

Klorokin/Hidroksiklorokin: COVID-19 Tedavisi ile Gündeme Gelen Eski Bir İlaça Farmakolojik Bakış

Chloroquine / Hydroxychloroquine: Pharmacological View of an Old Drug Currently Used in COVID-19 Treatment

Öz

Son yıllarda ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarının hız kazanması ile özellikle zararsız olduğu kanıtlanmış, farmakokinetik ve optimal dozu iyi bilinen ilaçlar farklı endikasyonlarda kullanılmak üzere yeniden araştırmalara tabi tutulmaktadır. Günümüzde pandemiye neden olan SARS-CoV-2'ye karşı özellikle klinik olarak etkinliği kanıtlanmış tedavi ya da aşı henüz bulunmamıştır. COVID-19 hastalığının tedavisinde klorokin ve hidroksiklorokinin tedavi potansiyeli büyük ölçüde dikkat çekmiştir. Bu derlemede COVID-19'un tedavisi ile yeniden gündeme gelen eski bir ilaç olan klorokin/hidroksiklorokinin farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri, özel popülasyonlardaki kullanımı ve güvenliği ile ilgili mevcut veriler incelenmiş ve literatürdeki güncel araştırmalar doğrultusunda SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki etkinlik ve güvenliğine ilişkin veriler sunulmaktadır. Klorokin/Hidroksiklorokinin COVID-19 hastalığının tedavi algoritmalarında ilk sırada yer alması ile birlikte daha fazla randomize kontrollü klinik çalışmanın da gerekli olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: SARS-CoV-2; COVID-19; klorokin; hidroksiklorokin

Abstract

Drugs that have been proven to be significantly harmless, and whose pharmacokinetics and optimal dosage are well known are subject to re-research for new indications since drug re-positioning studies have been accelerated. Today, clinically proven treatment or vaccine has yet to be established against SARS-CoV-2, which caused the pandemic. In the treatment of COVID-19 disease, the treatment potential of chloroquine and hydroxychloroquine has drawn considerable attention. In this review, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, the information about use and safety in special populations, and particularly data on efficacy and safety in SARS-CoV-2 infection regarding recent studies of chloroquine/hydroxychloroquine, an old drug that is currently used in the treatment of COVID-19 is presented. Although chloroquine / hydroxychloroquine ranks first in the treatment algorithms of COVID-19 disease, more randomized controlled clinical trials are also required.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; chloroquine; hydroxychloroquine

**Berna Terzioğlu Bebitoğlu,
Elif Oğuz, Ajla Hodzic, Nebile
Hatiboğlu, Özkan Kam**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim
Dalı

Geliş/Received : 10.05.2020

Kabul/Accepted : 21.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.735826

Yazışma yazarı/Corresponding author

Berna Terzioğlu Bebitoğlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim
Dalı, Kuzey Yerleşkesi, Ünalın Mah. D-100
Karayolu Ünalın, Üsküdar, İstanbul
E-posta: bernaterzioglu@gmail

ORCID

Berna Terzioğlu Bebitoğlu: 0000-0003-4601-7871

Elif Oğuz: 0000-0002-8052-671X

Ajla Hodzic: 0000-0002-3850-2028

Nebile Hatiboğlu: 0000-0002-7410-7842

Özkan Kam: 0000-0002-0437-3053

GİRİŞ

Son yıllarda ilaç yeniden konumlandırma çalışmaları hız kazanmıştır ve özellikle zararsız olduğu kanıtlanmış, farmakokinetik ve optimal dozu iyi bilinen ilaçlar bu amaçla yeniden araştırmalara tabi tutulmaktadır.

Günümüzde pandemiye neden olan enfeksiyon hastalığı “Yeni Tip Koronavirüs Hastalığı-2019” (COVID-19) olarak tanımlanmış ve sorumlu virüs Ciddi Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna neden olduğu için (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) ‘SARS-CoV-2’ olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) (MERS-CoV)’un da içinde bulunduğu Betacoronavirus cinsi içindeki Sarbecovirus altcinsi altında yer aldığından, virüs SARS-CoV2 olarak kabul edilmiştir (1). Hastalığın tedavisinde veya önlenmesinde güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavi ya da aşı bulunmamaktadır (1,2). Ancak etkili bir tedavi bulabilmek amacıyla çok sayıda ilaçla yürütülen gerek klinik uygulama gerekse klinik araştırma bulunmaktadır. COVID-19 hastalığı tedavisinde bilinen antiviral etkinliği olan ilaçlar tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Her ne kadar COVID-19 tanısı almış hastalarda yürütülen antivirallerle yapılan randomize kontrollü çalışmaları sonuçları kesinleşmemiş olsa da bu ilaçlarla tedavinin acil olan bu durum için kullanılması önem arz etmektedir. Bunlar içerisinde etkinliği tespit edilmiş olan klorokin, ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan kılavuzda tedavi algoritmalarında ilk sırada önerilen ilaçlardandır (1).

