

BÖLÜM 7

COVID-19 İÇİN AŞI VE İLAÇ ÇALIŞMALARI

Yeşim Tunçok, Canet İncir

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni olgularında kümelenme olduğu bildirildi (1). Ocak 2020'de ise hastalık etkeninin daha önce insanlarda saptanmamış yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olduğu belirlendi. SARS-CoV'a yüksek oranda benzemesi nedeniyle SARS-CoV-2, oluşan hastalık ise daha sonra Coronavirus Disease-19 (COVID-19) olarak isimlendirildi (2). Hastalığın hızlı bir şekilde yayılması sonucu, 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel COVID-19 salgını ilan edildi (3). COVID-19'un tedavisinde etkili ve güvenli bir ilaç ve aşı henüz yoktur. Aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları tüm hızıyla devam etmektedir. Bu bölümde COVID-19 tedavisinde aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları özetlenmiştir.

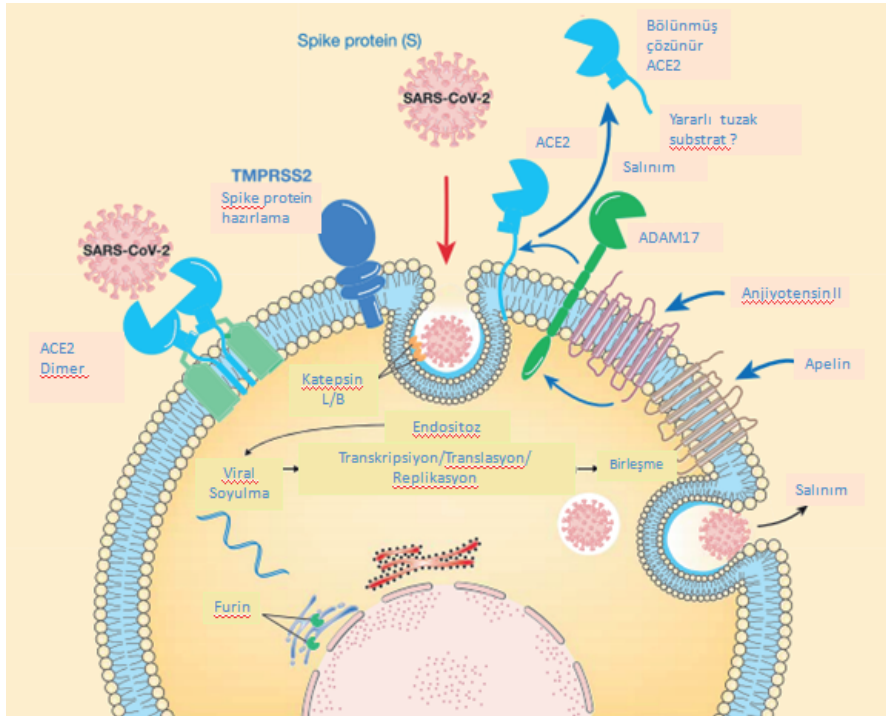
SARS-CoV-2 Yapısı, Aşı ve İlaç Hedefleri

Koronavirüsler, yüzeyinde çubuksu çıkıntılar olan, pozitif polariteli, zarflı ve tek sarmallı RNA virüsleridir. Genomik yapılarına göre koronavirüsler alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) alt gruplarına ayrılmaktadırlar. SARS-CoV, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) ve SARS-CoV-2 virüsleri β koronavirüsler alt grubunda yer almaktadır (4). SARS-CoV-2, 30 kb'lık genom ile en az 14 genetik kod dizisi (ORF, open-reading frames) sentezleyebilen bir virüstür. Spike (S), Envelope (E), Membrane (M) ve Nucleocapsid (N) olmak üzere 4 yapısal proteine sahiptir. Bu proteinler COVID-19'un tedavisinde aşı ve ilaç geliştirmede hedef olarak kullanılmaktadır (5).

