

# Covid-19 & Hidroksiklorokin

## 7.

## BÖLÜM

Firdevs ULUTAŞ<sup>1</sup>  
Veli ÇOBANKARA<sup>2</sup>

### GİRİŞ

İlk olarak 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) kısa bir süre sonra dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (1). 2002 yılında Çin'de 'Severe Acute Respiratory Syndrome' (SARS), takiben 2012 yılında Suudi Arabistan'da 'Middle East Respiratory Syndrome' (MERS) pandemilerinin etkenleri olarak ortaya çıkan iki farklı koronavirüsten sonra, rezervuarının yabani hayvanlar olduğu gösterilen, zoonotik yeni bir betakoronavirüsün bu pandemide etken olduğu gösterildi. DSÖ tarafından Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirildi. Pnömoni vakalarının solunum yolu epitelinde izole edilen bu yeni virüsün SARS-CoV ile 80% ortak genomik sekansları paylaştığı, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) olarak bilinen hücre giriş reseptörlerinin benzer olduğu belirlendi (2). Damlacık yoluyla ve/veya nadiren fekal-oral yolla bulaşın gösterildiği bu hastalıkta, bulaş yolları açısından SARS-CoV-2 ve influenza virüsünün önemli ölçüde benzer özellikler paylaştıkları belirlendi (3).

Çoğunlukla kişilerde asemptomatik kalmakla birlikte geniş bir semptom yelpazesine sahip olduğu ve bazı bireylerde fulminan seyirli olabileceği gösterilmiştir. Esas olarak solunum sistemi mukozasını infiltre ederek ve takiben konak immün yanıtına göre replikasyonunu devam ettirerek anormal akciğer bulgularına sebep olmaktadır (4). Bazı hastalarda ise belirlenemeyen aşırı immün yanıt, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimiyle karakterize sitokin fırtınasına yol açmakta, bu durum kompleman aktivasyonu ile mikrovasküler hasar ve tromboza yol açarak prognozunu kötüleşmesine ve sonunda mortaliteye sebep olmak-

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji AD. firdevsulutas1014@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji AD. vcobankara@hotmail.com

kullanılabileceği, bunun aksine daha ciddi hastalık seviyesi olanlarda, komorbid çok sayıda hastalığı olanlarda ve azitromisin dâhil olmak üzere diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında yan etkilerinin oluşabileceği sonucunu çalışmalar gruplandırıldığında söylemek mümkündür (**Tablo 2**) (39). Ancak halen karantina, sosyal mesafe ve kişisel hijyen en etkin, kanıtlanmış önleme metotları olarak kabul edilmektedir (40). Şu da nettir ki devam eden kinik öncesi ve klinik çalışmalar sonucunda bu bölümün güncellenmesini gerektiren yeni bilgiler mevcut literatüre eklenecektir. Bugün hali hazırda COVID-19'u önlemede ve tedavide HCQ'in kesin net etkinliğini destekleyen kanıtlar maalesef yoktur.

## SONUÇ

Elde edilen veriler ışığında COVID-19 tedavisinde HCQ tedavisinin terapötik veya profilaktik kullanımı ile ilgili veriler etkinlik ve güvenilirlik açısından tatmin edici değildir. Yayınlanmış çalışmalarda küçük örneklem boyutu, dâhil edilen hastaların heterojenitesi, elde edilen çelişkili sonuçlar gibi çok sayıda metodolojik kısıtlamalar mevcuttur. Bu konuda net öneri sunabilmek için güçlü kanıt düzeyine sahip, iyi dizayn edilmiş yüksek kaliteli randomize klinik veya gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Kişisel hijyen ve sosyal izolasyon halen etkinliği kanıtlanmış tek önleyici metotlardır.

## KAYNAKÇA

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *ActaBio-Med.* 2020;91(1):157-160.
2. Huihui Wang, Xuemei Li, Tao Li, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(9):1629-1635.
3. DK Lvov, SV Alkhovsky. Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus Sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus Merbecovirus). *Vopr Virusol.* 2020;65(2):62-70.
4. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses.* 2020;12:372.
5. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020; 220:1-13.
6. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):773.
7. The Lancet. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet.* 2020 (21); 395 (10228): 922.
8. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020(25);324(8):782-793.

9. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406-1407.
10. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269-271.
11. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2(SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020(15);71:732-739.
12. Eva Schrezenmeier, Thomas Dörner. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-166.
13. EW Mc Chesney. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med*. 1983(18);75(1A):11-18.
14. Lim HS, Im JS, Cho JY, et al. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and its clinical implications in chemoprophylaxis against malaria caused by *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1468-75.
15. SE Tett. Clinical pharmacokinetics of slow-acting antirheumatic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1993;25(5):392-407.
16. KD Rainsford, Ann L Parke, Matthew Clifford-Rashotte, et al. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015;23(5):231-69.
17. Andreoli L, Bertias GK, Agmon Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis*. 2017;76(3):476-485.
18. Munz, C. Autophagy beyond intracellular MHC class II antigen presentation. *Trends Immunol*. 2016;37:755-763.
19. Löffler BM, Bohn E, Hesse B, et al. Effects of antimalarial drugs on phospholipase A and lysophospholipase activities in plasma membrane, mitochondrial, microsomal and cytosolic subcellular fractions of rat liver. *Biochim Biophys Acta*. 1985;835:448-55.
20. Zhang XU, Wu Jiayi, Du Fenghe, et al. The cytosolic DNA sensor cGAS forms an oligomeric complex with DNA and undergoes switch-like conformational changes in the activation loop. *Cell Rep*. 2014(13);6(3):421-430.
21. Kuznik A, Bencina M, Svajger U, et al. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J. Immunol*. 2011(15);186(8):4794-4804.
22. Sperber K, Quraishi H, Kalb TH, et al. Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells. *J Rheumatol*. 1993;20:803-8.
23. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69.
24. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16.
25. Tanenbaum L, Tuffanelli DL. Antimalarial agents. chloroquine, hydroxychloroquine, and quinacrine. *Arch Dermatol*. 1980;116:587-91.
26. Bessière F, Rocchia H, Delinière A, et al. Assessment of QT Intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hyd-

- roxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1067-69.
27. V Guérin, P Lévy, JL Thomas, et al. Azithromycin and hydroxychloroquine accelerate recovery of outpatients with mild/moderate COVID-19, *Asian Journal of Medicine and Health.* 2020;18:45-55.
  28. AB Cavalcanti, FG Zampieri, LC Azevedo, et al. Hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin to prevent major clinical events in hospitalised patients with oronavirus infection (COVID-19): rationale and design of a randomised, controlled clinical trial, *medRxiv*, (2020).
  29. Praveen Balabaskaran Nina, Aditya Prasad Dash. Hydroxychloroquine as prophylaxis or treatment for COVID-19: What does the evidence say? *Indian J Public Health.* 2020;64(Supplement):S125-S127.
  30. David R Boulware, Matthew F Pullen, Ananta S Bangdiwala, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020(6);383(6):517-525.
  31. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949.
  32. Jun C, Danping L, Li L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ Med Sci.* 2020;49(2):215-219.
  33. Zhaowei C, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv.* 2020.
  34. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine Mal Infect.* 2020;50(4):384.
  35. Chorin E, Matthew D, Shulman E, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 Infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *medRxiv.* 2020:20047050 10.1101/2020.04.02.20047050.
  36. Million M, Lagier J-C, Gautret P, et al. Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020;35:101738.
  37. Arunmozhimaran Elavarasi, Manya Prasad, Tulika Seth, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020;3:1-7.
  38. Wei Tang, Zhujun Cao, Mingfeng Han, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020(14);369:m1849.
  39. Chadwick Prodromos, Tobias Rumschlag . Hydroxychloroquine is effective, and consistently souse dearly, for Covid-19: A systematic review. *New Microbes New Infect.* 2020;38:100776.
  40. A Wilder Smith, DO Freedman. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *Journal of Travel Medicine.* 2020;2:1-4.