Bu derlemede çok eski bir antimalaryal ilaç olan klorokin ve hidroksilli türevi hidroksiklorokin hakkında bilinen farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve güvenliliği ile ilgili bilgiler özetlenmektedir.

Tarihçe

Peru’ya Avrupa’dan gelen Lima Valisi’nin eşi Chinchon kontesi 1630 yılında sıtma hastalığına (malarya) yakalanmış ve yerlilerin Chinchon (Kınakına) ağacı kabuğu tozu uygulaması ile iyileşmiştir. 1640 yılında İspanya’ya döndüğünde kendi ismiyle anılacak olan chinchon ağaç kabuğunu getirterek tüm ülkeye ve tüm kıtaya yayılmasını sağlamıştır (3,4). 19. yüzyılda kınakına ağacı kabuğundan 25 farklı alkaloid ekstrakte edilmiş ve 1894’te JS Payne kininin *kutanöz lupus* eritematozuslu hastalar üzerinde de yararlı etkileri

olduğunu rapor etmiştir. Dünyanın kinin ihtiyacının %90’ından fazlası Java adasından karşılanmaktayken 1915 yılında Paul Ehrlich’in çabalarıyla başlayan sentetik kinin üretme çalışmaları II. Dünya Savaşı’ndan önce kinakrin, pamakrin ve klorokin sentezlenmesiyle sonuçlanmıştır (3). Güney Pasifik gibi belirli bölgelerde savaştan askerler arasında yaygın olarak görülen malaryada ilk olarak kinakrin denenmiş ve 1945 yılında, bu bileşiğin hidroksilasyon yoluyla daha az toksisite gösteren hidroksiklorokin sentez edilmiştir (5). Yine bu yıllarda hidroksiklorokin uygulaması ile ilgili çalışmalar ilerlemiş ve sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit gibi hastalıklarda da etkili olduğu gösterilmiştir (6).

Farmakokinetik Özellikler

Kimyasal yapısı: Kinin, klorokin ve hidroksiklorokin moleküllerinin kinolon halkaları ortaktır. Klorokin ve hidroksiklorokin alkile edilmiş 4-4 aminokinolin yapısında bileşiklerdir. Klorokin, 7-Kloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutil-amino) kinolin yapısındadır ve hidroksiklorokin bunun hidroksil türevidir (7). Hidroksiklorokin daha polar, daha az lipofiliktir ve hücre membranlarına difüzyonu daha zordur (8).

Klorokinin hidroksilasyon yoluyla sentezlenen hidroksiklorokin hayvan çalışmalarında, klorokinden daha az (~%40) toksik olduğu gösterilmiştir (9). Klorokin ve hidroksiklorokin benzer kimyasal yapısı vardır ve farmakokinetik özellikleri oldukça benzerdir.

Klorokin ve hidroksiklorokin insanlarda oral emilimi oldukça iyidir. Sağlıklı erkeklere tek doz 200 mg oral hidroksiklorokin verilmesini takiben ortalama maksimum kan konsantrasyonu (C_{max}) 129,6 ng/mL bulunmuş, bu değere ise 3,26. saatte ulaşılmıştır (t_{max}).

Emilimi beraberinde yiyecek alımından etkilenmemektedir (7,10,11). Kişiler arasında hidroksiklorokin absorpsiyonundaki farklılık, 4-aminokinolonların bireyler arasındaki etkinlik ve toksisite değişkenliğini açıklamaktadır. (7,10,11). Hidroksiklorokin biyoyararlanımını %74 ± 13 iken klorokin biyoyararlanımı %89 ± 16 ‘dır (11,12).

Hidroksiklorokin enantiomerleri ve bunların metabolitleri serum proteinlerine farklı şekilde bağlanırlar. İn vitro total hidroksiklorokin bağlanma oranı yaklaşık olarak %50’dir; (S)- enantiomeri %64, (R)-

enantiomeri ise %37 oranında plazma proteinlerine bağlanır. (S)- enantiomeri %29 oranında albümine, %41 oranında ise alfa-1 asit glikoproteine bağlanmaktadır. (R)- enantiomeri ise %50 oranında albümine, %29 oranında ise alfa-1 asit glikoproteine bağlanmaktadır (7,13).

Klorokin/hidroksiklorokin lizozomlara bağlanmaları dağılım hacminin büyük olmasına, melanine bağlanmaları ise uzun yarılanma ömürlü olmalarına neden olmaktadır (10,14,15). Her iki molekül de benzer dağılım özelliklerine sahiptir ve vücutta göz, karaciğer, deri, akciğerler ve melanin bakımından zengin olan diğer bölgelerde uzun süreli ve plazmadakinden 200-700 kat daha yüksek konsantrasyonlarda tutulabilmektedirler (16). İnsanlarda hidroksiklorokin sülfatın 6-6,5 mg/kg/gün dozu ile serum seviyesinin 1,4-1,5 µM olduğu bildirilmiştir (16,17,18). Bu nedenle bu dozda yukarıda belirtilen dokularda ulaşacağı konsantrasyon ile, ilgili dokulardaki patolojilerde etkili olabilmektedir.

