

# Mevcut COVID-19 Tedavisine Alternatif Olabilecek İlaçlar ve Kök Hücre Tedavisi

## Stem Cell Therapy and Medications That Could Be Alternative to the Current COVID-19 Management

<sup>1b</sup> Ömer Faruk BAHÇEÇİOĞLU<sup>a</sup>, <sup>1b</sup> Selim GÖK<sup>a</sup>, <sup>1b</sup> Sema ARISOY<sup>b</sup>

<sup>a</sup>İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık ABD, Malatya, TÜRKİYE

<sup>b</sup>İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji ABD, Malatya, TÜRKİYE

**ÖZET** Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tanımlanan ve hızla yayılan SARS-CoV-2 virüsü, küresel bir pandemiye yol açmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığının önerdiği mevcut tedavi protokolündeki ilaçlar (hidroksiklorokin, azitromisin, lopinavir/ritonavir, favipiravir, tocilizumab) da dâhil olmak üzere, COVID-19 hastalığının tedavisi için henüz kanıtlanmış bir ilaç yoktur. Bununla birlikte, pek çok molekülün in vitro veya klinik çalışmalarla etkinliği araştırılmaktadır. Arbidol, ribavirin, niklozamid, nitazoksanid, ivermektin gibi antiviral aktivitesi olan ilaçların, COVID-19 hastalarındaki etkinliğini değerlendirecek klinik çalışmalar başlamıştır. Ayrıca immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle Tip 1 interferonlar, kortikosteroidler, ekulizumab, sirolimus, bevacizumab, Janus kinaz inhibitörleri, statinler ve kolşisin gibi pek çok ilacın, sitokin fırtınasına bağlı olarak özellikle kritik COVID-19 hastalarında gelişen akut akciğer hasarı ve akut respiratuar distres sendromundaki etkinliği araştırılmaktadır. Bu derlemede, yukarıda bahsedilen ilaçlar ve mezenkimal kök hücre tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği in vitro ve klinik çalışmalar ele alınmıştır. Klinisyenler, bu çalışmaları yakından takip etmeli ve çalışmaların sonuçlarına göre mevcut tedavilerin güncellenebileceğini göz önünde bulundurmalarıdır.

**ABSTRACT** The SARS-CoV-2 virus, which is identified in Wuhan, China in December 2019 and spread rapidly, caused a global pandemic. There is currently no proven drug for the treatment of COVID-19 disease, including drugs (hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir/ritonavir, favipiravir, tocilizumab) in the current treatment protocol recommended by the Republic of Turkey Ministry of Health. However, the effectiveness of many molecules is being investigated by in vitro or clinical studies. Clinical trials have started to evaluate the effectiveness of drugs with antiviral activity such as arbidol, ribavirin, niklozamid, nitazoxanide, ivermectin in COVID-19 patients. In addition, treatment efficacy of type 1 interferons, corticosteroids, eculizumab, sirolimus, bevacizumab, Janus kinase inhibitors, statins and colchicine in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome due to cytokine storm in COVID-19 patients is being investigated with clinical trials. In this review, in vitro and clinical studies evaluating the effectiveness of the above mentioned drugs and mesenchymal stem cell therapy are discussed. Clinicians should follow these studies closely and consider that existing treatments can be updated according to the results of the studies.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; antiviral ilaçlar; immünomodülatör ilaçlar; klinik çalışmalar; kök hücre tedavisi; SARS-CoV-2

**Keywords:** COVID-19; antiviral drugs; immunomodulator drugs; clinical trials; stem cell therapy; SARS-CoV-2

1930'larda koronavirüs [coronavirus (CoV)]ler, hayvan patojenleri olarak kabul edilmiştir. 30 yıl sonra insan solunum yolu patojenleri olarak tanımlanmıştır. İlk tanınan insan koronavirüs (HCoV) suşları, 229E ve OC43'tür.<sup>1</sup> Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüsü (SARS-CoV)nün neden olduğu SARS olarak bilinen ilk "atipik pnömoni" va-

kası, 2002'de Çin'in Guangdong eyaletinin Guangzhou kentinde ortaya çıkmıştır.<sup>2</sup> İlk olarak Çin'de ortaya çıkan salgın 9 ay sürmüş, 8.098 kişiye bulaşmış ve 774 ölümlle sonuçlanmıştır. 2012 yılında Orta Doğu solunum sendromu-koronavirüsü (MERS-CoV), Suudi Arabistan Krallığı'nda solunum yolu hastalıklarının salgınından sorumlu yeni tip CoV ola-

**Correspondence:** Sema ARISOY

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji ABD, Malatya, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** sema.arisoy@inonu.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 09 May 2020

**Received in revised form:** 31 Aug 2020

**Accepted:** 02 Sep 2020

**Available online:** 29 Dec 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

rak tanımlanmıştır. 31 Mayıs 2019 tarihinde toplam 2.442 vaka gözlenmiştir ve hastaların yaklaşık %35'i MERS nedeni ile ölmüştür.<sup>3</sup>

