DOI: 10.4274/terh.galenos.2020.22590
J Tepecik Educ Res Hosp 2022;32(2):159-65

DERLEME / REVIEW

OPEN ACCESS

COVID-19'da Romatizmal Hastalıkların Yönetimi

Managing Rheumatic Diseases in COVID-19

Sadettin Uslu

Ömer Halisdemir Üniversitesi, Bor Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Niğde, Türkiye

Atıf: Uslu S. Managing Rheumatic Diseases in COVID-19. J Tepecik Educ Res Hosp 2022;32(2):159-65

Öz

Tüm dünyada Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgını küresel bir acil durum meselesidir. Komorbiditeleri olan, ileri yaştaki ve bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda ölüm riski yüksektir. Otoimmün romatizmal hastalıkları (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi) olan hastalar, aldıkları immünosüpresif ajanlarla bağlantılı olarak zaten riskli bir bağışıklık sistemine sahiptir ve bu da onları enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirir. Tedavi kararlarına rehberlik edecek yayınlanmış kanıtlar eksiktir ve immünsüpresanların devamına ve başlatılmasına ilişkin şüpheler devam etmektedir. Romatizmal hastalıklar, COVID-19 hastalarında en yaygın immün aracılı hastalıklardır ve bu derlemede, yaygın olarak kullanılan ilaçların hastaların bu enfeksiyona duyarlılığını nasıl değiştirdiğini tartışıyoruz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, romatizmal hastalıklar, otoimmün, immünsüpresif tedavi, DMARD

Abstract

The outbreak of Coronavirus disease-2019 (COVID-19) infection throughout the world is a matter of global emergency. Patients with comorbidities, in their old age, and with a compromised immune system are at the highest risk of mortality. Patients with autoimmune rheumatic diseases (like rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus) already have a compromised immune system which is coupled with the immunosuppressive agents they take making them more susceptible to infections. Published evidence to guide treatment decisions are lacking and doubts regarding continuation and initiation of immunosuppressants remain. Rheumatic diseases are the most common immune-mediated disorder in COVID-19 patients, and in this review, we discuss how the commonly used drugs alter the patients' susceptibility to this infection.

Keywords: COVID-19, rheumatic diseases, autoimmune, immunosuppressive treatment, DMARD

Giriş

Şiddetli akut solunum yolu sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), 21. yüzyılda küresel acil durum haline gelen büyük bir salgındır. SARS-CoV-2, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan Eyaleti'nde ortaya çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) 30 Ocak 2020'de uluslararası önem arz eden halk sağlığı acil durumu olarak ilan edildi. 11 Mart 2020'de küresel pandemi olarak kabul edildi. Dünya çapında şimdiye kadar 11 milyon pozitif olgu ve yarım milyondan fazla ölüm bildirildi[1].

Ortho-Coronaviridae ailesinin alt üyesi olan tek sarmallı ribonükleik asit (RNA) beta-koronavirüsü SARS-CoV-2'nin yarasa koronavirüs genetik yapısına %96 benzerliği nedeni ile yarasalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Virüsün 2 tipi tanımlanmıştır; S (%30) ve L (%70) tipi, ikinci tip eski orginal suştan daha agresif ve bulaşıcıdır[2]. COVID-19 esas olarak

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sadettin Uslu, Ömer Halisdemir Üniversitesi, Bor Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Niğde, Türkiye
Tel.: +90 553 483 29 90 **E-posta:** sadouslu@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6266-2454

Geliş tarihi/Received: 13.09.2020
Kabul tarihi/Accepted: 22.12.2020

©Telif Hakkı 2022 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2022 by the University of Health Sciences Turkey, İzmir Tepecik Training and Research Hospital / The Journal of Tepecik Education and Research Hospital published by Galenos Publishing House.

üst ve alt solunum yolunu etkiler, ancak tromboemboliye, nörolojik ve gastrointestinal semptomlara da neden olabilir. En yaygın ölüm nedeni solunum yetmezliğidir, bunu sekonder enfeksiyon ve sepsis izler[3].