Hidroksiklorokin CYP3A4 enzimi tarafından N-dealkilasyon reaksiyonu ile aktif metaboliti olan desetilhidroksiklorokine ve inaktif metabolitleri olan desetilklorokin ile bidesetilklorokin'e metabolize olur (14).

Kronik dozajda ilacın ve metabolitlerinin birikimi olabilmektedir. Yarılanma ömrü 40 günün üstüne kadar çıkabilmekte ve hızlıca yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir. Bununla birlikte, plazma yarılanma ömrü doz artışı ile orantılı olarak artmaktadır (11,19).

Esas olarak renal yolla itrah edilmekte ve %23- 25'i değişmeden böbreklerden atılmaktadır. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda biyoyararlanımlarının artabildiği bildirilmiştir (11,19).

Farmakodinamik Özellikleri

1950'li yıllarda malarya tedavisinde kullanılmaya başlanan klorokinin viral enfeksiyonlardaki etkinliği yaklaşık 20 yıl önce denenmiş ve klorokinin çeşitli virüslerle karşı in vitro etkili olduğu gösterilmiştir (3,4,20,21).

Hidroksiklorokin veya hidroksiklorokin sülfat, Plasmodium cinsi protozoonların sebep olduğu malarianın profilaksisi ve tedavisinde etkilidir (22). Antimalaryal etkilerinin yanında, romatoid artrit, lupus eritamosus gibi kollajen doku hastalıklarının tedavisinde de antiinflamatuvar olarak etkilidir (22,23). SARS-CoV-2 (COVID-19) enfeksiyonunun tedavisi için henüz kesinleşmiş bir tedavi bulunmamakla bir-

likte, hidroksiklorokin 2000'li yılların başında ortaya çıkan SARS pandemisinde etkili olduğundan ve klinik kullanımda benzer şekilde SARS-CoV-2'ye karşı da etki göstermiş olduğundan 2020 yılında yaşanan pandeminin tedavi protokolünde yer almıştır (1).

Antimalaryal Etki

Klorokin/Hidroksiklorokin antimalaryal etkinliğindeki en önemli mekanizmanın intraveziküler pH'yı yükseltmeleri olduğu kaydedilmiştir. Parazitin asidik yapıdaki besin vakuolünde birikerek eritrosit içindeki hemoglobini sindirmesiyle ortaya çıkan ve normal şartlarda parazitin sahip olduğu Hem polimeraz enzimi tarafından yıkılacak olan toksik ara bileşenlerin yıkılmasını bu enzimi inhibe ederek engeller ve paraziti öldürürler. Bunun yanında hücre çekirdeğine etki edip parazitin DNA'sında baz-çiftleri arasına bağlanarak replikasyonu bozarlar (22,24). Klorokin direnci, parazitin klorokini hücre dışına atılması ile ilişkilidir, bu atılım P-glikoprotein pompası aracılığı ile olmakta, ilaç parazit içinde birikemediğinden etkili olamamaktadır (22,24).

Antiromatizmal Etki

Hidroksiklorokin lupus eritamosus ve romatoid artrit gibi inflamatuvar romatolojik hastalıklarda kullanılmakla birlikte etki mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir. Lizozomal aktiviteye ve otofajiye müdahale etmesi, membran stabilitesini etkilemesi, sinyal yollarını ve transkripsiyonel aktiviteyi düzenlemesi sonuçta sitokin üretiminin ve önemli ko-stimulatör moleküllerin inhibisyonuna neden olması gibi faktörlerin bu etkide rol aldığı belirtilmektedir (25). Antiromatizmal etkisinin, makrofajlarda ve diğer antijen sunan hücrelerde "antijen işleme" ile etkileşimlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Antijenik proteinin sindirilmesi ve peptidlerin MHC sınıf II proteinlerinin alfa ve beta zincirleri ile birleştirilmesi için asidik sitoplazmik kompartmanlar gereklidir. Sonuç olarak, CD4+ T hücrelerini uyarmak için gerekli olan peptid-MHC protein komplekslerinin oluşumunu azaltır ve otoantijenik peptidlere karşı bağışıklık yanıtının down-regülasyonuna neden olur (26).

Hidroksiklorokinin direk immünmodülatör etkilerinin yanında inflamatuvar romatolojik hastalığı olan bireylerde ateroskleroz insidansını düşürdüğü, hiperg-

lisemiyi düzelttiği ve infeksiyonlara karşı koruma sağladığı da gösterilmiştir (27).