İlaç ve aşı hedefleri farmakodinamik açıdan incelendiğinde ilk sırayı proteinazlar (ACE2, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2; TMPRSS2, transmembran proteinaz serin 2; ADAM17, ADAM Metallopeptidaz Domain 17; katepsin L ve B gibi) alırken ikinci sırada viral RNA polimeraz ile endoribonükleaz kompleks inhibitörleri almaktadır (Şekil 1). Yeni ilaç geliştirmede in vitro ortamda yapılacak taramaların önceliği virüsün özelliklerini ve yaşam döngüsünü tanıyıp çoğaltmak olmalıdır. Bu yöntem, spike ve membran proteinleri gibi viral proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonlarını saptamaya yardımcı olacaktır. COVID-19'u tedavi edecek yeni ilaçların geliştirilmesinde, hastalık sırasında sıklıkla zarar gördüğü bilinen kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerindeki advers etkilerin azaltılması amaçlanmalıdır. Ayrıca, aday ilaçların IL-6 (İnterlökin-6) gibi proinflamatuar sitokinlerin aktivitesini artırmaması, böylece sitokin fırtınasını tetiklememesi istenmektedir. Kanser tedavisinde de örnekleri olduğu gibi, hedefe yönelik tedavi yaklaşımı viral döngünün birkaç basamağına yönelik gerçekleştirilebilir. Örneğin, Hepatit C ve HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)'nün neden olduğu hastalıkların tedavisi için de

uygulanan bu yaklaşım, enzimdeki ilaca bağlı mutasyon kapasitesini azaltmada da yarar sağlamaktadır (6).

İlaç metabolizması ve farmakokinetik açıdan bakıldığında, geliştirilecek ilacın, metabolik enzim ve/veya taşıyıcıları etkilememesi ve ilaç-ilaç etkileşimine neden olmaması yararlı olacaktır. İlaç formülasyonları yönünden, profilaktik veya hafif semptomu olan hastaların tedavisi için kullanılanların oral ya da inhaler formda, daha ciddi bulguları olan, solunum sorunu yaşayan hastalarda ise inhale aerosol formların etkili kullanımı zor olacağından sıvı formların intravenöz yolla uygulanması uygun olacaktır. Virüs ve bakteriler gibi mikroorganizmaların, bağışıklık sistemimizden gizlenmek için, evrildikleri önceki küresel salgınlarda da görülmüştür. Yaşamakta olduğumuz küresel salgının da etkili ve güvenli bir aşının hızlı bir biçimde geliştirilmesiyle sonlanacağına inanılmaktadır. Bununla birlikte birçok farklı viral hastalığın farmakolojik tedavi ile başarılı şekilde tedavi edildiği bilinmektedir. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsünün (HIV) neden olduğu Edinsel Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AIDS) geçen yüzyılda yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanırken, hastalığa özgün antiviral ilaçların keşfi ile iki kişiden birinin tedavi edildiği kronik bir hastalık haline gelmiştir. Bir başka örnek de aşıya direnç gösterdiği halde antiviral ilaçlarla vücuttan atılan Hepatit C virüsüdür. Tüm bu bilgiler, kısa bir dönem içerisinde SARS-CoV-2'yi yenecek bir tedavi yaklaşımının bulunmasına ilişkin umudu artırmaktadır (6).



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü ve olası ilaç hedefleri (6 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir).