COVID-19'a karşı kesin bir antiviral tedavi yoktur. Bununla birlikte, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir (interferon beta-1b ve/veya ribavirin) ve hidroksiklorokin (HCQ) kullanılmaktadır ve halen çeşitli klinik araştırmalar devam etmektedir. *İn vitro* çalışmalarda remdesivir umut veren bir ajandır[4]. Lopinavir/ritonavirin viral yükü azaltma ile ilgili anektodal raporları vardır[5]. SARS-CoV-2'ye karşı *in vitro* aktiviteye dair mevcut bilimsel kanıtlardan dolayı HCQ ajanına ilgi büyük, fakat yeni çalışmalardan elde edilen verilerde mortalite üzerine etkisi yoktur[6,7]. Ayrıca, C-D vitamini ve histamin-2 reseptör antagonisti (famotidin) gibi ajanlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Enfeksiyonun neden olduğu sitokin fırtınasını tedavi etmek için tosilizumab, anakinra ve baricitinib gibi tedaviler denenmektedir. COVID-19'da kortikosteroid ve antikoagülan tedavilerinin mortalite üzerine etkili olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir[8].

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) nüfusunun yaklaşık %4,5-5,3'ü (14,7 ila 23,5 milyon) bir veya daha fazla otoimmün hastalığa sahiptir; bunların %40'ı (nüfusun %2'si) otoimmün romatizmal hastalıklardır. Romatizmal ilaçların COVID-19'da temas öncesi ve sonrası potansiyel profilaktik olarak kullanımı ve kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında görülen sitokin fırtınasına etkisi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir[9]. Bu derlemedeki amaç, COVID-19'u ve virüsün bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini, otoimmün romatizmal hastalıklar için kullanılan ilaçların yönetimini vurgulamaktır.

COVID-19 Patofizyolojisi

SARS-CoV-2 virüsü, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE) reseptörleri yoluyla hücreleri enfekte ederek solunum yoluna girer. Bu reseptörler; kalp, akciğer, vasküler, böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistemdeki hücrelerde de gösterilmiştir[10]. Ribozom ya da endoplazmik retikulumdaki replikasyon işlemi sırasında, RNA proteolizi sonucu polipeptitler, yapısal olmayan proteinler ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) üretilir. Devamında RNA translasyon sonucu viral çoğalma meydana gelir ve son olarak ekzositoz yolu ile enfekte olmuş hücrelerden çıkarak diğer hücreleri enfekte ederler[11].

Konak doğal ya da kazanılmış immün sistem savunma mekanizmalarını kullanarak bağışıklık yanıtı oluşturur. Makrofajlar, dentritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler önemli bir rol oynar. Hafıza ve regülatör T hücreleri, gelecekte tekrar enfekte olma durumunda aşırı aktif bağışıklık tepkisini düzenler. Virüsü yok etmeye çalışma sürecinde açığa çıkan sitokinler enflamasyona neden olur. COVID-19'daki ilk enflamatuvar yanıtta, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa, interlökin-1 (IL-1) beta (her ikisi de 1-2 gün kısa süreli) ve IL-6 (daha uzun süreli) düzeylerinde artış görülür[12]. Lenfositler, COVID-19'daki ana hedef hücrelerdir. Yaşa bağlı T ve B hücresi fonksiyon bozukluğu, tip 2 sitokinlerin aşırı üretimi (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) ile birlikte kontrolsüz viral replikasyona ve artmış enflamatuvar tepkiye neden olur[13]. Periferal CD4 ve CD8 T hücre sayıları düşüktür, ancak CD8 T hücreleri hiperaktiftir. Bu hiperaktif CD8 T hücreleri, perforinler ve/veya granzim enzimleri için pozitif boyanan sitotoksik granüller içerir[14]. IL-6 sitokin artışı, pnömonideki konsolidasyon aşamasında ve ayrıca QT aralığını uzatarak torsade de pointes'de önemlidir[15].

COVID-19 enfeksiyonunda koagülopati, düşük dereceli dissemine intravasküler koagülasyon (trombositopeni, artmış D-dimer, protrombin süresinde artış] veya lokalize pulmoner trombotik mikroanjiyopati [artmış laktat dehidrogenaz (LDH) ve ferritin) şeklinde kendini gösterir[16]. Erişkin başlangıçlı Still hastalığı ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi romatizmal hastalıkları olan bazı hastalarda makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olarak ortaya çıkan düzensiz sistemik hiperenflamasyon gelişebilir. MAS, birden fazla organ yetmezliğinin hızlı gelişimine yol açan hemofagositik lenfohistiyositozun (HLH) bir alt kümesidir ve bu durum COVID-19 enfeksiyonu durumunda görülen hiperenflamasyona benzerdir[9].