Antiviral Etki

Klorokin/hidroksiklorokin immunomodulator özellikleri ve düşük toksisite ile düşük maliyetli olması viral enfeksiyonlara karşı kullanılmasını gündeme getirmiştir. Bu bileşiklerin antiviral aktivitelerinin anti inflamatuvar etkilerinden kaynaklandığı, T hücreleri tarafından sitokin (Interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-18, Tümör Nekrozis Faktör- α ve İnterferonlar) salınımını inhibe edilmesi, CCL2 ve CXCL10 kemokinlerinin seviyelerini azaltılması, timositlerde DNA, RNA ve protein sentezini düşürülmesi gibi birçok faktörün bu etkide rolü olduğu düşünülmektedir (28).

Klorokin/hidroksiklorokin son zamanlarda ortaya çıkan ve dünyada salgın olarak görülen Chikungunya virüsü (CHIKV) ile ilgili virüsün miktarını ve viral RNA kopya sayısını azalttığı gösterilmiştir ve CHIKV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmıştır (29).

Aminokinolinler, Zika virüsü (ZIKV) gibi diğer bazı viral tedaviler için de kullanılmış, hücre viabilitesi analizlerinde toksik olmayan konsantrasyonlarda uygulandığında klorokin ZIKV ile enfekte hücrelerin sayısını azalttığı gösterilmiştir (30).

Klorokin Ebola virüse etkileri de incelenmiş ve insan hücre hattında in vitro ve kobay modelindeki in vivo etkilerine bakıldığında, in vitro olarak etkili bulunurken in vivo etkinliğinin buna paralellik göstermediği görülmüştür (31).

Klorokin ve analoglarının Hepatit C virüsüne (HCV) karşı etkili olduğu, doza bağlı bir şekilde hücrelere HCV girişini, replikasyonunu ve enfeksiyonu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca klorokin, interferon ile kombinasyon halinde HCV replikasyonunu önlediği gösterilmiştir (32).

Klorokin'in, Human İmmunodeficiency Virüs (HIV)-1 ve HIV-2 üzerindeki etkileri de in vitro ve in vivo olarak araştırılmıştır. Bir anti-HIV-1 ajanı olarak klorokin in vitro kullanımı hakkında ilk olarak Tsai ve ark tarafından bir çalışma yapılmış ve bu çalışmada T hücre hattında HIV-1 replikasyonu üzerindeki baskılayıcı etkilerini gösterilmiştir (33). Daha sonra yapılan bir çalışmada monositlerde, CD4 ve T lenfositlerde etkili olduğu gösterilmiştir (34).

Klorokin aynı zamanda in vitro olarak H1N1 and H3N2 influenza A virüsü (IAV) suşlarının replikasyonunu inhibe ettiği bulunmakla beraber (35), Singapur'da 1516 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada IAV üzerinde etkili olmadığı görülmüştür (36).

SARS-CoV-2 Enfeksiyonu

SARS-CoV-2'nin yol açtığı akut solunum sıkıntısı sendromuna karşı henüz kesin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Fakat Klorokin/hidroksiklorokin 2002-2003 yıllarında yaşanmış SARS-CoV pandemisine karşı etkili olmasından yola çıkılarak SARS-CoV-2'ye karşı da klinik olarak kullanıma başlanmıştır ve SARS-CoV-2 pandemisinde uygulanan tedavinin en önemli basamağını oluşturmuştur (1). Hidroksiklorokin bu etkiyi oluşturmada birden fazla mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan ilki SARS-CoV-2 virüsünün hücredeki reseptörü olan anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünün terminal glikolizasyonunu bozarak virüsün konakçı hücreye bağlanmasını engellemesidir. Diğer bir mekanizmanın da endozom ve lizozomların pH'sını artırarak buralarda akümüle olmuş olan SARS-CoV virüsünün füzyonunu ve hücre içinde replikasyonunu önlemesi olduğu düşünülmektedir. Hidroksiklorokin SARS-CoV virüsü üzerindeki etkisinin aynı zamanda immunomodulator etkisi ile de ilişkili olduğu üzerinde durulmaktadır. Antijen sunan hücrelerdeki aktiviteyi baskılayarak antijen işleme ve MHC sınıf II aracılı antijen sunumunu engellediği ve sonuç olarak T hücre aktivasyonunu, yardımcı stimule edici proteinlerin (CD4+ T hücrelerdeki CD154), T ve B hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF) azalttığı ileri sürülmektedir (37,38).