COVID-19 İçin Aşı Geliştirme Çalışmaları

Henüz etkin bir tedavisi olmayan COVID-19 için başarılı bir aşının hızlıca geliştirilmesi önem taşımaktadır. Bununla birlikte, etkililik ve güvenilirlik testleri tamamlanmış bir aşının geliştirilmesinin zor ve uzun bir süreç olduğu unutulmamalıdır. Aşı geliştirme sürecinde başarılı laboratuvar testleri ve klinik öncesi deneylerin ardından insanlarda yapılan klinik çalışmaların da başarılı olması koşulu vardır. Aşının ilk kez insana verildiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği Faz I klinik çalışmaları, etkililiğinin ve güvenliliğinin değerlendirildiği Faz II ve Faz III çalışmalar izlemelidir. Küresel COVID-19 salgını gibi hızlı tedavi seçeneklerine gereksinimin olduğu olağandışı durumlarda, klinik çalışma aşamaları sıkıştırılarak veya aşının piyasaya sürülme onay süreci hızlandırılarak kısaltılabilmektedir. Bununla birlikte etkililik ve güvenilirlik testlerinden feragat edilemeyeceği dikkate alınmaktadır. Günümüzde aşı çalışmalarının çoğunda virüsün spike (S) proteini hedef alınmaktadır. Bu protein, konak hücrenin ACE2 reseptörüne bağlanarak virüsün hücre içine girişini ve Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS)'na kadar giden olaylar zincirini başlatmaktadır (7).

Tüm dünyada yürütülmekte olan 165'ten fazla SARS-CoV-2 aday aşı geliştirme çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalarda geliştirilen aday aşılarda; SARS-CoV-2'nin bir veya birden fazla genini taşıyan mRNA'lar, SARS-CoV-2'nin genlerini ortaya çıkararak immun yanıtı tetikleyen virüsler (genellikle adenovirüsler), bağışıklık sistemini tetikleyen SARS-CoV-2 protein ya da protein parçaları, zayıflatılmış ya da inaktive SARS-CoV-2 virüsü ya da yeniden konumlandırılmış Bacillus Calmette Guerin (BCG) gibi aşılarından oluşmaktadır. Aşı adaylarının 27'sinde insanlar üzerinde klinik çalışma aşamasına gelinmiştir. Aday aşılardan 11'i Faz I, 3'ü Faz II ve 4'ü Faz III aşamasındadır. Bu çalışmaların bazılarının adaptif tasarıma sahip olmaları nedeniyle Faz I ve II (7 aday aşı çalışması) ya da Faz II ve III (2 aday aşı çalışması) klinik çalışmaları beraber yürütülmektedir. Bir aşı türü için (Adenovirüs bazlı aşı, Ad5-nCoV) kısıtlı onay Çin Hükümeti tarafından verilmiştir. Yine bir adenovirüs bazlı aşı kombinasyonu olan GAM-Covid-Vac Lyo için ise Rusya Parlamentosu, ülkelerinde aşının seri üretimine 2020 yılı sonundan önce başlanabileceğini duyurmuştur (8). Bununla birlikte Rusya'da Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsat aldığı bildirilen bu aşının henüz Faz III çalışmalarına başlanmamış olması söz konusu aşının etkililiği ve güvenliliği konusunda kuşku uyandırmaktadır. Bir veri tabanında COVID-19 aday aşılardan durumu özetlenmiştir (Tablo 1) (9).

COVID-19 İçin İlaç Geliştirme Çalışmaları

SARS-CoV-2 için geliştirilmiş etkili ve güvenli bir molekül olmamasına karşın küresel salgının başladığı günden beri ilaç yeniden konumlandırma ile tedavide çeşitli ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Tek sarmallı RNA zarflı bir virüs olan SARS-CoV-2, ACE2 reseptörüne bağlanan viral yapısal spike (S) proteini yoluyla hücreye girmektedir. Virüs parçacığı reseptöre bağlandıktan sonra hücreye girmek için konak hücre reseptörlerini ve endozomları kullanır. Bir konakçı tip 2 transmembran serin proteaz, TMPRSS2, S proteini yoluyla hücre girişini kolaylaştırır. Hücre içine girdikten sonra, replikaz-transkriptaz kompleksini kodlayan viral polipeptid sentezlenir. Virüs daha sonra RNA'yı RNA'ya bağımlı RNA polimeraz yoluyla sentezler. Yapısal proteinler, viral partiküllerin toplan-

Tablo 1. Aday aşının ismi, araştırma sponsorları, araştırma fazı, araştırma merkezi ve destekleyicileri (9).

