

# COVID-19 Tedavisinde Antisitokin Hedefli Yaklaşımlar

## Anti-cytokine Targeted Approaches in COVID-19 Treatment

Merve CAMCI<sup>a</sup>, Nilgün KARALI<sup>b</sup>

<sup>a</sup>İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>b</sup>İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Kimya ABD, İstanbul, TÜRKİYE

**ÖZET** Soğuk algınlıklarının %10-30'undan sorumlu olan koronavirüs [coronavirus (CoV)] ailesinde bugüne kadar insanlarda hastalık meydana getiren 6 tür bilinmektedir. Aralık 2019 tarihinde başlayan pnömoni vakalarına sebep olan etkenin, yeni bir CoV türü olduğu tespit edilmiştir. İnsanlarda enfeksiyona sebep olan 7. CoV türüne şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)/(2019-nCoV)] adı verilmiş, SARS-CoV-2'ye bağlı hastalık ise koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] olarak tanımlanmıştır. COVID-19'un klinik özelliklerine bakıldığında asemptomatik bireylerden, akut solunum sıkıntısı sendromu ve çoklu organ yetersizliğine varan tablolara kadar değişken bir seyir gözlenmektedir. Virüs parçacıkları, öncelikle solunum mukozasını ve zamanla diğer hücreleri de enfekte ederek, vücutta bir dizi bağışıklık tepkisiyle sitokinlerin aşırı üretimini tetiklemektedir. Bu yeni virüse etkili aşının ve antiviral tedavinin eksikliği göz önüne alındığında, sitokin fırtınasını inhibe edecek antisitokin hedefli yaklaşımların hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir. Tedavide, sistemik kortikosteroidlerden beklenen olumlu yanıtın alınmaması nedeniyle daha spesifik etki gösteren ilaçlara yönelik ilgi artmıştır. İnflamasyon yanıtında ilk sentezlenen sitokin olan interlökin (IL)-1β yine inflamasyonun başlangıç safhalarında aktive edilen IL-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa sitokin fırtınasını inhibe etmede hedef olabilecek yapılardır. Bu çalışmada, antisitokin hedefli tedavide kullanılabilecek ajanlara yönelik değerlendirmeler yapılmıştır.

**ABSTRACT** In the coronavirus (CoV) family, which is responsible for 10-30% of colds, six species are known to cause disease in humans to date. It was determined that the cause of pneumonia cases that started as of December 2019 is a new type of coronavirus. Seventh type of CoV causing infection in humans was named as severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2/2019-nCoV) and the disease associated with SARS-CoV-2 was defined as coronavirus disease-2019 (COVID-19). When looking the clinical features of COVID-19, a variable course ranges from asymptomatic persons to acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. Virus particles primarily infect the respiratory mucosa and other cells over time, triggering an overproduction of cytokines in the body with a series of immune responses. Given the lack of effective vaccine and the antiviral therapy for this new virus, it is thought that anti-cytokine-targeted approaches to inhibit cytokine storm will positively affect the course of the disease. Due to the lack of positive response from systemic corticosteroids in treatment, interest in drugs with more specific effects has increased. Interleukin (IL)-1β, the first synthesized cytokine in the inflammatory response, IL-6 and tumor necrosis factor-alpha, which is activated in the early stages of inflammation, are the structures that can be targeted in inhibiting cytokine storm. In this study, evaluations were made for the agents that can be used in anti-cytokine-targeted therapy.

**Anahtar Kelimeler:** SARS-CoV-2; COVID-19; sitokin salınım sendromu

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; cytokine release syndrome

## SARS-COV-2'NİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Aralık 2019 itibarıyla Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmeye başlanmıştır.<sup>1</sup> İlk vakaların çoğunun, canlı deniz ürünleri satan Huanan Deniz Ürünleri Pazarı ile bir şekilde teması olduğu tespit edilmiştir ve 1 Ocak 2020 tarihinde hastalığın başlangıç noktası olması gerekçesiyle kapatılmıştır.<sup>2</sup> Yedi Ocak 2020

tarihinde etkenin yeni koronavirüs-2019 [2019-new coronavirus (2019-nCoV)] türü olduğu tespit edilmiştir ve bu 2019-nCoV'a ya da diğer deyişle şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)], bu virüse bağlı olarak gelişen hastalığa ise koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] adı verilmiştir.<sup>1</sup> Hastalık, kısa zamanda neredeyse tüm dünyayı etkisi altına almış ve Dünya

**Correspondence:** Merve CAMCI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** mervecamci@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 28 Jul 2020

**Received in revised form:** 25 Sep 2020

**Accepted:** 12 Oct 2020

**Available online:** 03 Feb 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 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/>).

Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Yine aynı tarihte ülkemizde ilk vaka görülmüştür. Dünya genelinde hastalığa bağlı ilk ölüm ise 11 Ocak 2020 tarihinde bildirilmiştir.<sup>2</sup>