Klorokin ve hidroksiklorokin yapısı ve etki mekanizması, hidroksiklorokin bir terminalindeki ek hidroksi grubu hariç tamamen aynı olduğundan, her ikisi de endosomlar / lizozomlar dahil olmak üzere asidik hücre içi organellerin pH'ını değiştirebilen zayıf bir baz görevi görür. Her ikisinin de SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2'ye karşı etkinliği ile ilgili olumlu sonuçlar gösterilmiştir (39,40,41). Hidroksiklorokin, klorokine benzer şekilde SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği ve bir çalışmada hidroksiklorokin in vitro SARS-CoV-2'yi inhibe etmede klorokinden daha güçlü olduğu belirlenmiştir (38,42). Hidroksil molekülünün

eklenmesi ile hidrosiklorokinin kan retinal bariyerine karşı daha az geçirgen hale gelerek retinal pigment hücrelerinden daha hızlı klerense uğradığı ve böylece klorokine kıyasla retina toksisitesi riskinin azaldığı öne sürülmektedir (43).

Klorokin ile yapılan bir in-vitro çalışmada, Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunda antiviral etkinin yanında aynı zamanda sinerjistik olarak immünmodülatör etkisinin de olduğu kaydedilmiştir. Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 'ye karşı klorokin EC50 ve EC90 değerleri sırasıyla 1,13 µM ve 6,90 µM olarak bulunmuş olup bunun 500 mg uygulanan romatoid artritli hastaların plazmasında ulaşılan değerlere karşılık geldiği bildirilmiştir (44).

Klorokin ve hidrosiklorokin Vero hücrelerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunda antiviral etkinliğinin araştırıldığı diğer bir in-vitro çalışmada da hidrosiklorokininin EC50 değeri klorokinin EC50 değerinden daha düşük bulunmuş olup hidrosiklorokin daha potent aktiviteye sahip olduğu, uzun inkübasyon süresi ile ilacın etkinliğinin daha da arttığı belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada, fizyolojiye-dayalı farmakokinetik modelleme ile her iki molekülün in vitro verisi entegre edilerek, uygulanan doz ile akciğer dokusundaki ilaç konsantrasyonu arasındaki ilişki çalışılmış ve hidrosiklorokin 400 mg günde iki defa yükleme dozu sonrası 4 gün 200 mg günde iki defa idame dozunun SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde etkili olacağı önerilmiştir (38).

Çinde klorokin tedavisi ile yürütülen çok merkezli birden fazla klinik çalışmalara katılan 100 hastanın şubat ayına kadar olan verileri yayınlanmış ve klorokin fosfatın kontrole göre pnömoni alevlenmesini baskılamak, akciğer görüntüleme bulgularında düzelmede ve hastalığın süresini kısaltmada daha üstün olduğu bildirilmiştir (45).

Fransa'da yapılan kontrollü bir çalışmada COVID-19 tanılı hastalardan, 20'sine hidrosiklorokin 200 mg günde üç defa tek başına veya azitromisin ile kombine olarak uygulanmış ve tedavi almayan 16 kontrol hastasıyla karşılaştırılmıştır. Hastaların günlük nazofarengal virüs tespiti açısından PCR ile nazofarengal örnekleri çalışılmış ve hidrosiklorokin alan gruptaki hastalarda tedavinin 3-4-5 ve 6. Günlerindeki PCR testleri negatif olma oranı kontrol hastalarından anlamlı olarak farklı bulunmuştur. 6. Günde hidrok-

siklorokin alan hastaların %70'i, kontrol grubundakilerin ise %12,5'i virolojik olarak tedavi edilmiş. Sadece hidrosiklorokin alan 14 hasta ile klorokin ile birlikte azitromisin alan 6 hastanın 3-4-5 ve 6. gün negatif PCR test sonuçları oranları arasında da fark tespit edilmiştir. 6. günde kombine tedavi alan hastaların %100 ünde negatifleşme görülürken, sadece hidrosiklorokin ile tedavi edilen hastalarda oran %57,1 ve kontrol grubunda ise %12,5 olarak bulunmuştur (46).

SARS-CoV-2 ile ileri derecede enfekte hastalarda yüksek sitokin konsantrasyonu tespit edilmiş ve hastalığın ciddiyetinin sitokin fırtınası ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (47). Bu nedenle hidrosiklorokinin direkt antiviral etkinliğinin yanında anti-inflamatuvar etkisi ile sitokin ve özellikle pro-inflamatuvar faktörlerin sentezini baskılayarak da etki göstermesi söz konusudur.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda profilaktik kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar başlatılmış olup bu çalışmalar henüz tamamlanmadığından, profilaktik kullanımına ilişkin doz, kullanım sıklığı ve süresi ile ilgili kanıta dayalı veri henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle klorokin/hidrosiklorokin profilaktik kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (48).

Güvenlilik Profili

Klorokin/hidrosiklorokin, gastrointestinal ve kütanöz reaksiyonlar gibi birtakım ciddi olmayan ve ilaç kesilmesini gerektirmeyen advers etkilerin yanında ciddi olan ve ilaç kesilmesini gerektirebilen retinal, nöromusküler ve kardiyak advers etkilere neden olabileceği bildirilmiştir.