Aday aşı	Sponsor	Araştırma fazı	Araştırma merkezi	Destekleyici
bacTRL-Spike	Symvivo	Preklinik	Symvivo Şirketi	Symvivo Şirketi
PittCoVacc	UPMC/ Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi	Preklinik	Pittsburgh Üniversitesi	CEPI
Kızamık vektör aşısı	Pittsburgh Üniversitesi Aşı Araştırma Merkezi	Preklinik	Pittsburgh Üniversitesi; Themis Biosciences; Pasteur Enstitüsü	Merck
İi-Key peptidi COVID-19 aşısı	Generex Biyoteknoloji	Preklinik	Generex	Generex
Rekombinant aşı	Vaxart	Preklinik	Vaxart	Bilgi yok
LineaDNA	Takis Biotech	Preklinik	Takis Biotech	Takis Biotech
Ad26.COVS-2	Johnson & Johnson	Preklinik	Johnson & Johnson	Warp Speed Operasyonu; Johnson & Johnson; BARDA
AdCOVID	Altimmune	Preklinik	Alabama Üniversitesi, Birmingham	Altimmune
T-COVIDTM	Altimmune	Preklinik		Altimmune
Protein altbirimi aşısı	Saskatchewan Üniversitesi Aşı ve Bulaşıcı Hastalıklar Organizasyonu- Uluslararası Aşı Merkezi	Preklinik	Saskatchewan Üniversitesi Aşı ve Bulaşıcı Hastalıklar Organizasyonu- Uluslararası Aşı Merkezi	Bilgi yok
Rekombinant vasküler stomatit virüsü (rVSV) aşısı	Merck; IAVI	Preklinik		BARDA
Adenovirüs bazlı aşı	ImmunityBio; NantKwest	Preklinik		Warp Speed Operasyonu
AAVCOVID	Massachusetts Hastanesi; Pensilvanya Üniversitesi	Preklinik		Wyc Grousbeck; Emilia Fazzalari
Rekombinant aşı	Sanofi, Translate Bio	Preklinik		BARDA
HaloVax	Voltron Therapeutics, Inc.; Hoth Therapeutics, Inc.	Preklinik	MGH Aşı ve İmmünoterapi Merkezi	
mRNA bazlı aşı	Chulalongkorn Üniversitesi Aşı Araştırma ve Geliştirme Merkezi	Preklinik		
HDT-301	University of Washington Üniversitesi; Ulusal Sağlık Enstitüsü Rocky Mountain Laboratuvarları; HDT Bio Corp	Preklinik		University of Washington Üniversitesi; Ulusal Sağlık Enstitüsü Rocky Mountain Laboratuvarları; HDT Bio Corp

Tablo 1. Aday aşının ismi, araştırma sponsorları, araştırma fazı, araştırma merkezi ve destekleyicileri (9) (devamı)