Konak bağışıklık tepkisinin aşırı olması sitokin fırtınasına yol açar ve bunun sonucunda çoklu organ işlev bozukluğu gelişir. Bazı hastaların neden sadece sitokin fırtınası geliştirdiği net değildir; ancak, konakçı genetik riskinden şüphelenilmektedir[17].

COVID-19'da Klinik bulgular, Tanı, Prognoz ve Tedavi

Hafif COVID-19 enfeksiyonu ateş, kuru veya hafif prodüktif öksürük ve yorgunluk ile karakterizedir. Kritik hastalığın özellikleri arasında solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, septik şok ve kalp yetmezliği bulunur. COVID-19 pnömonide hafiften şiddetliye kadar değişen semptomlar görülebilir[18]. Diğer COVID-19 enfeksiyonlarında (SARS-CoV-1 ve MERS-CoV) yaygın olan üst solunum yolu (rinore ve boğaz ağrısı) ve gastrointestinal semptomlar (ishal) COVID-19 hastalarında daha az gözlenmiştir. Çin'de 70.000'den fazla hastadan elde edilen

verilerde, %81'inin hafif, %14'ünün şiddetli ve %5'inin kritik hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir[19].

Hastalığın ciddiyetinin viral yük ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir[20]. COVID-19 teşhisi, nazal ve faringeal sürüntü örnekleri ile gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu testi yapılarak doğrulanabilir. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları farklı hastalar arasında farklılık gösterse de, buzlu cam opasiteleri ve bilateral konsolidasyon tipik BT bulgularıdır[15].

Amerika Romatoloji Derneği (ACR), romatologlara klinik rehberlik sağlamak amacıyla 26 Mart 2020'de COVID-19 klinik rehberi oluşturdu. Bu rehberde, COVID-19'da romatizmal hastalıkların kötü sonucu öngören bir risk faktörü olmadığı belirtildi. COVID-19 hastalarında kötü sonuçları öngören risk faktörleri; ileri yaş (>65 yaş), obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık, ve kötü sonuçları öngören biyobelirteçler; lenfopeni, yüksek seviyelerde C-reaktif protein (CRP), D-dimer, IL-6 ve LDH olarak bildirilmiştir[21].

İnfluenzadaki ölüm oranı <%1 iken, COVID-19'da %3,7 olduğu düşünülmektedir. Çin verilerinde, ortalama olgu ölüm oranının %2,3 olduğu, ancak kritik hastalığı olanlarda %49'a kadar yükselebildiği gösterilmiştir[19].

Birkaç olgu raporu ve devam eden çalışmalardan bazı ön veriler haricinde, SARS-CoV-2 dahil olmak üzere herhangi bir COVID-19'u tedavi etmek için kullanılan mevcut ajanların hiçbirinin etkinliğine dair kesin kanıt yoktur[22]. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (USFDA), COVID-19 için Acil Kullanım İzni (EUA) için üç ilacı (HCQ, CQ ve remdesivir) onayladı. HCQ ve CQ, halihazırda ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı ilaçlardır ve EUA endikasyonlarının dışında reçete edilebilmektedir[23]. 1 Mayıs 2020'de FDA, yetişkinlerde ve COVID-19 nedeniyle şiddetli hastalık (oksijen veya mekanik ventilasyon gerektiren düşük oksijen satürasyonu olan) ile hastaneye kaldırılan çocuklarda acil remdesivir kullanımına izin vermiştir[9].

Adenozin bir nükleozid analoğu olan remdesivir, *in vitro* SARS-CoV, MERSCoV ve SARS-CoV-2'ye oldukça düşük konsantrasyonlarda etkili bulunmuştur[24]. COVID-19 hastalarında yapılmış randomize kontrollü çalışma verileri, remdesivirin tüm COVID-19 hastalarında rutin kullanımını önermek için yetersiz olmakla birlikte, orta/ağır seyirli COVID-19 pnömonilerinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. En sık bildirilen istenmeyen etkisi ise karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olmuştur[25,26]. Sadece intravenöz formu bulunan remdesivir ülkemizde ruhsatlı değildir.

Lopinavir, ritonavirle birlikte insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Lopinavir/ritonavirin SARS-CoV-2 üzerine etkisini araştıran *in vitro* çalışma sayısı azdır ve sonuçlar yetersizdir. COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavirin etkinliğini araştıran 86 hasta içeren bir randomize kontrollü çalışmada bu ajanın etkisiz olduğu bildirilirken, 199 hasta içeren bir randomize kontrollü çalışmadaysa bazı olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Olgu sayısının fazla olduğu ve plasebo kontrollü çalışmalar gerekmektedir[27,28].