Klorokin ve Hidrosiklorokin advers etkileri benzer olmakla birlikte hidrosiklorokin advers etki insidansı klorokine oranla çok düşük olduğu bilinmektedir (49).

En sık görülen gastrointestinal advers etkiler bulantı, kusma, mide ağrısı, ishal, iştahsızlık ve kilo kaybı olarak kaydedilmiştir. Bu etkiler genellikle tedavinin başlangıç döneminde görülmektedir (13). Hidrosiklorokin'in, klorokin'den daha az gastrointestinal advers etki yapması nedeniyle daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (50).

Cilt ile ilgili en sık görülen advers etkiler deri döküntüsü, kaşıntı ve saç dökülmesidir. Yapılan çalışmalarda daha nadir görülen morbiliform döküntüler,

eritroderma, ekfoliyatif dermatit, ürtiker, ekzematöz erüpsiyonlar, ışığa duyarlılık ve eritema annulare centrifugum gibi kütanöz belirtiler de olduğu kaydedilmiştir (51,52).

Klorokin/hidroksiklorokinin geri-dönüşümsüz olarak toksik retinopatiye neden olabileceği kaydedilmiştir ve bu etkinin özellikle yüksek doz ve uzun süreli hidroksiklorokin kullanımında ortaya çıktığı gösterilmiştir. Klorokin türevlerinin melanine, özellikle de gözün pigmentli hücrelerine bağlanmasının retinopati oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Genel olarak, tüm hastaların ilacı kullanmaya başlamadan önce ve beşinci yıldan sonra yıllık oftalmolojik muayene yapılması önerilmektedir (53,54).

Hidroksiklorokin kullanan hastalarda kardiyak toksisitenin nadir olduğu bilinmektedir, fakat ortaya çıktığında hayatı tehdit edici olabilmektedir. Konjestif kalp yetmezliği, iletim bozukluğu ve kardiyomiyopati görüldüğu kaydedilmektedir (55). Üçüncü derece atriyoventriküler blok yaygın olarak konjestif kalp yetmezliği klinik bulgulardan yıllar önce görülebilmektedir ve klorokin/hidroksiklorokine bağlı ST-segment depresyonu, T dalga inversiyonu, QT interval uzaması, hasta sinüs sendromu ve malign ventriküler aritmiler olduğu bildirilmektedir (55,56). Periferik nöropati ile ilişkili miyopati nadir görülür ve uzun süreli hidroksiklorokine maruziyet sonrasında görülür (57).

Klorokin/hidroksiklorokin ile QT uzaması ve Torsades de Pointes yapma riski olduğu bilinmektedir. SARS-Cov-2 enfeksiyonunda klorokin/hidroksiklorokin ile birlikte kullanılması önerilen azitromisin kullanımının da QT uzaması ve Torsades de Pointes riski olduğu bildirilmektedir (58,59). Ancak bu ilaçların birlikte kullanımının QT uzamasına aditif veya sinerjistik etki gösterip birleştirilmesini belirlemek amacıyla, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi advers olay raporlama sistemindeki (U.S. Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS)) dosyaların 1969 yılından itibaren taranması ile ilgili bir çalışma yapılmış ve bu raporların analizine göre; klorokin/hidroksiklorokin tek başına kullanımının QT uzaması ve Torsades de Pointes ile ilgili güvenilirlik sinyali ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Azitromisin tek başına veya klorokin/hidroksiklorokin ile birlikte kullanımı ise potansiyel güvenilirlik sinyali ile ilişkili bulunmuştur. Bu analize göre klorokin/hidroksiklorokin kullanımının bu spesifik ad-

vers etki açısından kısmen güvenli görüldüğu, ancak COVID-19 hastalığında kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (60).

Özel Hasta Gruplarında Kullanımı Pediatrik Hastalar

Hidroksiklorokininin farmakokinetiğinin çocuklar da yetişkinlere göre anlamlı farklılık göstermediği kaydedilmiştir (61). Bununla birlikte, yenidoğan ve prematüre bebeklerde hidroksiklorokin metabolizmasından sorumlu olduğu saptanan enzimlerin gelişim sürecinde farklılıklar olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (61, 62). Grondin ve ark. hidroksiklorokin ve klorokin ile tedavi edilen Juvenil İdiopatik Artritli (JİA) çocukların %15-75'inde iyileşme ve %45'inde remisyon olduğunu göstermiştir (63). Ancak kılavuzlarda JİA tedavisinde bu ilaçların başlatılması için net bir öneri yoktur (64). JİA'lı çocuklara hidroksiklorokin uygulamasının doza bağımlı etkilerinin incelendiği bir araştırmada hidroksiklorokine bağlı saç dökülmesi, yorgunluk, EKG değişiklikleri, akomodasyon bozuklukları ve baş dönmesinin görüldüğu, en ciddi yan etkinin ise keratopati olduğu kaydedilmektedir (17). Ayrıca, son çalışmalar hidroksiklorokininin çocuklarda interstisyel akciğer hastalığı için endikasyon-dışı kullanıldığını bildirmektedir (65, 66).