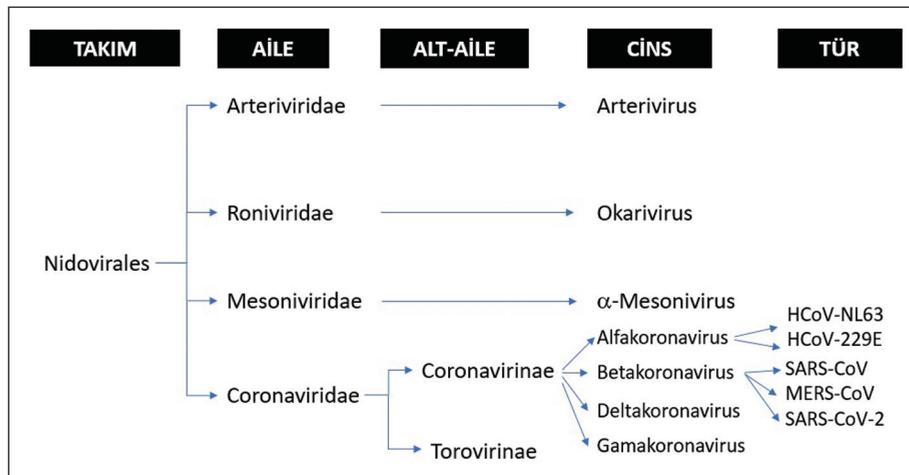
Geçtiğimiz 20 yıl içerisinde COVID-19 dışında 2 önemli CoV enfeksiyonu daha yaşanmıştır: SARS ve Orta Doğu solunum sendromu [Middle East respiratory syndrome (MERS)].<sup>2</sup> SARS, ilk kez Şubat 2003 tarihinde Çin'in Guangdong şehrinde ortaya çıkmıştır.<sup>3</sup> 2004 yılına kadar devam eden hastalıkta, toplam 8.098 vaka ile 774 ölüm bildirilmiştir. Hastalığın bulaş kaynağına dair yapılan incelemelerde, yarasalar tarafından enfekte edilmiş misk kedileri aracılığıyla insanlara bulaştığı tespit edilmiştir. Diğer önemli hastalık olan MERS ise ilk kez 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkmıştır. Hastalık 27 ülkeye yayılarak, 2017 yılına kadar devam etmiştir. Bildirilen toplam vaka sayısı 2.080, ölüm sayısı ise 722'dir.<sup>3</sup> MERS hastalığında aracı konak ise çöl develeridir.<sup>4</sup> Ülkemizde SARS vakası görülmemiş olmakla birlikte, MERS-CoV'a bir kişi rastlanılmıştır. Bu kişi Suudi Arabistan'dan Hatay'a dönen 42 yaşında bir erkektir. Hasta, yaşamına devam edemeyip kısa bir süre zarfında vefat etmiştir.

## KORONAVİRÜSLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Dünya üzerinde önemli hastalıklara neden olan, hayvanlardan insanlara bulaşarak insanlarda hastalık meydana getiren CoV'lar, soğuk algınlıklarının %10-

30'undan sorumludur.<sup>1</sup> Bu nedenle de CoV enfeksiyonları zoonotik olarak nitelendirilmektedir. CoV'lar taksonomik sınıflandırma bakımından *Nidovirales* takımında yer alırlar.<sup>5</sup> *Nidovirales* takımı *Coronaviridae*, *Arteriviridae*, *Roniviridae* ve *Mesoniviridae* olmak üzere 4 familyadan meydana gelmektedir. Bu familyalardan *Coronaviridae* familyası, 2 alt familyaya ayrılmaktadır. *Coronavirinae* alt familyasında 4 cins bulunmaktadır.<sup>6</sup> Alfa ve beta-CoV cinsine ait virüsler memelilerde enfeksiyon yaparken, gama ve delta-CoV'lar kuşlarda enfeksiyona neden olmaktadır.<sup>7</sup> Daha önce insanlarda enfeksiyon yapan 6 CoV türü tanımlanmıştır. Bunlardan 2'si alfa-CoV türü olup, insan koronavirüsü [human coronavirus (HCoV)]-NL63 ve HCoV-229E olarak adlandırılmışlardır. Diğer 4 tanesi ise beta-CoV cinsine ait olup, SARS-CoV ve MERS-CoV'da bu cinste yer almaktadır.<sup>7,8</sup> Bugün pandemiye sebep olan SARS-CoV-2'nin de beta-CoV cinsine ait olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Şekil 1'de *Nidovirales* takımının taksonomik sınıflandırması görülmektedir.

*Nidovirales* takımında yer alan virüslerin ortak özelliklerine bakıldığında, bu virüslerin zarflı, segmentsiz, tek iplikçikli ve pozitif polariteli RNA virüsleri oldukları görülmektedir.<sup>6</sup> Pozitif polariteli RNA'ya sahip olmaları, viral genom RNA'yı mRNA gibi kullanarak, doğrudan protein sentezi gerçekleştirebildikleri anlamına gelmektedir. *Nidovirales*, RNA virüsleri içinde çok büyük genoma sahip virüslerdir, CoV'lar ise en büyük genoma sahip RNA virüs-



ŞEKİL 1: Nidovirales takımının taksonomik sınıflandırması.