SARS-CoV-2, Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde tanımlanan ve pandemiye neden olan yeni bir CoV'dir. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu hastalığa, koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ismi verilmiştir.<sup>4</sup> Damlacıklar veya doğrudan temas yoluyla insandan insana bulaşarak yayılmaktadır ve enfeksiyonun ortalama kuluçka süresi 6,4 gün olarak belirlenmiştir. SARS-CoV-2'nin neden olduğu pnömonili hastalar arasında, ateş en sık görülen semptomdur ve bunu öksürük izlemektedir.<sup>5,6</sup> Toksik bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde, en sık rastlanan bulgu buzlu cam opasitesi ile bilateral akciğer tutulumudur.<sup>6,7</sup>

SARS-CoV-2'nin konakçı hücreye girme süreci, spike glikoproteininin reseptöre yani konakçı hücrelerdeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'ye bağlanması ile başlar. Giriş ve bağlanma süreçlerini daha sonra viral membran ve konakçı hücrenin füzyonu takip eder.<sup>8</sup>

ACE2, kardiyovasküler sistemde ve bağışıklık sisteminde hayati bir role sahip olan kalp ve akciğerlerde yüksek oranda eksprese edilen membrana bağlı bir aminopeptidazdır.<sup>9</sup> ACE2, ayrıca akciğerlerin koruma mekanizmalarını da düzenlemektedir. SARS-CoV ve SARS-CoV2, ACE2 reseptörlerine bağlandıktan sonra sırasıyla membran füzyonu ve hücreye giriş gerçekleşir. Başka bir deyişle virüs, membranın dış bölgesinde bulunan reseptörle birlikte hücreye girmektedir. Bu durum, reseptörlerin aşağı doğru regülasyonuna yol açmaktadır.<sup>10</sup> SARS-CoV-2'nin bu koruyucu mekanizmayı bloke etmesi nedeni ile de ölümcül olduğu düşünülmektedir.<sup>11</sup>

T.C. Sağlık Bakanlığı antimalaryal etkinliği bulunan hidrosiklorokini, antiviral etkinliğinin in vitro olarak gösterilmesi ve klinik çalışmalarda iyi sonuçlar vermesi nedeniyle COVID-19 tedavi protokolüne eklemiştir.<sup>12-15</sup> Hastalığın seyrinin ciddiyetine göre azitromisin, favipiravir ya da tocilizumabın tedaviye eklenmesi önerilmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığının önerdiği mevcut tedavi protokolündeki ilaçlar da dâhil olmak üzere, COVID-19 hastalığının tedavisi için henüz kanıtlanmış bir ilaç yoktur. Bu nedenle pek

çok molekülün, in vitro veya klinik çalışmalarla etkinliği araştırılmaktadır. Salgının ortasında, yeni moleküllerin araştırılması ve geliştirilmesi, yoğun, meşakkatli ve uzun bir süreçtir. Moleküler kütüphaneden seçilen ajanlar içerisinde, moleküler docking incelenerek, terapötik açıdan etkili olabilecek ilaçlar tanımlanabilmektedir. Bu kapsamda in silico çalışmalar mevcuttur.<sup>16</sup> Bu derlemede, T.C Sağlık Bakanlığının önerdiği ilaçlar, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından ciddi hastalarda kullanımına izin verilen remdesivir ve immün plazma tedavisi dışındaki COVID-19 hastalığının sağaltımında umut vadeden, in vitro ve klinik etkinlik çalışmaları başlamış ilaçlar ve mezenkimal kök hücre (MKH) tedavisi ele alınmıştır.

## COVID-19 TEDAVİSİNDE ETKİNLİĞİ DEĞERLENDİRİLEN ANTİVİRAL İLAÇLAR

COVID-19 hastalığına neden olan SARS-CoV-2 virüsüne, spesifik bir antiviral ilacın olmaması ve yeni bir ilaç geliştirme aşamasının çok uzun olması nedeniyle daha önce diğer virüslere karşı geliştirilmiş ve insanlarda güvenilirliği gösterilmiş antivirallerin hem in vitro hem de klinik çalışmalarla etkinlikleri araştırılmaktadır.

### UMİFENOVİR

Umifenovir, Rusya ve Çin'de influenza tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. Umifenovir intrasellüler kompartmanlarda viral endositozu ve replikasyonu inhibe etmektedir. Rusya'da 2008 yılında yapılan bir çalışmada, hücre kültürlerinde SARS-CoV virüsünün replikasyonunu inhibe etmede umifenovir ve umifenovir mezilatın etkinliği gösterilmiş ve umifenovir mezilatın umifenovire göre yaklaşık 5 kat daha etkin olduğu tespit edilmiştir.<sup>17</sup> Umifenovirin, ayrıca in vitro olarak SARS-CoV-2'ye karşı etkinliği tespit edilmiş ve Çin'deki COVID-19 tedavi kılavuzlarında erişkinlerde günde 3 kez 200 mg uygulanması önerilmiştir.<sup>18</sup>

Umifenovirin, lopinavir-ritonavir ile kombine kullanımının COVID-19 hastalarında klinik etkinliğini değerlendiren retrospektif bir kohort çalışmasında, umifenovir ve lopinavir/ritonavir kombinasyonunu alan 16 hasta ve sadece lopinavir/ritonavir alan 17 hasta incelenmiştir. 2 grubun

başlangıçtaki laboratuvar parametreleri, klinik durumları ve toraks BT özellikleri benzer bulunmuştur. Nazofarengeal örneklerde, 7 ve 14 gün sonra tekrar virüs saptanmaması ve toraks BT'deki iyileşme açısından kombinasyon tedavisi sadece lopinavir/ritonavir tedavisine göre daha etkin bulunmuştur ( $p<0,05$ ).<sup>19</sup>