Gebeler

Hamilelik sırasında, yağ kütlesi ve toplam vücut su seviyelerinde artış, ilaçların bağlandığı protein seviyelerinde azalma, ayrıca glomerüler filtrasyonu ve dağılım hacmindeki değişikliklere ve ilaç metabolizmasında önemli olan CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerinin aktivitesinde artış gibi farmakokinetik değişiklikler görülebilmektedir (67). Gebelikteki bu değişikliklerin hidroksiklorokin konsantrasyonlarını değiştirebileceği ve hidroksiklorokin CYP enzimleri ile metabolize olduğu için aktif metabolit seviyelerini artırabileceği bildirilmiştir (68).

Hidroksiklorokin uzun yarılanma ömre sahip olmasından dolayı hamilelik sırasında ilacın kesilmesi fetal maruziyeti önleyememektedir (69). Hidroksiklorokin plasentadan geçtiği ve kordon kanında, maternal kandaki ile hemen hemen aynı konsantrasyonda olduğu kaydedilmektedir (70). Hidroksiklorokin ve klorokinin FDA Gebelik Kategorisi C'dir (69).

Avrupa Romatoloji Birliği (European League Against Rheumatism / European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association - EULAR / ERA-EDTA), raporunda antiromatizmal olarak kullanılan hidrosiklorokininin konjenital malformasyon riskini arttırmadığı ve gebe kadınlarda hastalık alevlenmesi durumunda ya da remisyonun idamesi için devam edilmesi önerilmiştir (71). Hidrosiklorokin, lupus ile komplike olan gebelikler için de uygun olduğu belirtilmektedir. (72, 73). İntrauterin dönemde hidrosiklorokine maruziyet sonrası yenidoğanlarda herhangi bir önemli retina toksisitesi riski olmadığı gösterilmiştir (74). Hidrosiklorokin, gebelikte kötü seyreden malaryanın gebeliğe çok daha fazla zarar vereceğinden dolayı endemik bölgelere seyahat etmesi zorunlu gebelerde malarya profilaksisinde de önerilmektedir (75).

COVID-19 tanılı gebe hastalar hidrosiklorokin kullanımı ile deneyimler henüz kısıtlı sayıdadır. Breslin ve ark. tarafından bildirilen iki COVID-19 pozitif gebe vakada 1 gün 600 mg BID hidrosiklorokin, sonrasında 4 gün boyunca günlük 400 mg tedavi uygulanmıştır. Hastalardan birinde solunum sıkıntısı düzelip yoğun bakım sonrasında 8 saat sonra ekstübe edilerek doğum sonrası 4. günde hasta takip edilmek üzere taburcu edilmiştir. Diğer vakada aynı dozda hidrosiklorokin ile birlikte azitromisin ve seftriakson tedavisi başlanmıştır. Solunum sıkıntısının düzelmesinin ardından hastada ciddi hipertansiyon geliştiği için yoğun bakımda tedavi edilen hastada doğum sonrası akut böbrek hasarı geliştiği bildirilmiştir. Her iki hastada neonatal COVID-19 testinin negatif olduğu bildirilmiştir (76).

Klorokin ve metabolitleri plasentayı geçse de gebeliğin tüm trimesterlerinde yapılan güvenilirlik çalışmalarında olumsuz perinatal sonuçlara rastlanmamıştır. Ancak klorokinin dağılım hacmi geniş olduğundan (77), gebelerde daha düşük plazma ilaç konsantrasyonuna olabileceği gözönüne alınarak COVID-19 hastalarında daha yüksek doza ihtiyaç olabileceği düşünülmelidir (günde iki defa en az 500 mg) (13). Bununla birlikte, yüksek doz klorokine bağlı olarak, gravid uterus tarafından supine aortokaval kompresyona bağlı hemodinamik değişiklikleri artırabilecek sistolik hipotansiyon gelişmesi ihtimali de bulunmaktadır (78).

Şu anda yürütülen birçok çalışmada hidrosikloro-

kin tedavi edici veya profilaktik etkisi araştırılmakta, ancak bu çalışmalara gebe veya laktasyonda olan hastalar dahil edilmediğinden COVID-19 tanılı gebelerde hidrosiklorokin kullanımının güvenliliği ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Laktasyon Dönemi

Hidrosiklorokin, uzun bir yarılanma ömrüne sahip zayıf bir baz olduğundan minimal olarak anne sütüne geçmektedir (79). Cissko H ve arkadaşları günlük 400 mg veya 200 mg hidrosiklorokin alan kadınlardan aldıkları süt örneklerinde yaptıkları ölçümlerde bebeğin günde 1 mg hidrosiklorokin ve 0,066 mg desetilklorokine maruz kalabileceğini bildirmişlerdir (80).