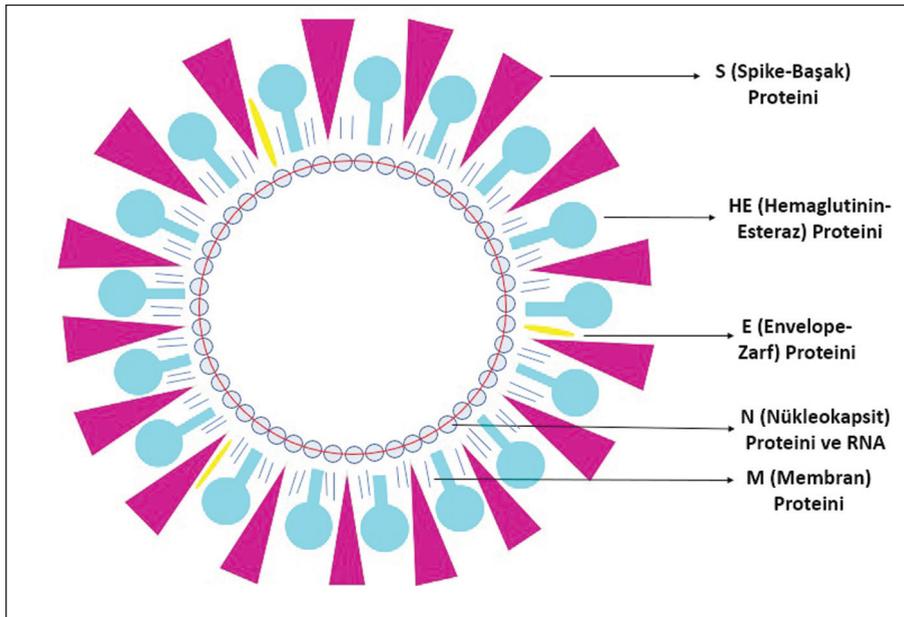
leridir.<sup>5</sup> Çeşitli CoV'ların genomik boyutlarına bakıldığında, SARS-CoV'un 27,9 kb, MERS-CoV'un 30,1 kb ve SARS-CoV-2'nin 29,9 kb genom büyüklüğüne sahip olduğu görülmüştür.<sup>5</sup>

CoV'ların genomik yapısına bakıldığında, genomun 2/3'ünün açık okunma bölgesinin (ORF) 1a ve 1b'den oluştuğu görülmektedir.<sup>3</sup> Bu bölgeler 16 yapısal olmayan proteini kodlamaktadır.<sup>9</sup> Kodlanan bu 16 yapısal olmayan protein daha sonra birleşerek, replikasyon-transkripsiyon kompleksini meydana getirmektedir. Genomun terminal ucunda yer alan 1/3'lük ORF'ler ise "Spike-diken (S), membran (M), envelope-zarf (E) ve nükleokapsit (N)" olmak üzere 4 yapısal proteini kodlamaktadır. S proteini, virüs yüzeyinde dikensi-sivri kısımlar olarak görünmektedir ve virüs yüzeyine taç görünümü vermesi nedeniyle bu virüs ailesine CoV'lar adı verilmiştir (Latince "corona" kelimesi taç anlamına gelmektedir). Virüsün, konak hücredeki reseptörüne bağlanmasında görev alan bir füzyon proteinidir.<sup>10</sup> Pek çok CoV'da S proteini, konak hücrenin proteazları tarafından S1 ve S2 olmak üzere 2'ye ayrılır. S1 proteini, virüsün konak hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasını sağlayan reseptör bağlanma bölgesini (RBD) meydana getirirken; S2 proteini, S proteininin sap kısmını oluşturur.<sup>5</sup> M proteini, virionda en fazla bulunan yapısal protein olup, virionu şekillendirirken aynı zamanda da N'ye bağlanır.<sup>10</sup>

E proteini, virüsün bir araya gelip salınmasında ve patogenezinde rol oynar, iyon kanal aktivitesine sahiptir, bu yolla virüsün inflamazomu uyarmasında etkili olmaktadır.<sup>11</sup> N proteini, N'deki tek protein olup viral genom ile ip üstündeki boncuk konformasyonunda bağlanırken, M proteiniyle de bağ yapmaktadır.<sup>5</sup> Bazı CoV'lar, bu yapısal proteinlerin yanı sıra başka yapısal ve aksesuar proteinleri de kodlamaktadır.<sup>10</sup> Bunlardan bir tanesi beta-CoV'lara özgü bir protein olan hemaglutinin-esteraz (HE) proteindir.<sup>12</sup> SARS-CoV-2'de de bulunan HE proteini S protein aracılı hücre girişine aracılık eder ve virüsün mukozada yayılımına neden olmaktadır.<sup>5</sup> Şekil 2'de CoV şematik yapısı görülmektedir.

## KORONAVİRÜSLERİN YAŞAM DÖNGÜSÜ

Virüsün konak hücreye girmesinde, virüsün RBD'si olan S1 proteini önemlidir. Virüs, konak hücredeki reseptörü ile RBD aracılığıyla etkileşmektedir. O hâlde, her virüsün konak hücrede bir reseptörü bulunmaktadır. CoV'lar, sebebi bilinmemekle birlikte genelde peptidazları hücre reseptörleri olarak seçmektedir. SARS-CoV ve HCoV-NL63 anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'yi [angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2)] reseptör olarak kullanırken MERS-CoV ise dipeptidil peptidaz-4'ü reseptör olarak kullanmaktadır.<sup>5</sup> SARS-CoV-2'nin de SARS-



ŞEKİL 2: Koronavirüs şematik yapısı.

CoV'a benzer şekilde ACE-2'yi reseptör olarak kullandığı yapılan çalışmalarla belirlenmiştir.<sup>7</sup> Virüs, konak hücredeki reseptörüne bağlandığında, S proteininde hücre M'si ile füzyonu sağlayan bir değişiklik meydana gelmektedir.<sup>9</sup> Füzyondan sonra pozitif polariteli viral genom RNA, replike edilmek üzere sitoplazmaya salınmaktadır.<sup>13</sup> Bu aşamadan sonra genomik RNA translasyonu aşamasında poliprotein (pp)1a ve pp1ab pp'lerini kodlamaktadır. Bu pp'lerde virüsün kodladığı proteazlar tarafından 16 yapısal olmayan proteine parçalanmakta ve daha sonra 16 yapısal olmayan proteinden bir kısmı birleşerek, replikasyon-transkripsiyon kompleksini meydana getirmektedir; böylece RNA sentezi için uygun ortam oluşturulmaktadır.<sup>5</sup> Replikasyon-transkripsiyon kompleksi, yapısal ve aksesuar proteinleri kodlayacak olan subgenomik RNA'yı kodlamaktadır.<sup>7</sup> Negatif polariteli, subgenomik RNA mRNA sentezi için kullanılmaktadır, mRNA'nın translasyonu ile elde edilen viral proteinler endoplazmik retikulum-golgi ara kompartmanına taşınmaktadır. Sitoplazmadaki pozitif polariteli genomik RNA ve N proteininden viral N oluşturulmaktadır. N ve kodlanan diğer proteinler birleşerek, olgun virüs yapısını yani virionu meydana getirmektedir.<sup>9</sup> Meydana gelen virionlar, ekzositoz ile hücre dışına salınmaktadır; böylece virüsün yaşam döngüsü tamamlanmaktadır.<sup>14</sup>