Aday aş	Sponsor	Araştırma fazı	Araştırma merkezi	Destekleyici
gp96- bazlı aş	Heat Biologics	Preklinik	Miami Miller Üniversitesi Tıp Fakültesi	
İnaktive aş	Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü; Çin Ulusal Farmasötik Grubu (Sinopharm)	Faz III	Henan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi	Bilim ve Teknoloji Bakanlığı, Çin
CoronaVac	Sinovac	Faz III	Sinovac Araştırma ve Geliştirme	Sinovac Araştırma ve Geliştirme
mRNA-1273	Moderna	Faz III	Kaiser Permanente Washington Sağlık Araştırma Enstitüsü	Warp Speed Operasyonu; NIAID, BARDA
Bacillus Calmette-Guerin (BCG) canlı atenüe aş	Melbourne Üniversitesi and Murdoch Çocuk Araştırma Enstitüsü; Radboud Üniversitesi; Faustman Laboratuvarı, Massachusetts Hastanesi	Faz II/ III	Melbourne Üniversitesi and Murdoch Çocuk Araştırma Enstitüsü; Radboud Üniversitesi; Faustman Laboratuvarı, Massachusetts Hastanesi	Murdoch Çocuk Araştırma Enstitüsü; UMC Utrecht
AZD1222	Oxford Üniversitesi; AstraZeneca; IQVIA	Faz II/ III	Oxford Üniversitesi, Jenner Enstitüsü	Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı, Oxford Üniversitesi; BARDA
BNT162	Pfizer, BioNTech	Faz II/ III	Avrupa ve Kuzey Amerika'da çok merkezli	Pfizer, BioNTech
Ad5-nCoV	CanSino Biologics	Faz II	Tongji Hastanesi; Wuhan, Çin	CanSino Biologics
Adjuvan rekombinant aş adayı	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical, Çin Bilim Akademisi, Mikrobiyoloji Enstitüsü	Faz II		
BBIBP-CorV	Beijing Institute of Biological Products; Çin Ulusal Farmasötik Grubu (Sinopharm)	Faz I/ II	Henan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi	Bilim ve Teknoloji Bakanlığı, Çin
GX-19	Genexine	Faz I/ II		Genexine
Gam-COVID-Vac	Gamaleya Araştırma Enstitüsü, Acellena İlaç Araştırma ve Geliştirme	Faz I/ II		Gamaleya Araştırma Enstitüsü, Rusya Sağlık Bakanlığı
Kendiliğinden amplifiye olan RNA aşısı	Imperial College London	Faz I/ II	Imperial College London	Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı; Birleşik Krallık Dışişleri Bakanlığı, Enerji ve Sanayi Stratejisi

Tablo 1. Aday aşının ismi, araştırma sponsorları, araştırma fazı, araştırma merkezi ve destekleyicileri (9) (devamı)

Aday aşı	Sponsor	Araştırma fazı	Araştırma merkezi	Destekleyici
LUNAR-COV19	Arcturus Therapeutics and Duke-NUS Medical School	Faz I/ II	Duke-NUS Medical School, Singapore	Arcturus
ZyCoV-D	Zyodus Cadila	Faz I/ II	Zyodus Cadila	
INO-4800	Inovio Pharmaceuticals	Faz I	Farmasötik Araştırma Merkezi, Kansas City, Mo.; Pensilvanya Üniversitesi	Inovio Pharmaceuticals
mRNA bazlı aşı	CureVac	Faz I	CureVac	CureVac
SCB-2019	GlaxoSmithKline, Sanofi, Clover Biopharmaceuticals, Dynavax and Xiamen Innovax	Faz I	Linear Klinik Araştırma (Avustralya)	CEPI
COVAX-19	Vaxine Pty Ltd.	Faz I	Royal Adelaide Hastanesi	NIAID
NVX-CoV2373	Novavax	Faz I	Novavax	Novavax, CEPI
Bitkisel bazlı adjuvan COVID-19 aday aşısı	Medicago; GSK; Dynavax	Faz I	Medicago	Medicago
Moleküler klemp aşısı	CSL; The University of Queensland	Faz I		CEPI; CSL
Covaxin	Bharat Biotech; Ulusal Viroloji Enstitüsü	Faz I		
mRNA lipid nanopartikül aşısı (mRNA-LNP)	CanSino Biologics, Precision NanoSystems	Erken araştırma		
Adenovirüs bazlı aşı	ReiThera; Leukocare; Univercells	Erken araştırma		

masına ve salınmasına yol açar (Şekil 1) (6,10). Bu viral yaşam döngüsü adımları, ilaç tedavisi için potansiyel hedefler sağlar. Gelecek vaat eden ilaç hedefleri, homolojiyi diğer yeni koronavirüslerle (nCoV'ler) paylaşan yapısal olmayan proteinleri (ör. 3-kimotripsin benzeri proteaz, papain benzeri proteaz, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz) içerir. Ek ilaç hedefleri arasında viral giriş ve bağışıklık düzenleme yolları bulunmaktadır (10).