Umifenovirin etkinliğini belirlemek için randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulması nedeniyle klinik çalışmalar başlatılmıştır (Tablo 1). Hafif-orta semptomları olan ve altta yatan ek ciddi bir hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının dâhil edildiği bir çalışmada, toplam 86 hastadan 34 hastaya lopinavir/ritonavir, 35 hastaya umifenovir verilmiş ve kontrol grubundaki 17 hastaya herhangi bir antiviral tedavi verilmemiştir. Her 3 grup arasında başlangıç laboratuvar parametreleri, klinik durumları ve toraks BT özelliklerinde farklılık bulunamamıştır. Gruplar arasında 7 ve 14. günde toraks BT'de iyileşme; 7, 14 veya 21 gün sonunda SARS-CoV-2 varlığını gösteren farengal örneklerin sonucunun pozitiften negatif dönme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.<sup>20</sup>

## RİBAVİRİN

Pek çok DNA ve RNA virüsüne etkili bir nükleozid analogu olan ribavirinin in vitro çalışmalarda, interferonlar ile sinerjik etki göstererek SARS-CoV ve MERS-CoV'ye karşı etkinliği tespit edilmiştir.<sup>21,22</sup> SARS-CoV salgınının ilk dönemlerinde ribavirinin, kortikosteroidlerle beraber standart tedavi olarak kul-

lanılmasına karşın daha sonraki çalışmalarda etkinliği gösterilememiş ve anemi gibi yaygın yan etkileri nedeniyle SARS hastalarında kullanımı önerilmemiştir.<sup>23,24</sup> Ribavirinin, 349 MERS hastasını içeren retrospektif bir kohort çalışmasında 90 günlük mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir.<sup>25</sup> Yine benzer fakat 49 hasta içeren bir çalışmada, ribavirin ve interferon alfa-2a kombinasyonunun 14 günlük mortaliteyi azalttığı ama 28 günlük mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir.<sup>26</sup> İn vitro bir çalışmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu azaltmak için EC50'si (ilacın maksimum etkisinin %50'sine eşit bir etki oluşturan molar ilaç konsantrasyonu) 109,50 µM olan yüksek ribavirin konsantrasyonları gerektiği bulunmuştur.<sup>27</sup>

Çin'deki COVID-19 tedavi kılavuzlarında ribavirinin, interferon alfa veya lopinavir/ritonavir ile kombine edilerek, günde 2 veya 3 kez 500 mg uygulanması önerilmiştir.<sup>18</sup> Hong-Kong Üniversitesi araştırmacıları tarafından COVID-19 tedavisi için ribavirin ve interferon beta-1b'nin kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmek üzere bir klinik çalışma başlatılmıştır (Tablo 1).

## NİKLOZAMİD

Oral yoldan, özellikle *Taenia saginata* ve *Hymenolepis nana*'ya karşı kullanılan antihelmintik bir ilaç olan niklozamid, in vitro ortamlarda pek çok virüse karşı etkinlik gösteren ve antiviral olarak kullanılma potansiyeli olan bir ilaçtır. Wu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, niklozamidin Vero-E6 hücrelerinde SARS-CoV replikasyonunu inhibe edebildiği

**TABLO 1:** COVID-19 sağaltımında etkinliği incelenen ilaçlara ait klinik araştırmalar.

| İlaç               | Klinik çalışma numarası               | Kaynak                 |
|--------------------|---------------------------------------|------------------------|
| Umifenovir         | NCT04350684, NCT04260594              | www.clinicaltrials.gov |
| Ribavirin          | NCT04494399                           | www.clinicaltrials.gov |
| Niklozamid         | NCT04345419                           | www.clinicaltrials.gov |
| İnterferon beta-1a | NCT04449380                           | www.clinicaltrials.gov |
| Metilprednizolon   | NCT04341038, NCT04345445              | www.clinicaltrials.gov |
| Bevacizumab        | NCT04275414, NCT04305106, NCT04344782 | www.clinicaltrials.gov |
| Ekulizumab         | NCT04355494, NCT04288713, NCT04346797 | www.clinicaltrials.gov |
| Sirolimus          | NCT04371640, NCT04341675              | www.clinicaltrials.gov |
| Ruksolitininib     | NCT04359290, NCT04361903              | www.clinicaltrials.gov |
| Baricitininib      | NCT04320277, NCT04340232              | www.clinicaltrials.gov |
| Statinler          | NCT04380402, NCT04343001              | www.clinicaltrials.gov |
| Kolsisin           | NCT04322682, NCT04350320              | www.clinicaltrials.gov |
| C vitamini         | NCT04323514, NCT04344184              | www.clinicaltrials.gov |

ve viral antijen sentezinin, 1,56 uM'lik konsantrasyonda tamamen ortadan kalktığı bulunmuştur.<sup>28</sup> Ayrıca niklozamidin, 10 uM'lik konsantrasyonda 48 saat içinde MERS-CoV replikasyonunu 1.000 kata kadar inhibe ettiği bildirilmiştir.<sup>29</sup>

SARS-CoV-2'ye karşı 48 ilacın in vitro aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, 24 ilacın 0,1 ve 10 µM arasında değişen IC<sub>50</sub> (hücre çoğalmasını %50 azaltan inhibitör konsantrasyonu) değerleri ile potansiyel antiviral aktivitesi bulunmuştur.<sup>30</sup> Bu 24 ilaçtan en çok dikkat çeken ise 0,28 µM IC<sub>50</sub> değeri ile potent antiviral aktivite gösteren niklozamid olmuştur. Niklozamidin, COVID-19 hastalarında etkinliğini belirlemek üzere bir klinik çalışma başlamıştır (Tablo 1). Niklozamidin yanı sıra klorokin, favipiravir, nitazoksanid ve ivermektin olmak üzere 5 ilacın etkinliği birbiriyle karşılaştırılacaktır.