## COVID-19 VE SİTOKİN FIRTINASI

COVID-19'un klinik özelliklerine bakıldığında, asemptomatik bireylerden akut solunum sıkıntısı sendromu [acute respiratory distress syndrome (ARDS)] ve çoklu organ yetersizliğine varan tablolara kadar değişken bir seyir gözlenmektedir. Semptomların geneline bakıldığında; ateş, solunum sıkıntısı, boğaz ağrısı ve öksürük görülmekle birlikte kas ve baş ağrısı, koku hissinde kayıp gibi atipik belirtiler de gözlenmektedir. Virüs parçacıkları öncelikle solunum mukozasını, zamanla diğer hücreleri de enfekte ederek, vücutta bir dizi bağışıklık tepkisi ile sitokinlerin aşırı üretimini tetiklemektedir. Bu durumun, COVID-19 hastalarının kritik durumuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>2</sup>

Aşırı miktarda sitokin üretimiyle karakterize duruma sitokin fırtınası ya da sitokin salım sendromu adı verilmektedir. Sitokin salım sendromu, çeşitli ilaçlar,

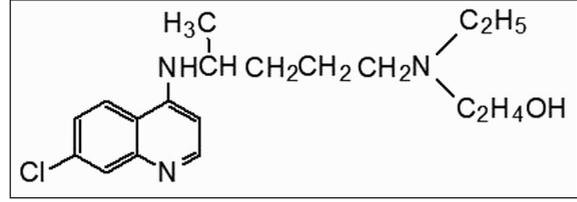
kimyasallar, stres gibi endojen faktörler ya da enfeksiyonlar tarafından tetiklenen bir sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır.<sup>15</sup> İnterlökin (IL)-1, IL-6, IL-18, tümör nekrozis faktör-alfa [tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ )] ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimiyle karakterizedir. Sitokinler, normal immün yanıtta önemli rol oynarken aşırı üretilmeleri, hayatı tehdit edici olabilir ve çoklu organ yetersizliğine yol açabilmektedir. Ağır COVID-19 vakalarında, sitokin fırtınası varlığını gösteren bazı laboratuvar bulguları mevcuttur. Bunlar; giderek yükselen CRP değerleri, ferritin artışı, karaciğer enzimlerinde yükselme, lenfosit değerlerinde düşme ve D-dimer yükselmesi şeklindedir.<sup>16</sup> Ayrıca hastalarda; IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştur.<sup>7</sup> Bu aşırı immün yanıt tablosunda inflamazom aracılı inflamasyonun rolü büyüktür.

Mikroorganizmalar ya da stres gibi endojen faktörler, bağışıklık sistemimizi tetikler. Mikroorganizmalar patojen ilişkili moleküler patern (PAMP) adı verilen yapılara sahiptir. Bu yapılar bir mikroorganizma türünde ortak olarak bulunurken, konak hücrede bulunmazlar. Gr (+) ve Gr (-) bakterilerde bulunan peptidoglikan tabaka ya da bazı Gr (-) bakterilerde bulunan endotoksinler bu yapılardandır. Nekroza uğramış bir hücre gibi stres altındaki hücreler ise tehlike ilişkili moleküler patern (DAMP) adı verilen yapıları salgırlar.<sup>17</sup> Makrofajlar, doğal katil hücreler gibi konağın doğal bağışıklık hücreleri patern tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla bu moleküler paternleri tanırlar. Hücredeki yerleşim yerine göre M yerleşimli ve sitoplazmik yerleşimli olmak üzere 2'ye ayrılan PRR'ye M'den yerleşen Toll-benzeri reseptörler ve sitoplazmada yerleşen Nod-benzeri reseptörler örnek olarak verilebilir. İnflamazomlar, PAMP ya da DAMP adı verilen yapıların uyarısıyla birleşen protein kompleksleridir. Uyarının kaynağına göre inflamazomun yapısı farklılık göstermektedir.<sup>18</sup> CoV'ların genomunda yer alan ORF 3a ve 8b kodlu aksesuar proteinlerle E proteininin inflamazomunu doğrudan uyardığı bilinmektedir.<sup>16</sup> İnflamazomun uyarılmasıyla meydana gelen kompleksi otoproteolitik yıkıma uğrar ve inaktif prokaspaz-1 aktifleşerek, aktif kaspaz-1 formuna dönüşür. Kaspazlar, çoğunluğu apoptozdan sorumlu bir protein ailesidir.<sup>19,20</sup> Ancak kaspaz-1 gibi bazı üyeleri, inflamasyondan so-

rumludur ve özellikle mikrobiyal patojenlere karşı verilen immün yanıtta önem taşımaktadır. Aktifleşen kaspaz-1 IL-1 $\beta$ 'yi aktifleştirmekte, IL-1 $\beta$  ise sırasıyla IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'yı aktive ederek, hiperimmün yanıtı neden olmaktadır. Diğer sitokin düzeylerinin artışına sebep olan faktör, temelde IL-1 $\beta$ 'dir.<sup>16</sup> Bunun yanı sıra inflamasyonun başlangıcında aktifleşen IL-6'nın karaciğere giderek, CRP ve fibrinojen gibi proteinlerin düzeylerini yükselttiği ve T hücre fonksiyonuna zarar verdiği, yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.<sup>21</sup>