COVID-19 tedavisi ile ilgili clinicaltrials.gov'a kayıtlı 1616 girişimsel klinik araştırma (05/08/2020 itibarıyla) bulunmaktadır (11). SARS-CoV-2 tedavisinde kullanılan etkililik ve güvenlilik çalışmaları devam eden 13 ilaç / ilaç grubu bulunmaktadır (Tablo 2). Bu ilaçlar arasında yalnızca ikisi umut verici kanıtlar sunmaktadır; remdesivir ve deksametazon. Remdesivir (geliştirme kodu GS-5734), nükleotid analogları sınıfına ait yeni bir antiviral ilaçtır. Gilead Sciences tarafından Ebola virüsü tedavisi için geliştirilmiştir. COVID-19

Tablo 2. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar, etki mekanizmaları ve kanıt durumu (13).

İlaç ismi	Etki mekanizması	Kanıt durumu
Remdesivir	RNA polimerazı inhibe eder.	İnsanlarla yapılmış çalışmaların ilk kanıtları etkili olduğunu göstermekte ancak ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.
Deksametazon	İnflamasyonu baskılar.	İnsanlarla yapılmış çalışmaların ilk kanıtları etkili olduğunu göstermekte ancak ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.
Favipiravir	RNA polimerazı inhibe eder.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
EIDD-2801	RNA replikasyonunu inhibe eder.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Rekombinan ACE2	Virüsün hücreye bağlanmasını engeller.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Konvolosan plazma	İmmün sistemi güçlendirerek etki gösterir.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Monoklonal antikorlar	İmmün sistemi güçlendirerek etki gösterir.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
İnterferonlar	İmmün sistemi güçlendirerek etki gösterir.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Sitokin inhibitörleri (Tosilizumab, anakinra gibi)	COVID-19'un ciddi semptomlarının nedeni olan sitokin fırtınasını baskılar.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Kök hücre tedavisi	Bazı kök hücre türleri anti inflammatuvar moleküller üretmektedir. Sitokin fırtınası baskılanmaktadır.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Antikoagülanlar	COVID-19 nedeniyle artan pıhtılaşma sorunu için kullanılmaktadır.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Lopinavir/ ritonavir	3CL proteaz inhibitörüdür.	İlk kanıtlar etkili olmadıklarını göstermektedir.
Klorokin/ hidroklorokin	<ul style="list-style-type: none"> Birçok farklı mekanizma ile virüsün hücreye girişini ve endositozu inhibe eder. İmmunomodülatör etkili: Hücrede sitokin üretimi, otofaji ve lizozomal aktivite inhibisyonu 	İlk kanıtlar etkili olmadıklarını göstermektedir.

tedavisinde FDA tarafından acil durumda kullanım onayı verilen ilk ilaçtır. Bu bileşik, viral RNA polimeraz adlı enzimin çalışmasını engelleyerek etkisini gösterir. RNA polimerazı inhibe etmesi yönünden Favipiravir'in etki mekanizması ile benzerlik taşımaktadır. Yapılan klinik araştırmalarda COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastaların iyileşme sürelerini kısalttığı gösterilmiştir (12,13). National Institutes of Health (NIH) COVID-19 tedavi rehberinde remdesivirin yalnızca oksijen desteği ihtiyacı olan ancak yüksek akım oksijen, noninvaziv ventilasyon, mekanik ventilasyon veya ECMO tedavisi altında olmayan hastalarda kullanılması önerilmektedir (14). Remdesivir henüz ülkemizde kullanıma sunulmamıştır bu nedenle Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan ve güncellenen tedavi rehberimizde yer almamaktadır (15).

Ucuz ve geniş kullanım alanı olan deksametazon, birçok bağışık yanıtı tetiklemektedir. Uzun süredir alerji, astım ve inflamasyon tedavisinde kullanılan deksametazonun 6000'den fazla hasta gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada COVID-19 nedeni ölümleri azalttığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (13,16). Ancak NIH kaynaklı COVID-19 tedavi rehberinde deksametazonun oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda kullanılması önerilmezken, mekanik ventilasyon veya oksijen ihtiyacı olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (17).