### MERİMEPODİB

İnozin-5-monofosfat dehidrojenaz (IMPDH) enziminin güçlü bir inhibitörü olan merimepodib, çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı in vitro antiviral aktivite göstermiştir.<sup>31</sup> IMPDH'nin, SARS-CoV-2'nin replikasyonunda önemli bir protein olan nsp14 ile etkileşebileceği ve IMPDH inhibitörlerinin viral replikasyonun inhibe edilmesinde rol oynayabileceği bildirilmiştir.<sup>32</sup> Bukreyeva ve ark. tarafından merimepodibinin, in vitro ortamda doza bağımlı olarak SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>33</sup>

### İVERMEKTİN

Geniş spektrumlu antiparazit bir ilaç olan ivermektin, pek çok flavivirüsün replikasyonunu inhibe etmektedir.<sup>34</sup> Caly ve ark., ivermektinin in vitro olarak SARS-CoV-2'nin replikasyonunu inhibe ettiğini ve Vero-hSLAM hücrelerinde 48 saatte viral RNA'da yaklaşık 5.000 kat azalma sağladığını tespit etmiştir.<sup>35</sup> Yapılan bir eşleştirilmiş olgu-kontrol çalışmasında, ortalama 150 mcg/kg ivermektin verilen 704 hasta ve kontrol grubunda da toplam 704 hasta incelenmiştir. Çalışma sonucunda, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda ivermektin grubunda ölüm oranının daha az olduğu bulunmuştur (%7,3'e karşı %21,3). Bütün hastalardaki ölüm oranlarının da ivermektin grubunda daha düşük olduğu tespit edilmiştir (%1,4'e

karşı %8,5, p<0,0001). Yazarlar, bu çalışmanın sonuçlarının randomize kontrollü çalışmalarla teyit edilmesi gerektiğini belirtmiştir.<sup>36</sup>

## COVID-19 TEDAVİSİNDE ETKİNLİĞİ ARAŞTIRILAN İMMÜNOMODÜLATÖRLER, ANTIİNFLAMATUARLAR VE DİĞER İLAÇLAR

İmmünomodülatör ajanlar, ciddi COVID-19 vakalarının tedavisinde hiperinflamasyon semptomlarını hafifletmek amacıyla antiviral ilaçlarla kombine kullanım için düşünülebilir.

Sitokin fırtınası çeşitli enfeksiyonlar, sepsis, organ nakli, otoimmün hastalıklar durumunda görülen çok sayıda sitokinin üretilmesi ile ortaya çıkan abartılı sistemik inflamatuvar tepkidir. SARS-CoV-2, alveoler epitelyuma bağlandığında ve büyük ölçüde doku hasarına neden olduğunda, doğal ve adaptif bağışıklık kontrolsüz bir şekilde tetiklenebilir. COVID-19 hastalarında, inflamatuvar cevabın baskın olduğu T yardımcı 1 aktivasyonu vardır, ancak T yardımcı 2 hücreleri de IL-4 ve IL-10 gibi inflamatuvar yanıtı baskılayan sitokinler de salgılayabilir. Hastalığın ciddiyetinin, COVID-19 hastalarında yüksek serum IL-2 reseptörü ve IL-6 seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>37</sup>

### TİP 1 İNTERFERONLAR

Tip 1 interferonların, yapılan çalışmalarda, SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerine karşı in vitro antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>22,38</sup> MERS-CoV virüsüne karşı hayvan modellerinde de interferon beta-1b başarılı olmuştur.<sup>39</sup> Fakat MERS-CoV enfeksiyonu olan hastaları inceleyen retrospektif kohort çalışmalarında, Tip 1 interferonların etkisi gösterilememiştir.<sup>25,26</sup> Çin'deki COVID-19 tedavi kılavuzlarında, ribavirin ile birlikte hastalara günde 2 kez inhalasyon ile 5x10<sup>6</sup> U interferon alfa verilmesi önerilmektedir. COVID-19 tedavisi için interferon beta-1a'nın etkinliğini değerlendirmek üzere klinik çalışma başlatılmıştır (Tablo 1).