## COVID-19 VE ANTİSİTOKİN TEDAVİLER

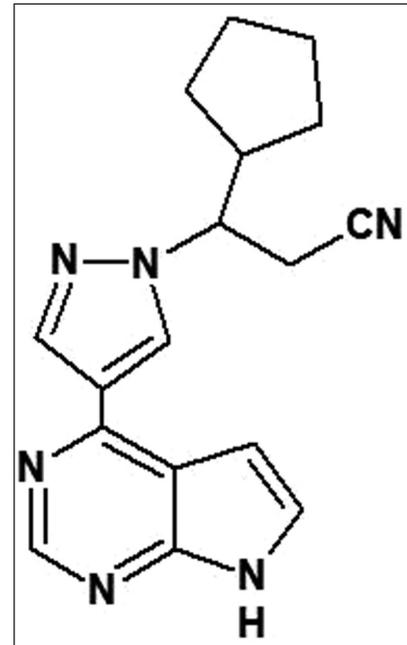
SARS-CoV-2'ye etkili bir aşının ve antiviral tedavinin eksikliği göz önüne alındığında, mevcut tedaviler genellikle solunum desteği ve semptomatik tedavi üzerine yoğunlaşmıştır.<sup>7</sup> Bu doğrultuda, inflamatuvar sitokin yolağının inhibe edilmesiyle hastalığın seyrinde olumlu yönde değişim meydana gelebileceği düşünülmektedir. Tedavide, sistemik kortikosteroidlerden beklenen olumlu yanıtın alınamaması nedeniyle daha spesifik etki gösteren ilaçlara yönelik ilgi artmıştır. İnflamasyon yanıtında ilk sentezlenen sitokin olan IL-1 $\beta$ , yine inflamasyonun başlangıç safhalarında aktive edilen IL-6 ve TNF- $\alpha$  sitokin fırtınasını inhibe etmede hedef olabilecek yapılardır. Bu amaçla çoğunlukla biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Araştırılmaya alınan ilk molekül tocilizumab (Actemra, Genentech, USA) bileşiğidir. Tocilizumab, IL-6 inhibisyonu yaparak etki gösteren bir insanlaştırılmış monoklonal antikordur, romatoid artrit ve juvenil idiyopatik artrit tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Ciddi COVID-19 vakalarında kullanımıyla ilgili araştırmalar devam etmektedir.<sup>21,22</sup> Etkinliği incelenen biyolojik ajanlardan birisi de IL-1 antagonisti olan anakinra (Kineret, Amgen, US)'dır. Anakinra, romatoid artrit tedavisinde kullanılmak üzere onay almış olup, IL-1 inhibisyonu yaparak etki göstermektedir. Filocamo ve ark.nın bildirdikleri raporda, anakinra uygulamasından sonra hastalarda CRP, ferritin ve karaciğer enzim değerlerinde anlamlı bir düşüşle arteriyel oksijen basıncında yükselme gözlenmiştir.<sup>23</sup> Bunların dışında sarilumab (Kevzara, Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, France), bevacizumab, siltuximab, pembrolizumab gibi ajanlar üzerindeki araştırmalar devam etmektedir.



ŞEKİL 3: Hidroksiklorokin kimyasal formülü.

### Hidroksiklorokin (Plaquenil, Sanofi, France):

Klorokinin hidroksillenmiş türevidir, daha az toksik olması nedeniyle klorokinin yerini almıştır. Ana halka yapısı olarak, 4-aminokinolin yapısına sahiptir. İlk defa 1946 yılında sentezlenen bileşik, malarya ve amebiyazis tedavisinde kullanılmasının yanı sıra romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarda da kullanılmaktadır. Bileşiğin, otoimmün hastalıklardaki etkinliği, güçlü bir immünomodülatör olmasından kaynaklanmaktadır. İn vitro hücre modellerinde hidroksiklorokin IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra hidroksiklorokin, yapısında taşıdığı bazik amino gruplarıyla zayıf bazik özellik göstermektedir. CoV'un hücreye endozomal yolla girişi için gerekli asit ortam pH'sini yükselterek, virüsün bu yolla hücreye girişini engelleyebileceği düşünülmektedir.<sup>24,25</sup>



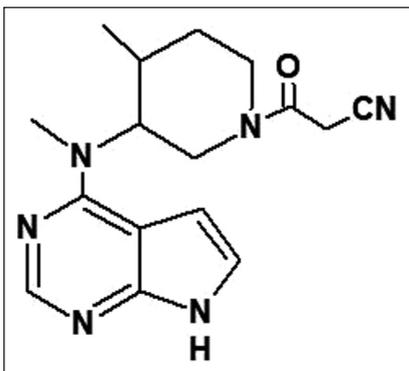
ŞEKİL 4: Ruksolitinin kimyasal formülü.

Şekil 3'te hidroksiklorokinin kimyasal formülü görülmektedir.