Favipiravir, ribofuranosil-5B-trifosfat RdRp'ın potent bir inhibitörüdür. RdRp'nin katalitik bölgesi farklı RNA virüsleri arasında korunmuş olduğu için *in vitro* çalışmalarda influenza, arenavirüsler ve flavivirüsler gibi birçok RNA virüsüne karşı geniş antiviral etkinliği gösterilmiştir. Japonya'da, epidemik yeni influenza suşlarının tedavisinde onaylıdır. Ebola tedavisinde etkili olabileceğiyle ilgili yayınlar vardır[29]. *İn vitro* çalışmalarda SARS-CoV-2'ye karşı yüksek konsantrasyonlarda etkili olabilmektedir[30]. Favipiravir konusunda yapılmış klinik çalışmalarda viral klirense ve/veya bazı klinik sonuçlara olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Favipiravirin COVID-19 tedavisinde veya diğer endikasyonlarla kullanımı sırasında en sık tanımlanmış istenmeyen etkileri hiperürisemi, karaciğer enzimlerinde yükseklik ve ishal olmuştur[31,32]. Ülkemizde de içinde favipiravirin HCQ ile kombine olarak veya tek başına yer aldığı bir randomize kontrollü çalışma devam etmektedir.

Küçük bir çalışmada, nötralize edici antikorlara sahip plazma, COVID-19 ve ARDS'li 5 hastanın klinik durumunda iyileşme sağlamıştır[33]. New York'da kritik 39 hastada yapılan çalışmada, mekanik ventilasyona kıyasla entübe olmayan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir[34].

Kritik hastalarda derin ven trombozu/pulmoner emboli profilaksisi için düşük moleküler ağırlıklı heparinin yerleşik bir rolü olduğundan, hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarına kontrendikasyon yoksa uygulanması önerilmektedir[16].

COVID-19 ve Romatizmal Hastalıklar için Kullanılan İlaçlar

Romatologlar, çeşitli sistemik otoimmün hastalıklarla ilgilenir ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAIDs), kortikosteroidler, hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD) ve siklofosfamid gibi güçlü immünsüpresif ajanlara kadar değişen ilaçlar kullanır. Bu ilaçlar doku enflamasyonunu

baskılamaya yardımcı olur, böylece otoimmün hastalıklarda doku/organ hasarını önler. İmmünsüpresif ajanlar, hem sistemik otoimmün hastalıklarda hem de viral hastalıklarda görülen bir özellik olan sitokin fırtınasını baskılayabilir[35].

Küçük anekdotal çalışmalar, belirli immünomodülatör tedavilerin romatoloji hastalarında şiddetli SARS-CoV-2 belirtilerine karşı muhtemelen koruma sağladığını ileri sürmektedir[36]. Favalli ve ark.[37] tarafından İtalya'da yapılan bir anket çalışmasında COVID-19'a maruz kalmamış bir kişide romatizmal ilaçlara devam etmenin, hastalığın stabilizasyonuna yardımcı ve alevlenmeleri önlediği için faydalı olduğunu göstermiştir. Venerito ve ark.[36] kontrolsüz romatoid artrit (RA) ve SLE hastalarının, immünsüpresif tedavi ile remisyonda olanlara göre enfeksiyon kapma riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır. Hastalık alevlenmeleri ve alevlenmede kortikosteroid kullanımı enfeksiyon riskini daha da artırabilir. Sonuç olarak kesitsel bir çalışmada, hastaların >%90'ının romatologların önerilerini takip ettiğini ve tedavi rejimlerinden bağımsız olarak immünsüpresif tedaviye devam ettiği gösterilmiştir[38].

Hafif COVID-19 olgularında antipiretik ve antienflamatuvar etkisi nedeniyle devam eden NSAIDs'in yararlı olup olmadığı net değildir. Bazı yazarlar, birkaç olguda karaciğer hasarı olmasına rağmen, asetaminofen kullanımını savunmaktadır[39].