### GLUKOKORTİKÖİDLER

Glukokortikoidler, influenza hastalarında mortalite riskinde artış ve SARS-CoV ya da MERS-CoV enfeksiyonu olan hastalarda viral klirensin gecikmesi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>40</sup> COVID-19 tedavisi kapsa-



mında yapılan çok-merkezli ve fazla hastanın katıldığı çalışmalarda, özellikle deksametazonun yatış süresini ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Glukokortikoidlerin, inflamasyonun aracılık ettiği akciğer hasarını azaltarak solunum yetersizliğine ve ölüme doğru ilerlemeyi engelleyebileceği fikrinden hareketle COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda, tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı açık etiketli bir çalışma tasarlanmıştır. Rastgele seçilen 2.104 hasta, 10 güne kadar oral veya intravenöz (IV) deksametazon (günde bir kez 6 mg dozda) alırken, 4.321 hastaya standart bakım uygulanmıştır. Deksametazon grubunda 28 günlük ölüm oranının azaldığı görülmüştür.<sup>41</sup>

Çin’de, COVID-19 pnömonisi olan 201 hasta ile yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, ARDS gelişen 41 olguda metilprednizolon tedavisinin ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir (risk oranı 0,38; 95% güven aralığı, 0,20-0,72; p=0,003).<sup>42</sup> Özellikle akciğer hasarı veya solunum yetersizliği olan COVID-19 hastalarında, kortikosteroidlerin etkinliğini belirlemek üzere pek çok klinik çalışma başlamıştır (Tablo 1).

### BEVASİZUMAB

Bevasizumab, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ne bağlanan ve onu nötralize eden rekombinant bir monoklonal antikordur. VEGF inhibisyonu, yeni kan damarlarının oluşumunu (anjyogenez) engeller. Bevasizumabın yaygın yan etkileri hipertansiyon, proteinüri, tromboembolik olaylar, gastrointestinal perforasyon ve yara iyileşmesinin gecikmesidir. Hayvan çalışmalarında, VEGF inhibisyonunun akut akciğer hasarı ve ARDS’de terapötik hedef olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir.<sup>43,44</sup> Çin’de, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan hastalarda yapılan bir çalışmada, sağlıklı insanlara göre COVID-19 hastalarının kanlarında VEGF konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>45</sup> Araştırmacılar, tüm bu verilerden hareketle bevasizumabı, COVID-19 hastalarındaki akut akciğer hasarını ve ARDS’yi tedavi etmek için umut verici bir ajan olarak düşünümler ve klinik çalışmaları başlatmışlardır (Tablo 1)

### EKULİZUMAB

Paroksizmal nokturnal hemoglobüri ve atipik hemolitik üremik sendrom tedavisinde kullanılan eku-

lizumab, kompleman proteini C5’e bağlanan ve bu proteinin C5a ve C5b’ye parçalanmasını önleyen bir monoklonal antikordur. Ekulizumab, meningokok hastalığı insidansının normal popülasyona göre 1.000-2.000 kat artmasıyla ilişkilendirilmiştir ve ekulizumab tedavisine başlamadan önce meningokok aşularının uygulanması önerilmektedir.<sup>46</sup> Kompleman sistemi, SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinin neden olduğu akut akciğer hastalıklarının gelişiminde rol oynamaktadır.<sup>47</sup> Ekulizumabın, membran-atak kompleksinin oluşumunu engelleyerek, kritik COVID-19 hastalarında pulmoner hasarı engelleyebileceği düşünülmüş ve klinik çalışmalar başlatılmıştır (Tablo 1). İtalya’da yoğun bakımda takip edilen ve ciddi pnömonisi veya ARDS’si olan 4 COVID-19 hastasının, ekulizumab ile iyileştiği rapor edilmiştir.<sup>48</sup> Bu 4 hastaya, aynı zamanda lopinavir/ritonavir, hidroksiklorokin ve 6 g C vitamini verilmiştir.

### SİROLİMUS

Renal transplantasyonda rejeksiyon profilaksisinde kullanılan rapamisin, memeli hedefi (mTOR) inhibitörü olan sirolimus, T-hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe etmektedir. Sirolimus ve bir başka mTOR inhibitörü olan everolimusun in vitro bir çalışmada, MERS-CoV enfeksiyonunu yaklaşık %60 oranında azalttığı tespit edilmiştir.<sup>49</sup> Ayrıca H1N1 pnömonisi ve akut solunum yetmezliği olan 38 hastanın yer aldığı bir çalışmada, 19 hastaya sirolimus ve kortikosteroid tedavileri diğer 19 hastaya sadece kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Çalışma sonucunda, mTOR inhibitörü alan grupta, oksijen ihtiyacında ve ventilatörde kalma süresinde anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir.<sup>50</sup> Sirolimusun, COVID-19 hastalığında da etkin olabileceği düşünülerek klinik çalışma başlatılmıştır (Tablo 1).

### RUKSOLİTİNİB VE BARİSİTİNİB

Janus kinaz (JAK)lar olan JAK 1 ve JAK 2’nin inhibitörleri ruksolitinib ve barisitininin, ciddi akciğer hasarı olan COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasını önleyerek, klinik iyileşme sağlayabileceği düşünülmesiyle pek çok klinik çalışma başlatılmıştır (Tablo 1). Ruksolitinibin mast hücrelerinin degranülasyonunu ve IL-6, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>51</sup> Barisitininib JAK inhibitörü

olmasının yanı sıra numb ilişkili kinaz (NAK) inhibitörü olarak da bilinmektedir. NAK ailesinden özellikle adaptör ilişkili kinaz-1 (AAK1)'e karşı yüksek afinitesi vardır. AAK1 kltrin aracılı endositozun önemli bir regülatörüdür.<sup>52</sup> AAK1 inhibisyonunun pek çok virüse karşı in vitro ve in vivo etkinliği gösterilmiştir.<sup>53</sup> Barisitinibin hem antiviral hem antiinflamatuvar etki ile COVID-19 hastalarında işe yarayabileceği hipotezi öne sürülmüştür.<sup>52</sup>