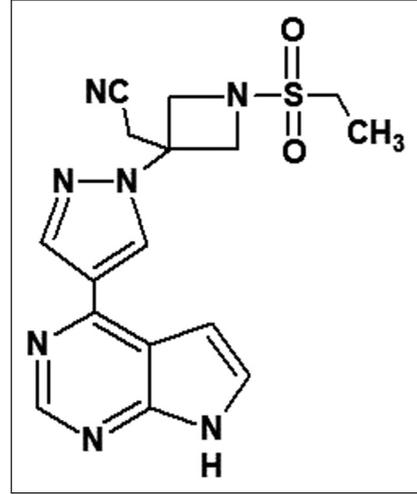
**Ruksolitinib (Jakafi, Incyte Corporation, US):** Ruksolitinib (INCB018424), Janus kinaz (JAK)1 ve JAK2 üzerinde kompetitif inhibisyon yaparak etki gösteren ilk JAK inhibitörüdür.<sup>26-28</sup> JAK yolağının inhibisyonu ile IL-6 üretiminin inhibe edildiği fare modellerinde gösterilmiştir. Kasım 2011 tarihinde miyelofibrozis tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Bileşiğin yapısına bakıldığında, 7H-pirolo[2,3-d]pirimidin ana halkası taşıdığı görülmektedir. Üç Nisan 2020 tarihi itibarıyla COVID-19 pnömonisindeki etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Şekil 4'te ruksolitinibin kimyasal formülü görülmektedir.

**Tofacitinib (Xeljanz, Pfizer, US):** Tofacitinib (CF-690,550); JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2 üzerinde inhibisyon yaparak etki göstermektedir.<sup>29,30</sup> Bu inhibisyon ile eklem dokuda, inflamatuvar mediyatörlerin oluşumunu inhibe ettiği fare modellerinde gösterilmiştir. Romatoid artrit tedavisinde kullanım onayı alan ilk JAK inhibitörü olmasının yanı sıra psöriyatik artrit, ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır.<sup>29-31</sup> Etki mekanizması itibarıyla COVID-19 pnömonisine karşı etkinliği araştırılmaya devam etmektedir. Şekil 5'te tofacitinibin kimyasal formülü görülmektedir.

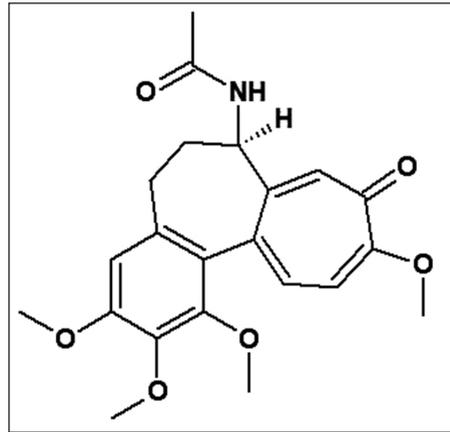
**Baricitinib (Olumiant, Eli Lilly, US):** Baricitinib, selektif olarak JAK1 ve JAK2 üzerinde inhibisyon yapmaktadır.<sup>30</sup> JAK inhibitörlerinde seçicilik molekülün adenosin trifosfat bağlama bölgesindeki amino asit kalıntısı etkileşimleriyle sağ-



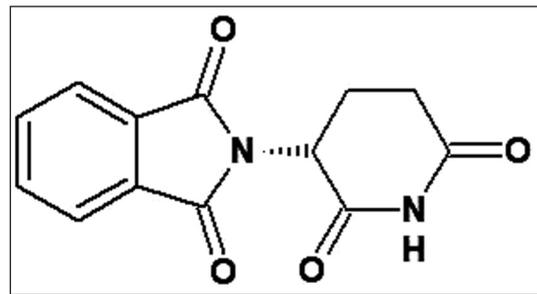
ŞEKİL 5: Tofacitinibin kimyasal formülü.



ŞEKİL 6: Baricitinibin kimyasal formülü.



ŞEKİL 7: Kolşisinin kimyasal formülü.



ŞEKİL 8: Talidomidin kimyasal formülü.

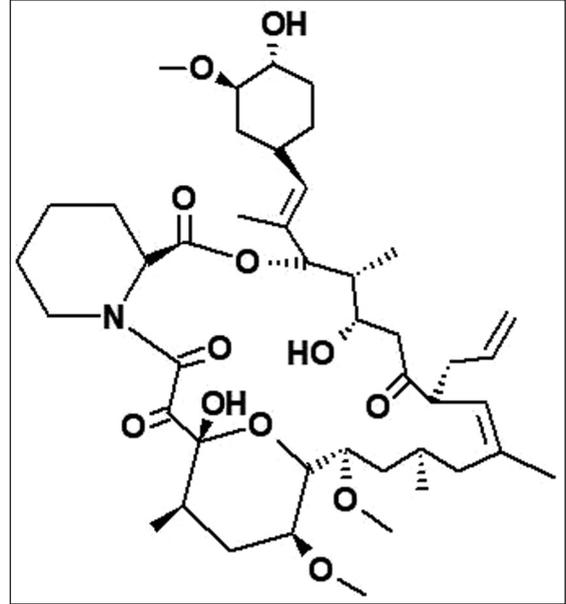
lanmaktadır.<sup>32</sup> Birden fazla TNF antagonistine yanıt vermeyen romatoid artrit hastalarında kullanılmak üzere 2018 yılında onay almıştır.<sup>33,34</sup> Baricitinib, JAK yolağının yanı sıra AP2-ilişkili protein kinaz 1 (AAK1) üzerinde de inhibisyon göstermektedir. SARS-CoV-2, hücreye ACE-2 aracılı endositoz ile

giriş yapmaktadır. Bu endositozu düzenleyen enzimlerden bir tanesi AAK1'dir. Baricitinibin, hem AAK1 inhibisyonu ile virüsün hücreye girişini engellemede hem de JAK inhibisyonu ile meydana getirdiği sitokin fırtınasını inhibe etmede fayda sağlayacak bir ajan olabileceği düşünülmektedir.<sup>35</sup> COVID-19 üzerindeki etkinliği incelenen bileşiklerdendir (NCT04320277, NCT04340232, NCT04321993). Şekil 6'da baricitinibin kimyasal formülü görülmektedir.