Oxford Üniversitesi'nde devam eden büyük çok merkezli açık etiketli randomize çalışmadan [RECOVERY (COVID-19 tedavisinin randomize değerlendirmesi)] elde edilen ön verilerde, deksametazon kullanımının ilave oksijen veya mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltığı gösterilmiştir (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04381936). İtalya'daki bir çalışmada, genç olgu serisinde, kanser kemoterapisi için veya önceden solid organ nakli öyküsü olup kortikosteroid kullananlarda şiddetli COVID-19 enfeksiyonu gözlenmediği bildirilmiştir[40]. Küçük bir hastane kohort çalışmasında, COVID-19 ile ilişkili ARDS'de metilprednizolon kullanımının iyileşmeye ve yoğun bakım ünitesinde kısa kalış süresine yol açtığını bildirilmiştir[41]. Kortikosteroidler, herpes zoster enfeksiyonun olası bir reaktivasyonu ile birlikte bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından da risk faktörüdür[42]. Çin'den bir olgu serisinde, COVID-19 ile ilişkili ölümlerin %50'sinin ikincil bakteriyel enfeksiyonlarla bağlı olduğu gösterilmiştir[3]. ACR, hipotalamik hipofiz adrenal aksın süpresyonu nedeniyle kortikosteroidlerin aniden kesilmesini önermemektedir. Kronik steroid kullanan hastalarda kortikosteroidlerin mümkün olan en düşük dozda kullanılması önerilmektedir[43]. COVID-19 sırasında immünomodülatör tedavinin kullanımına ilişkin çeşitli kılavuzlardan alınan tavsiyeler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Monoterapi olarak kullanıldığında, geleneksel sentetik (cs)DMARDs (metotreksat, leflünomid, sulfasalazin, HCQ) minimum ciddi enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Gautret ve ark.[44] HCQ'nin COVID-19 tedavisinde yararlı olduğunu öne sürmüştür. CQ, 1934'te bulunan bir amin asidotropik kinin formudur. Kinin, Peru'ya özgü Cinchona ağaçlarının kabuğundan üretilen ve sıtmada tercih edilen, ayrıca otoimmün hastalıklarda kullanılan bir ilaçtır. CQ ve HCQ aynı moleküler aileye aittir. *İn vitro* ortamda CQ; kuduz, poliovirüsü, HIV, hepatit A, C, influenza A, B, Kırım-Kongo kanamalı ateş virüs ve Ebola virüsü kadar çeşitli RNA virüslerine karşı antiviral aktivitesi gösterilmiştir. Bu etkileri nedeni ile SARS-CoV-2 pandemisinde CQ gündeme gelmiştir. CQ, hücre yüzey reseptörlerine bağlanan viral partikülleri önleyerek viral siklusun hücreye giriş aşamasını inhibe edebilir. Siyalik asitler hücre transmembran proteinleri üzerinde bulunan asidik monosakkaritlerdir. Koronavirüsler reseptör olarak sialik asit kısımlarını

Tablo 1. COVID-19 sırasında immünomodülatör tedavinin kullanımına ilişkin çeşitli kılavuzlardan alınan tavsiyelerin özeti[51]

İlaçlar	Öneriler
NSAID	Devam edilebilir, ciddi enfeksiyonlarda bırakmayı düşünün.
Kortikosteroidler	Mümkün olan en düşük dozu kullanın, ani kesmekten kaçının. Orta ila şiddetli COVID-19 için deksametazon önerilmekte.
csDMARD	Devam edilebilir; belgelenmiş/varsayımsal COVID-19'da SSZ, MTX, LEF'yi durdurmayı düşünün.
bDMARD, tsDMARD	Orta ila şiddetli romatizmal durumlarda tedaviyi başlatabilir. Belgelenmiş/olası COVID-19'da IL-6 inhibitörleri dışındaki tüm biyolojikler durdurabilir. Mümkünse intravenözden subkütan forma geçmeyi düşünün. Rituksimab doz aralığını açmaya veya dozunu azaltmayı düşünün.
Pnömokok ve grip aşısı, D vitamini	Önerilmekte