## STATİNLER

Kardiyoprotektif etkileri nedeniyle özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda kullanılan statinler aynı zamanda antiinflamatuvar ve immüno-modülatör etkilere sahiptir. Statinlerin çok sayıda sitokin ve kemokinin ekspresyonunu azaltarak immün ve inflamatuvar hücreleri etkiledikleri gösterilmiştir.<sup>54</sup> İn vitro çalışmalarda, atorvastatin ve rosuvastatinin influenza virüsü H1N1 ve H3N2 suşlarının proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>55</sup> SARS-CoV enfeksiyonunda *MYD88* geninin aşırı indüklenmesi ve MERS-CoV enfeksiyonlarında *MYD88* geninin ekspresyonundaki bozuklukların yüksek mortaliteyle ilişkilendirilmesinden hareketle, hipoksi durumunda *MYD88* seviyelerini stabilize eden statinlerin bu enfeksiyonlarda erken dönemde kullanımının fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür.<sup>56</sup> Randomize, kontrollü bir çalışmanın retrospektif analizinde, rosuvastatin kullanımı sepsis kaynaklı ARDS'li hastalarda yüksek IL-18 seviyesi ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir.<sup>57</sup> Toplum kaynaklı pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan 787 hastada yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında ise hastaneye yatmadan önce statin kullanan hastalarda 30 günlük mortalitenin anlamlı şekilde daha az olduğu bulunmuştur.<sup>58</sup> Araştırmacılar, statinlerin COVID-19 hastalarında etkinliğini belirlemek için klinik araştırmalara başlamıştır (Tablo 1).

## KOLŞİSİN

Akut gut artriti, ailesel Akdeniz ateşi, perikardit, Behçet hastalığı gibi hastalıklarda kullanılan kolşisin nötrofillerin mikrotübüllerine bağlanarak antiinflamatuvar etki göstermektedir. Kolşisinin terapötik indeksi dardır ve hepatik/renal yetmezlik ya da kolşisin seviyelerini artıran eş zamanlı diğer ilaçların kullanımında kolşisin dozunun azaltılması gerekebilir. Hepatik ya

da renal yetersizliği olan hastalarda kolşisin ile güçlü CYP3A4 (örneğin lopinavir/ritonavir) ya da p-glikoprotein inhibitörlerinin (örneğin azitromisin) eş zamanlı uygulanması kontrendikedir, eş zamanlı kullanımda ölüme varan kolşisin toksisiteleri bildirilmiştir.<sup>59</sup> Deneysel modellerde, NLRP3 inflamazomunun ARDS ve akut akciğer hasarının gelişiminde rol oynaması ve kolşisinin NLRP3'ün inhibitörü olmasından hareketle klinik çalışmalar başlatılmıştır (Tablo 1).

## ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

SARS-CoV-2'nin hedef hücrelere giriş için ACE2 reseptörlerini kullanmasından hareketle, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), ibuprofen ve tiazolidindionların ACE2 ekspresyonunu artırarak virüsün hücre içine girişini artırabileceği endişesi dile getirilmiştir.<sup>60</sup> Aksine ACE2'nin anjiyotensin 2'yi anjiyotensin 1-7'ye dönüştürerek, vazokonstriksiyonu azalttığı ve akut akciğer hasarını önleyebileceği de düşünülmüştür.<sup>61,62</sup> ACE inhibitörleri, ARB, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri veya tiyazid diüretikleri ile tedavi gören 4.357 hastanın COVID-19'a yakalanma olasılığı ve ölüm riskinin kontrol grubuna karşı değerlendirildiği bir çalışmada tek bir ilaç sınıfı ile SARS-CoV-2 test sonucunun pozitif çıkması arasında bir ilişki bulunmamıştır.<sup>63</sup>

## C VİTAMİNİ

Serbest radikalleri etkisiz hâle getiren bir antioksidan olan C vitamini, kollajen yapımı ve doku onarımı için gerekli olan bir vitamindir. Yoğun bakımda yatan ciddi sepsisli 24 hastada yapılan faz 1 çalışmasında, 4 gün boyunca toplam 200 mg/kg/gün C vitamini alan hastaların, plasebo ve daha düşük doz IV vitamin C (50 mg/kg/gün) alanlara göre daha düşük SOFA skorlarına sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca yüksek doz C vitamini tedavisi CRP ve prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçlerde ve endotel hasarının göstergesi olan trombomodulin seviyelerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir.<sup>64</sup> Randomize, klinik bir çalışmada, 50 mg/kg C vitaminin organ disfonksiyonu skorlarını, CRP ve trombomodulin seviyelerini etkilemediği, 28 günlük mortaliteyi ve hastaların yoğun bakımda kalış süresini azalttığı bildirilmiştir. Yazarlar, bu bulguların çoklu karşı-

laştırmalar yapılmayan analizlere dayandığını ve C vitamininin ARDS ve sepsisteki etkinliğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.<sup>65</sup> Sepsis ve/veya ARDS'si olan COVID-19 hastalarında yüksek doz C vitamininin etkinliğini belirlemek için klinik çalışmalar başlatılmıştır (Tablo 1).