**Kolşisin (Gloperba, Avion, US):** *Colchicum* cinsi bitkilerden elde edilen trisiklik yapıda doğal bir üründür. Bileşik, 7-konumunda kiral merkez içermektedir ve S-enantiyomeri aktiftir. 1961 yılında akut gut ataklarının tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır.<sup>36</sup> Sitokin salgılanması, hücre göçü gibi hücrenel süreçlerde önemli rol oynayan mikrotübüllerde  $\beta$ -tübülüne bağlanarak tübülün polimerizasyonunu inhibe etmektedir.<sup>37</sup> Yapılan çalışmalarda kolşisinin, proinflatuar sitokinlerden TNF- $\alpha$  ve özellikle de IL-1 $\beta$ 'nin oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra dönüştürücü büyüme faktörü-1 $\beta$  gibi antiinflatuar maddelerin de düzeylerini yükselttiği bulunmuştur.<sup>38</sup> Klinik araştırmalarla COVID-19'a bağlı ölüm oranları düşürmedeki etkinliği incelenmektedir (NCT04322682, NCT04328480, NCT04326790). Şekil 7'de kolşisinin kimyasal formülü görülmektedir.

**Talidomid (Thalomid, Celgene, US):** Günümüzde doku reddi hastalığında, multipl miyelomda, HIV ile ilişkili durumların tedavisinde ve eritema nodosum leprosum tedavisinde kullanılmaktadır. Yapısında isoindol-1,3-dion ana halkası taşımaktadır. Halkaya bağlı piperidin grubu üzerinde bir kiral merkez yer almaktadır ve bileşiğin R-enantiyomeri aktiftir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte TNF- $\alpha$  düzeylerini düşürerek, antiinflatuar etki göstermektedir.<sup>39</sup> Bu nedenle de COVID-19 tedavisinde klinik araştırmaya alınmıştır (NCT04273581, NCT04273529). Şekil 8'de talidomidin kimyasal formülü görülmektedir.

**Takrolimus (Prograf, Astellas Pharma, US):** Organ transplantasyonu sonrası doku reddini engellemek için kullanılan immünsupresif bir ajandır. İlk kez Japonya'da *Streptomyces tsukabaensis* isimli bakteriden 1987 yılında izole edilmiştir.<sup>40</sup> IL-2 üreti-



ŞEKİL 9: Takrolimusun kimyasal formülü.

minde rol alan kalsinörin inhibisyonu yaparak etki etmektedir. Yirmi üç üyeli makrolid lakton yapısı taşımaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı akciğer hasarına karşı etkileri incelenmektedir (NCT04341038). Şekil 9'da takrolimusun kimyasal formülü görülmektedir.

## SONUÇ

SARS-CoV-2 için etkili bir aşının ve antiviral tedavinin eksikliği, ayrıca virüsün mutasyona uğraması nedeniyle geliştirilmesi hedeflenen aşıların ve antiviral ilaçların etkinliğinin, ülkeler bazında değişebileceği göz önüne alındığında, ağır seyreden COVID-19 vakalarında antisitokin hedefli tedavi yaklaşımları daha da önem kazanmaktadır. Bu amaçla etkinliği denenilen ilaçlardan IL-6 inhibitörü tocilizumab ile ölüm riskinin azaldığı belirlenmiştir. IL-1 inhibisyonu yapan anakinra ile yapılan çalışmalarda CRP değerlerinde düşme, karaciğer enzim düzeylerinde normale dönüş ve arteriyel oksijen basıncında yükselme olduğu gözlenmiştir. IL-1 ve IL-6 düzeylerinin düşmesinin, tedavide COVID-19'a bağlı ARDS ile sitokin fırtınasını inhibe etmede fayda sağladığının gösterilmesi, SARS-CoV ve MERS-CoV'da kötü prognozla ilişkilendirilen yükselen TNF- $\alpha$  düzeylerinin düşürülmesinin de fayda sağlayacağını düşündürmektedir. Bu doğrultuda, hastalığın seyirinde olumlu değişim-

ler sağlması nedeniyle IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuar sitokinler ve JAK yolağı, COVID-19 tedavisinde hedef olarak seçilebilecek yapılar arasında yer almaktadır.

### 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

**Fikir/Kavram:** Nilgün Karalı, Merve Camcı; **Tasarım:** Nilgün Karalı, Merve Camcı; **Denetleme/Danışmanlık:** Nilgün Karalı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Merve Camcı; **Analiz ve/veya Yorum:** Merve Camcı; **Kaynak Taraması:** Merve Camcı; **Makalenin Yazımı:** Merve Camcı; **Eleştirel İnceleme:** Nilgün Karalı; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Nilgün Karalı.