NSAID: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, DMARD: Hastalık modifiye edici ajanlar, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, IL-6: İnterlökin-6

kullanır. Klorokin siyalik asit biyosentezinde rol oynayan UDP-N asetilglukosamin 2-epimerazların yapısal bir komşusu olan kinon redüktaz 2'yi inhibe eder. CQ'in sialik asit biyosentezi ile olası etkileşimi, bu ilacın antiviral spektrumunu açıklayabilir. Ayrıca CQ endozomal pH'ın hızlı yükselmesine neden olarak virüs-endozom füzyonunun oluşmasını engellemektedir. Ancak bugüne kadar, enfeksiyonu önleme ve temas sonrası profilaksi için etkili olduğunu bildiren kesin bir kanıt yoktur[45]. Bazı ülkelerde, COVID-19'da temas öncesi ve sonrası profilaksi için bilimsel kanıt olmamasına rağmen HCQ önerilmiştir. COVID-19'da HCQ kullanımındaki artış, RA ve SLE hastalarının bu ilaca ulaşamamasına yol açmaktadır[46]. HCQ ve CQ nispeten güvenli ilaçlardır ve COVID-19 hastalarında azitromisin gibi ajanlarla birlikte kullanıldığında artmış miyokardiyal toksisite ve QT uzaması konusunda dikkatli olunması önerilir[47].

Hedeflenmiş sentetik (ts)DMARD JAK inhibitörleri (tofacitinib, baricitinib) ve biyolojik (b)DMARD (infliksimab, etanersept, sertolizumab, golimumab, adalimumab, sekukinumab, üstekimumab) csDMARD ile karşılaştırıldığında daha ciddi bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyon riskine sahiptir. JAK inhibitörleri ile herpes zoster reaktivasyonu riskinde de artış vardır[48]. Baricitinib, pulmoner epitel hücrelerinde SARS-CoV-2 penetrasyonunu sınırladığı gösterilmiştir. Minimal ilaç-ilaç etkileşimi nedeni ile baricitinib, ritonavir ve remdesivir ile kombine edilebilmektedir. Bununla birlikte, baricitinibin potansiyel bir dezavantajı, viral replikasyonu kontrol etmek için kritik olduğu düşünülen interferonun tepkisini azaltarak doğal bağışıklığı bozabilmesidir[49].

IL-6 ve IL-1, şiddetli COVID-19'da görülen ARDS, akciğer hasarı ve multiorgan disfonksiyonundan sorumlu olan, sitokin salınım sendromuna neden olabilen önemli proenflamatuvar mediyatörlerdir. Bu nedenle, bu iki sitokinin blokajları, COVID-19 tedavisinde incelenmektedir[50]. Şiddetli COVID-19'u olan 21 hastanın retrospektif bir çalışmasında, tek doz 400 mg tosilizumab (IL-6 inhibitörü) oksijen satürasyonunu, CRP seviyelerini, BT tarama anormalliklerini ve lenfosit sayılarını iyileştirmiştir. Terapötik bir strateji olarak tosilizumab umut verici olabilir, ancak kesin kanıt için randomize kontrollü bir çalışma ve daha güvenilir veriler gereklidir. COVID-19 ile hastanede yatan az sayıda hastada anakinra (IL-1 antagonisti) tedavisinin sitokin fırtınasını, MAS ve HLH'yi önlediği bildirilmiştir[51].

Kolşisin, akut gut, ailevi Akdeniz ateşi, perikardit, tekrarlayan kardiyak olayların önlenmesi ve diğer otoenflamatuvar bozukluklar gibi sistemik enflamatuvar hastalıklarda yaygın olarak kullanılan güvenli, oral bir anti-enflamatuvar ilaçtır. Kolşisin, polimerize olmamış tübülin heterodimerlerine bağlanarak, mikrotübül oluşumunu etkili bir şekilde inhibe eden kararlı bir kompleks oluşturur. Ayrıca, kolşisin seçici olmayan bir NLRP3 inflamazom inhibitörüdür[52]. COVID-19 enfeksiyonunda kolşisinin güvenilirliği ve etkinliğini değerlendirmek için şu anda faz 3 çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütülmektedir[53].

Mikofenolat mofetil, MERS-CoV'da artmış sağkalım oranları ile ilişkilidir[54]. Siklosporin, koronavirüsün *in vitro* replikasyonunu önlemektedir; ancak SARS-CoV-2 enfeksiyon riski üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılamamıştır[55].

Diğer İlaçlar ve Aşılama

NICE kılavuzu, doz aralıklarının 8 aydan daha uzun olmayacak şekilde denosumab verilmesini önerir. Zoledronik asit ile tedavi 6 aya kadar ertelenebilir[51].

ACR kılavuzları, hipertansiyon için tam doz ACE inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) sürdürülmesini veya başlatılmasını önermektedir. ACE ve ARB ajanlarının aniden kesilmesi zararlı olabilir ve COVID-19 enfeksiyonunda faydalı olabileceği bile öne sürülmüştür[56].