COVID-19 tedavisinde birçok farklı antimalaryal (klorokin/hidroksiklorokin gibi), antiviral (Iopinavir/ ritonavir, remdesivir ve favipiravir gibi), antibiyotik (azitromisin gibi) ve antiparaziter (ivermektin ve niklozamid gibi) ilaçlar ile biyolojik ürünler (immünmodülatörler, monoklonal antikorlar) ve konvelesan plazmanın etkililik ve güvenilirliğini araştıran çok sayıda klinik çalışma yürütülmektedir (Tablo 2) (11,13).

Sonuç

Küresel salgın olarak kabul edilen ve milyonlarca insanı enfekte eden SARS-CoV-2 virüsüne karşı verilen mücadelede etkili ve güvenli bir aşı geliştirilmesi önemli bir basamaktır. Dünya çapında mümkün olan en kısa sürede bir aşı geliştirilmesi için bilim insanları yoğun bir çaba göstermektedir. Preklinik araştırmaları yapılan 155'ten fazla aday aşının 23'ünün klinik araştırmaları devam etmektedir. Faz I klinik çalışmaları tamamlanan aday aşılardan çoğunun Faz II ve III çalışmalarının en erken 2021 yılında tamamlanması planlanmaktadır. Ancak faz çalışmaları tamamlanıp aşılarda piyasaya sürülse bile tüm dünyayı yeni koronavirüse karşı bağışıklamak uzun zaman alacak bir uygulama olacaktır.

COVID-19 tedavisinde yeni ilaç adayları moleküllerle de klinik öncesi çalışmalar yapılmasına karşın insanlarda yapılan klinik araştırmaların çoğu, yeniden konumlandırma (drug repurposing) sonucu COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği öngörülen, başka endikasyonlarda ruhsatlı ilaçlarla gerçekleştirilmektedir. İlaç yeniden konumlandırma ile etkili ve güvenli bir ilacın COVID-19 tedavisinde kullanılabilir olması, yeni bir ilacın keşfi için gerekli uzun süreçte zaman kazandıracaktır. Bununla birlikte, içinde bulunduğumuz küresel salgın sürecinde özellikle aşı adayları ve ilaçlarla klinik araştırmaların tasarımı ve yürütülmesi aşamasındaki kısıtlılıklar araştırma sonuçlarının güvenilirliğini etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-33.
2. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 22. 11 February 2020 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2 (Erişim: 05 Ağustos 2020).
3. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report. 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-March-2020>. (Erişim: 05 Ağustos 2020).
4. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020; 215:108427.
5. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, O'Meara MJ, et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing. *bioRxiv* 2020; doi:10.1101/2020.03.22.002386
6. Alexander SPH, Armstrong JF, Davenport AP, Davies JA, Faccenda E, Harding SD, et al. A rational roadmap for SARS-CoV-2/COVID-19 pharmacotherapeutic research and development: IUPHAR Review 29. *Br J Pharmacol* 2020; 10.1111/bph.15094.
7. Sternberg A, Naujokat C. Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. *Life Sci* 2020; 257:118056.
8. Coronavirus Vaccine Tracker <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>. (Erişim: 05 Ağustos 2020)
9. COVID-19 vaccine tracker <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>. (Erişim: 05 Ağustos 2020)
10. Harris C, Carson G, Baillie JK, Horby P, Nair H. An evidence-based framework for priority clinical research questions for COVID-19. *J Glob Health* 2020; 10:011001.
11. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/) <https://clinicaltrials.gov/> (Erişim: 05 Ağustos 2020).
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2007764.
13. Coronavirus Drug and Treatment Tracker <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-drugs-treatments.html>. (Erişim: 05 Ağustos 2020).
14. What's New in the Guidelines <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new>. (Erişim: 05 Ağustos 2020).
15. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf
16. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2021436.
17. Corticosteroids (Including Dexamethasone) <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids/>. (Erişim: 05 Ağustos 2020).