## COVID-19 TEDAVİSİNDE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

MKH tedavisi Tip 2 diyabet, graft-versus-host hastalığı ve sistemik lupus eritematosus gibi hastalıkların tedavisinde etkili ve güvenli bir şekilde kullanılmıştır. İyileşme MKH'nin immünomodülatör etkisine bağlanmıştır. Bu hücreler parakrin sekresyonu ile sitokin salımını artırır ve bu immünomodülasyon ile sonuçlanmaktadır. MKH'lerin immünomodülatör etkileri viral RNA'nın veya patojen-kaynaklı lipopolisakkaritlerin MKH'lerin toll benzeri reseptörleri uyarmasıyla başlamaktadır.<sup>66-68</sup>

MKH'ler, yağ dokuları, kemik iliği, göbek kordonu, fetal karaciğer dâhil olmak üzere çeşitli kaynaklardan elde edilebilmektedir. MKH'ler ayrıca karın yağ yastığı gibi çeşitli erişkin dokularından ve plasenta, kordon kanı ve amniyotik sıvı gibi dokulardan izole edilebilmektedir. MKH'nin depolanabilmeleri, uygun ve kısa bir sürede hacim olarak genişleyebilmeleri, terapötik amaçlar için tekrar tekrar kullanılabilmelerini sağlamaktadır.<sup>69</sup>

Etkili terapilerin eksikliği ve immünolojik tedaviler yetersiz olabileceğinden, güçlü immünomodülatör yetenekleri nedeniyle MKH'ler COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasını önlemek veya hafifletmek ve bu hastalığa bağlı mortaliteyi azaltmak için yararlı etkilere sahip olabilirler.<sup>70</sup>

MKH transplantasyonunun klinik olarak COVID-19 pnömonisi olan 7 hastanın iyileşme sürecini değerlendiren pilot bir klinik çalışmada, hastala-

rın hepsinde transplantasyon öncesi yüksek ateş, nefes darlığı ve düşük oksijen saturasyonu gözlenmiştir. Tedavi, tek bir IV dozda kilogram başına  $1 \times 10^6$  MKH içermektedir. Transplantasyondan sonraki 14 gün boyunca hastalar takip edilmiş ve hiçbir yan etki görülmemiştir. Tedavi sonrası 2. günde tüm hastaların solunum fonksiyonlarında belirgin iyileşme görülmüştür.<sup>67</sup>

## SONUÇ

COVID-19 hastalığının tedavisinde henüz etkinliği kanıtlanmış bir antiviral ilaç bulunmamaktadır. Bununla birlikte favipiravir, remdesivir, hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir, umifenovir, ribavirin, nitazoksanid, niklozamid, merimepodib, ivermektin gibi ilaçların çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkinlikleri nedeniyle özellikle ciddi hastalarda etkinliği klinik çalışmalarla değerlendirme aşamasında olan pek çok ilaç bulunmaktadır. Klinisyenler, bu çalışmaları yakından takip etmeli ve çalışmaların sonuçlarına göre gerekirse mevcut tedavilerin güncellenmesi seçeneğini göz önünde bulundurmalıdır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR

1. Poutanen SM. Human coronaviruses. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p.1148-52.e1143.[Crossref] [PMC]
2. Shi Z, Wang LF. Evolution of sars coronavirus and the relevance of modern molecular epidemiology. In: Tibayrenc M, ed. Genetics and Evolution of Infectious Diseases. 2<sup>nd</sup> ed. 2017. p.601-19.[Crossref] [PubMed] [PMC]
3. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). [Link]
4. World Health Organization. Coronavirus disease (covid-19) pandemic. 2020. Erişim Tarihi: 11.12.20.[Link]
5. Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1092-3.[Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(3):105924.[Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. Radiology. 2020;295(1):16-7.[Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):407-12.[Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020;17(5):259-60.[Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Eur J Intern Med. 2020;76:14-20.[Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;46(4):586-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. 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.[Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949.[Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Kim AY, Gandhi RT (authors), Hirsch MS (section editor), Bloom A (deputy editor). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. UpToDate 2020.[Link]
15. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized clinical trial. medRxiv. [Link]
16. Shah B, Modi P, Sagar SR. In silico studies on therapeutic agents for COVID-19: Drug repurposing approach. Life Sci. 2020;252:117652. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Khamitov RA, Loginova Sla, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. [Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures]. Vopr Virusol. 2008;53(4):9-13. Russian. [PubMed]
18. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60.[Crossref] [PubMed]
19. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against corona virus disease 2019: a retrospective cohort study. J Infect. 2020;81(1):e1-e5.[Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). MedRxiv. 2020.[Crossref]
21. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel  $\beta$  coronavirus replication by a combination of interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin. Sci Rep. 2013;3:1686.[Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RY, Lu HT, Fan KW, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. J Clin Virol. 2004;31(1):69-75.[Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Chiou HE, Liu CL, Buttrey MJ, Kuo HP, Liu HW, Kuo HT, et al. Adverse effects of ribavirin and outcome in severe acute respiratory syndrome: experience in two medical centers. Chest. 2005;128(1):263-72. [Crossref]
24. Tai DY. Pharmacologic treatment of SARS: current knowledge and recommendations. Ann Acad Med Singap. 2007;36(6):438-43.[PubMed]
25. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: a multicenter observational study. Clin Infect Dis. 2020;70(9):1837-44.[Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2014;14(11):1090-5.Erratum in: Lancet Infect Dis. 2015;211(2):13.[Crossref] [PubMed] [PMC]
27. 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.[Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Wu CJ, Jan JT, Chen CM, Hsieh HP, Hwang DR, Liu HW, et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication by niclosamide. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(7):2693-6.[Crossref] [PubMed] [PMC]
29. Gassen NC, Niemeyer D, Muth D, Corman VM, Martinelli S, Gassen A, et al. SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection. Nat Commun. 2019;10(1):5770.[Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Jeon S, Ko M, Lee J, Choi I, Byun SY, Park S, Shum D, Kim S. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(7):e00819-20.[Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Tong X, Smith J, Bukreyeva N, Koma T, Manning JT, Kalker R, et al. Merimepodib, an IMPDH inhibitor, suppresses replication of Zika virus and other emerging viral pathogens. Antiviral Res. 2018;149:34-40.[Crossref] [PubMed]
32. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature. 2020;583(7816):459-68. [Crossref] [PubMed] [PMC]
33. Bukreyeva N, Mantlo EK, Sattler RA, Huang C, Paessler S, Zeldis J. [The IMPDH inhibitor merimepodib suppresses SARS-CoV-2 replication in vitro]. bioRxiv. 2020. [Crossref]



34. Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, Kaptein S, Pastorino B, Dallmeier K, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):1884-94.[Crossref] [PubMed] [PMC]
35. 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. [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. 2020.[Link]
37. Halacı B, Topeli A. Treatment of the cytokine storm in COVID-19. *J Crit Intensive Care.* 2020;11(Suppl. 1):36-40.[Crossref]
38. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect.* 2013;67(6):606-16.[Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- $\beta$ 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis.* 2015;212(12):1904-13.[Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-5.[Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al; Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2020:NEJMoa2021436.[Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.[Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Lin CK, Lin YH, Huang TC, Shi CS, Yang CT, Yang YL. VEGF mediates fat embolism-induced acute lung injury via VEGF receptor 2 and the MAPK cascade. *Sci Rep.* 2019;9(1):11713.[Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Zhang Z, Wu Z, Xu Y, Lu D, Zhang S. Vascular endothelial growth factor increased the permeability of respiratory barrier in acute respiratory distress syndrome model in mice. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2434-40.[Crossref] [PubMed]
45. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.[Crossref] [PubMed] [PMC]
46. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(27):734-7.[Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Wang R, Xiao H, Guo R, Li Y, Shen B. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect.* 2015;4(5):e28.[Crossref] [PubMed] [PMC]
48. Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Madaluno S, Ragazzino A, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):4040-7.[Crossref] [PubMed]
49. Kindrachuk J, Ork B, Hart BJ, Mazur S, Holbrook MR, Frieman MB, et al. Antiviral potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling modulation for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection as identified by temporal kinome analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):1088-99.[Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Wang CH, Chung FT, Lin SM, Huang SY, Chou CL, Lee KY, et al. Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2014;42(2):313-21.[Crossref] [PubMed]
51. Hermans MAW, Schrijver B, van Holten-Nellen CCPA, Gerth van Wijk R, van Hagen PM, van Daele PLA, et al. The JAK1/JAK2-inhibitor ruxolitinib inhibits mast cell degranulation and cytokine release. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(11):1412-20.[Crossref] [PubMed]
52. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):400-2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
53. Bekerman E, Neveu G, Shulla A, Brannan J, Pu SY, Wang S, et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1338-52.[Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Fedson DS. Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2006;43(2):199-205.[Crossref] [PubMed] [PMC]
55. Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M, Haghani A, Ideris A. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int.* 2014;2014:872370.[Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Yuan S. Statins may decrease the fatality rate of Middle East respiratory syndrome infection. *mBio.* 2015;6(4):e01120.[Crossref] [PubMed] [PMC]
57. Rogers AJ, Guan J, Trtchounian A, Hunninghake GM, Kaimal R, Desai M, et al. Association of elevated plasma interleukin-18 level with increased mortality in a clinical trial of statin treatment for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2019;47(8):1089-96.[Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respir Res.* 2005;6(1):82.[Crossref] [PubMed] [PMC]
59. Hung IF, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, To KW, Yeung CK, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):291-300.[Crossref] [PubMed]
60. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21.[Crossref] [PubMed] [PMC]
61. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648-55.[Crossref] [PubMed]
62. Pharmacists ASoH-S. Assessment of evidence for COVID-19-related treatments. 2020. Erişim Tarihi: 11.12.20.[Link]
63. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system Inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441-8.[Crossref] [PubMed] [PMC]
64. Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al; Medical Respiratory Intensive Care Unit Nursing, Fisher BJ, Natarajan R. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med.* 2014;12:32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
65. Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(13):1261-70. Erratum in: *JAMA.* 2020;323(4):379.[Crossref] [PubMed] [PMC]
66. Shetty AK. Mesenchymal stem cell infusion shows promise for combating coronavirus (COVID-19)-induced pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11(2):462-4.[Crossref] [PubMed] [PMC]

67. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2- mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11(2):216-28.[Crossref] [PubMed] [PMC]
68. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(31):e21429.[Crossref] [PubMed] [PMC]
69. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. *Biotechnol Rep (Amst).* 2020;26:e00467. [Crossref] [PubMed] [PMC]
70. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ill COVID-19 patients: the case for compassionate use. *Pain Physician.* 2020;23(2):E71-83.[PubMed]