ACR tarafından hastalara pnömokok ve grip aşısı önerilir[51].

C vitamini potansiyel olarak COVID-19 hastalarında, antioksidan etkisi ile oksidatif hasarı azaltır ve aşırı bağışıklık tepkisini zayıflatır. Yüksek doz C vitamini ile intravenöz tedavi, sepsis ve septik şok üzerinde yararlı etkiler göstermiştir. C vitamini, gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenazı (GAPDH) inhibe ederek bağışıklık hücrelerinin hiperaktivasyonunu önleyebilir[57].

D vitamini, bağışıklığı artırıcı ve anti-enflamatuvar özelliklere sahiptir. Vitamin D, toll-like resptör ekspresyonunda, T hücre olgunlaşmasında, nötrofil, makrofaj ve dendritik hücrelerin fonksiyonel işlevlerinde etkilidir. D vitamini, bakteriler, virüsler ve mantarlar dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip katelisidin ve defensinler gibi antimikrobiyal peptitlerin üretimini uyarır. Ayrıca IL-1, IL-6, IL-12, TNF alfa ve IL-17 dahil olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azaltırken anti-enflamatuvar IL-10'u arttırır. Proenflamatuvar sitokinlerin azalmış ekspresyonu, çeşitli immün hücre tiplerinin farklılaşmasını ve aktivasyonunu sınırlar ve immün aracılı hasarı önleyebilir[58]. Kore Romatoloji

Derneği, D vitamini için günde 15 dakika güneş ışığı altında (SLE hastaları hariç) geçirilmesini önermektedir[59].

Enfeksiyon Sonrası Romatizmal Tedaviye Ne Zaman Başlanır?

ACR kılavuzları, ayaktan tedavi edilen komplike olmayan enfeksiyonlar için DMARD'ların ve biyolojiklerin semptomların iyileşmesinden sonraki 7-14 gün içinde yeniden başlatılabileceğini belirtir. Asemptomatik COVID-19 pozitif hastalar için, pozitif olduğu günden 10-17 gün sonra tedavi yeniden başlatılabilir. Ağır hastalıktan iyileşen hastalar için tedavinin yeniden başlatılması kişiselleştirilmelidir[34].

Tartışma

Otoimmün romatizmal hastalıklar ve COVID-19 birlikteliğinde anti-enflamatuvar ve immünomodülatör tedavinin kullanılması iki ucu keskin bir kılıçtır. Bu ilaçların erken ve uygun kullanımının sitokin fırtınasıyla mücadelede faydalı olduğu gösterilmiştir, ancak ileri bir aşamada kullanımları tartışmalıdır. Diğer yandan, COVID-19'da bu ilaçlar erken fazda kullanılırsa, immünosüpresif etkileriyle, özellikle kortikosteroidler viral replikasyonu teşvik edebilir. Bu nedenle, kanıta dayalı öneriler beklerken, sosyal mesafe, maske takma, düzenli el yıkama ve halka açık yerlerden uzak durma gibi önleyici tedbirleri daha fazla vurgulamalıyız.

Genel olarak, enfekte olmayan bir hasta, enfeksiyonu kapma riskinde önemli bir artış olmaksızın hastalığı kontrol altında tutmak için devam eden tedaviye güvenli bir şekilde sürdürebilir. Romatizmal hastalık alevlenmesi durumunda, DMARD ve hatta biyolojikler endike olduğunda başlatılabilir. COVID-19'a maruz kalan veya COVID-19 olduğu doğrulanan olgularda bu ajanlara devam etme kararı açısından uygun bir risk-fayda analizi yapılması için romatoloğa yönlendirilmelidir.