## KAYNAKLAR

1. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [İnternet]. [Erişim tarihi: 02.06.2020]. [2019-nCoV Disease Guide (Science Board Study)]. [Link]
2. Singhal T. A Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020;87(4):281-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Dyal J, Gross R, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG Jr, Hensley LE, et al. Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome: current therapeutic options and potential targets for novel therapies. Drugs. 2017;77(18):1935-66. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Ak Ö. Soğuk algınlığından ölümcül salgına! Küresel kabus: koronavirüs ve COVID-19. Bilim ve Teknik. 2020;53(628):14-27. [Link]
5. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier HJ, Bickerton E, Britton P, eds. Coronaviruses: Methods and Protocols. 1st ed. New York: Humana Press; 2015. p.1-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Cong Y, Verlhac P, Reggiori F. The interaction between nidovirales and autophagy components. Viruses. 2017;11;9(7):182. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;13;7(1):11. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Rehman SU, Shafique L, Ihsan A, Liu Q. Evolutionary trajectory for the emergence of novel coronavirus SARS-CoV-2. Pathogens. 2020;23;9(3):240. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human coronaviruses: a review of virus-host interactions. Diseases. 2016;25;4(3):26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020;92(4):418-23. Erratum in: J Med Virol. 2020;92(10):2249. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. Turk J Med Sci. 2020;21;50(SI-1):620-32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res. 2011;81:85-164. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Wang X, Zou P, Wu F, Lu L, Jiang S. Development of small-molecule viral inhibitors targeting various stages of the life cycle of emerging and re-emerging viruses. Front Med. 2017;11(4):449-61. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Zhu X, Liu Q, Du L, Lu L, Jiang S. Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines. J Thorac Dis. 2013;5 Suppl 2(Suppl 2):S142-8. [PubMed] [PMC]
15. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer. 2018;15;6(1):56. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;46(5):846-8. Erratum in: Intensive Care Med. 2020;46(6):1294-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Ramadan A, Land WG, Paczesny S. Editorial: danger signals triggering immune response and inflammation. Front Immunol. 2017;8:979. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nat Med. 2015;21(7):677-87. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Scheer JM. Caspase-1. In: Rawlings ND, Salvasen G, eds. Handbook of Proteolytic Enzymes. 3rd ed. Cambridge: Elsevier; 2013. p.2237-43. [Crossref]
20. Puccini J, Kumar S. Caspases. Encyclopedia of Cell Biology. 2016;3:364-73. [Crossref]
21. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2020;54:62-75. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol. 2020;8(2):E474-84. [Crossref]
23. Filocamo G, Mangioni D, Tagliabue P, Aliberti S, Costantino G, Minoia F, et al. Use of anakinra in severe COVID-19: a case report. Int J Infect Dis. 2020;96:607-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov. 2020;6:16. [Crossref] [PMC]
25. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(3):155-66. [Crossref] [PubMed]

26. Čokić VP, Mitrović-Ajtić O, Beleslin-Čokić BB, Marković D, Buač M, Diklić M, et al. Proinflammatory cytokine IL-6 and JAK-STAT signaling pathway in myeloproliferative neoplasms. *Mediat Inflamm*. 2015;2015:1-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Bronson J, Dhar M, Ewing W, Lonberg N. Chapter Thirty-One- To Market, To Market-2011. *Annu Rep Med Chem* 2012;47:499-569. [[Crossref](#)]
28. Wang W, Diao Y, Li W, Luo Y, Yang T, Zhao Y, et al. Design, synthesis and structure-activity relationship study of aminopyridine derivatives as novel inhibitors of Janus kinase 2. *Bioorg Med Chem Lett*. 2019;15;29(12):1507-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Zhi S, Liu D, Liu Y, Liu B, Wang D, Chen L. An efficient method for synthesis of tofacitinib citrate: an efficient method for synthesis of tofacitinib citrate. *J Heterocyclic Chem*. 2016;53(4):1259-63. [[Crossref](#)]
30. Dhar TGM, Dyckman AJ. 5.12- Evolution of small-molecule immunology research-changes since CMC II. In: Chackalamannil S, Rotella D, Ward SE, eds. *Comprehensive Medicinal Chemistry III*. 3rd ed. Oxford: Elsevier; 2017. p.395-419. [[Crossref](#)]
31. Padjen I. Chapter 3- Drugs used in rheumatic disease. In: Atzeni F, Masala IF, Aletaha D, Lee M, eds. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. 1st ed. London: Elsevier; 2018. p.39-76. [[Crossref](#)]
32. Mayence A, Vanden Eynde JJ. Baricitinib: a 2018 novel FDA-approved small molecule inhibiting janus kinases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12;12(1):37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Ebied AM, Na J, Cooper-DeHoff RM. New drug approvals in 2018 - another record year! *Am J Med*. 2019;132(9):1038-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Koumaki D, Koumaki V, Lagoudaki E, Bertsias G. Palmoplantar pustulosis-like eruption induced by baricitinib for treatment of rheumatoid arthritis. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019;19;7(1):001383. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e1. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10241):1906. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(1):117-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Montealegre-Gómez G, Garavito E, Gómez-López A, Rojas-Villarraga A, Parra-Medina R. Colchicina: una herramienta terapéutica potencial frente a COVID-19. experiencia en 5 pacientes [Colchicine: a potential therapeutic tool against COVID-19. experience of 5 patients]. *Reumatol Clin*. 2020;16. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014;1;36(10):1465-79. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. He P, Cheng X, Staufienbiel M, Li R, Shen Y. Long-term treatment of thalidomide ameliorates amyloid-like pathology through inhibition of  $\beta$ -secretase in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013;8(2):e55091. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Goto T, Kino T, Hatanaka H, Nishiyama M, Okuhara M, Kohsaka M, et al. Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc*. 1987;19(5 Suppl 6):4-8. [[PubMed](#)]