2 Interaction and on PLpro Protease Activity by Auranofin and Gold Organometallics. Chemistry. 2020;26(66):15140-4.
51. Wang H H, Su C H, Wu Y J, Lin C A J, Lee C H, Shen J L, et al. Application of gold in biomedicine: past, present and future. International Journal of Gerontology, 2012; 6(1): 1- 4.
52. Han S, Kim K, Kim H, Kwon J, Lee YH, Lee CK, et al. Auranofin inhibits overproduction of pro-inflammatory cytokines, cyclooxygenase expression and PGE2 production in macrophages. Arch Pharm Res. 2008;31(1):67-74.
53. Rothan HA, Stone S, Natekar J, Kumari P, Arora K, Kumar M. The FDA-approved gold drug auranofin inhibits novel coronavirus (SARS-COV-2) replication and attenuates inflammation in human cells. Virology. 2020; 547:7-11.
54. Chaffman M, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Auranofin. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatoid arthritis. Drugs. 1984;27(5):378-424.
55. Keber MM, Bratkovič IH, Lainšček D, Benčina M, Govednik T, Orehek S, Plaper T, Jazbec V, Bergant V, Grass V, Pichlmair A, Jerala R. Disruption of disulfides within RBD of SARS-CoV-2 spike inhibition by registered drugs. The FASEB Journal.2021; 35(6), e21651.