Sonuç

Virüsün yayılmasını önlemede etkili olduğu kanıtlanmış önlemlere (sık sık el yıkama, yüz maskesi takmak ve sosyal mesafeyi korumak) bağlı kalarak, bilim camiasının bu krizi hafifletmek için güçlü çabalarına devam edeceği konusunda iyimser olmak gerekir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. Acta Biomed 2020;91:157-60.
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res 2020;7:11.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054-62.
4. 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;30:269-71.
5. Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci 2020;35: e79.
6. 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.
7. Shah S, Das S, Jain A, Misra DP, Negi VS. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). Int J Rheum Dis 2020;23:613-9.
8. Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, et al. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. Gut 2020;69:1592-7.
9. Ladani AP, Loganathan M, Danve A. Managing rheumatic diseases during COVID-19. Clin Rheumatol 2020;39:3245-54.
10. 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;46:586-90.
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020;181:271:80.
12. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. Mediators Inflamm 2013;2013:165974.
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.
14. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020;8:420-2.
15. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur Radiol 2020;30:4381-9.
16. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Lancet Haematol 2020;7:438-40.
17. Schulert GS, Cron RQ. The genetics of macrophage activation syndrome. Gene Immun 2020;21:169-81.
18. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. JAMA Intern Med 2020;1081-9.
19. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323:1239-42.
20. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med 2020;382:1177-9.

21. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. Ann Rheum Dis 2020;79:667-8.
22. Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. JAMA 2020;323:1897-8.
23. Ison MG, Wolfe C, Boucher HW. Emergency Use Authorization of Remdesivir: The Need for a Transparent Distribution Process. JAMA 2020;323:2365-6.
24. Amirian ES, Lev JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. One Health 2020;9:100128.
25. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020;324:1048-57.
26. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395:1569-78.
27. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020;382:1787-99.
28. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2020;395:1695-704.
29. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2017;93:449-63.
30. Eloy P, Solas C, Touret F, et al. Dose Rationale for Favipiravir Use in Patients Infected With SARS-CoV-2. Clin Pharmacol Ther 2020;108:188.
31. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial medRxiv https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432
32. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis 2021;73:531-4.
33. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA 2020;323:1582-9.
34. Wooding DJ, Bach H. Treatment of COVID-19 with convalescent plasma: lessons from past coronavirus outbreaks. Clin Microbiol Infect 2020,26:1436-46.
35. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. 2020;19:102567.
36. Venerito V, Lopalco G, Iannone F. COVID-19, rheumatic diseases and immunosuppressive drugs: an appeal for medication adherence. Rheumatol Int 2020;40:827-8.
37. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Incidence and Clinical Course of COVID-19 in Patients with Connective Tissue Diseases: A Descriptive Observational Analysis. J Rheumatol 2020;47:1296.
38. Schmeiser T, Broll M, Dormann A, et al. A cross sectional study on patients with inflammatory rheumatic diseases in terms of their compliance to their immunsuppressive medication during COVID-19 pandemic. Z Rheumatol 2020;79:379-84.
39. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:428-30.
40. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. Liver Transpl 2020;26:832-4.
41. Wu C, Chen X, Cai Y, 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;180:934-43.
42. Chen D, Li H, Xie J, Zhan Z, Liang L, Yang X. Herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: clinical features, complications and risk factors. Exp Ther Med 2017;14:6222-8.
43. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 1. Arthritis Rheumatol 2020;72:1241-51.
44. Gautret P, Lagier JC, 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;56:105949.
45. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, 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;71:732-9.
46. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, et al. A rush to judgment? Rapid reporting and dissemination of results and its consequences regarding the use of hydroxychloroquine for COVID-19. An Intern Med 2020;172:819-21.
47. Sears SP, Getz TW, Austin CO, Palmer WC, Boyd EA, Stancampiano FF. Incidence of sustained ventricular tachycardia in patients with prolonged QTc after the administration of azithromycin: a retrospective study. Drugs Real World Outcomes 2016;3:99-105.
48. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. Rheumatology (Oxford) 2013;52:53-61.
49. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. Lancet Infect Dis 2020;20:400-2.
50. Uslu S. Effectiveness of Tocilizumab in a COVID-19 Patient with Cytokine Release Syndrome. Eur J Case Rep Intern Med 2020;7:001731.
51. Roongta R, Ghosh A. Managing rheumatoid arthritis during COVID-19. Clin Rheumatol 2020;39:3237-44.
52. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine -- Update on mechanisms of action and therapeutic uses. Semin Arthritis Rheum 2015;45:341-50.
53. Bilbul M, Paparone P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL. Psychopharmacology of COVID-19. Psychosomatics 2020;61:411-27.
54. Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandoora Y, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. 2016;16:174.
55. de Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, et al. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. J Gen Virol 2011;92:2542-8.
56. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;382:1653-9.
57. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. Molecules 2020;25:5346.
58. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. PLoS Pathog 2020;16:e1008874.
59. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of vitamin D status for enhanced Immuno-protection against Covid-19. Ir Med J 2020;113:58.