Laktasyonda olan 33 kadında yapılan bir çalışmada anne sütündeki hidrosiklorokin konsantrasyonları ölçülmüştür. En az bir yıldır çeşitli bağ dokusu hastaları nedeniyle 200 mg hidrosiklorokin sülfat günde bir defa veya günde iki defa kullanan annelerin bebeklerinde tahmini günlük doz günlük 400 mg dozu için 0,2 mg/kg, daha düşük dozlar için 0,1 mg/kg olarak bildirilmiştir. Ortalama rölatif bebek dozunun (RBD), kiloya göre ayarlanmış anne dozunun %1,9 ile %3,2 kiloya göre bebek dozuna karşılık geldiği belirlenmiştir. Günde iki defa 200 mg alan bir kadında (RBD) %9,8 olduğu belirlenmiş ve emzirmenin sonlandırıldığı bildirilmiştir (81).

Yapılan çalışmalarda hidrosiklorokin kullanan kadınların bebeklerinde görsel, işitme kusuru, retina, motor, büyüme anormallikleri gösterilmemiştir (81,82,83).

Bebeklerin hidrosiklorokin etkilerine aşırı duyarlılığı nedeniyle, emziren kadınlara uygulanırken dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmektedir (13).

Geriatrik Hastalar

Yaşlılarda antimalaryaların kullanımı ile ilgili spesifik bir çalışma mevcut olmadığından doz önerileri genel popülasyondakiyle aynıdır (84). Ancak yaşlı hastalar mevcut oküler hastalık için başlangıçta taranmalıdır. Yakın tarihli bir çalışmada, yaşlılarda hidrosiklorokin kullanımından sonra üç psikoz vakası bildirilmiştir (85). Olumsuz olaylar için hem çoklu ilaç kullanımı hem de predispozan risk faktörleri, özellikle komorbidite ve risk faktörlerinin yüksek prevalansına sahip gibi görünen romatizmal hastalıklardan etkilenen yaş-

lılarda oldukça yaygın olduğu bildirilmektedir (86). Belirtilen risklere rağmen, hidroksiklorokin tedavisi ile ilişkili eklem ağrısını ve fonksiyonunu iyileştirmedeki klinik yararı göz önüne alındığında ilaç tedavisine devam edilmesi önerilmektedir (85).

Karaciğer ve Böbrek Yetmezliği Olan Hastalar

Hidroksiklorokin, hepatik hastalığı, alkolizm öyküsü olan veya bilinen hepatotoksik ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, karaciğer yetmezliği olan hastalar için spesifik bir dozaj ayarlama kılavuzu mevcut değildir (13). Hidroksiklorokin kullanıldıktan sonra ortaya çıkan hepatit vaka raporları bildirilmiştir (87, 88).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolit birikiminin meydana geldiği kanıtlanmadıkça, bu hastalarda hidroksiklorokin dozunda azaltma gerekli görülmemiştir. Sistemik lupus eritematozuslu hastalar için önemli bir tedavi olduğundan ve bu tür hastaların genellikle hastalıklarında böbrek tutulumu olduğu için de önemlidir (89).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, romatoid artrit nedeniyle hidroksiklorokin kullanan hastaların, kullanmayan vakalara kıyasla kronik böbrek hastalığı gelişme riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur (90).

Ayrıca, optimize edilmiş Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi inhibisyonuna ek olarak hidroksiklorokin, 6 ay boyunca IgA nefriti hastalarında advers olay kanıtı olmadan proteinürüye önemli ölçüde azaltmıştır. Yazarlar, bu bulguların daha geniş tedavii çalışmalarıyla desteklenmesi gerektirdiğini belirtmişlerdir (91).

İlaç-İlaç Etkileşimleri

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin vurgulanmasının, hekimlerin hasta güvenliği konusundaki farkındalığının artırılması ve klinik olarak önemli istenmeyen ilaç reaksiyonlarının önlenmesi açısından faydalı bir yaklaşım olduğu bilinmektedir (92).

Klorokin ve hidroksiklorokin CYP enziminin substratları olmalarından dolayı bu enzimlerle metabolize olan ilaçlarla etkileşime girme potansiyeline sahiptir. Her iki ajan da CYP2D6 için substrat olmanın yanında bu enzimin kompetitif inhibitörüdürler ve metabolizması CYP2D6'ya bağımlı diğer ilaçları etkileme potansiyelleri yüksektir (93). Aminokinolinler, beta

blokerlerin (atenolol, karteolol (Ofthalmik), levobunolol, metipranolol, nadolol ve sotalol hariç) metabolizmasını azaltabileceğinden birlikte kullanılmalarında tedavi izlenmelidir. Yapılan bir çalışmada hidroksiklorokininin CYP2D6 ile metabolize olan metoprolol plazma seviyeleri ve biyoyararlanımını artırdığı fakat aynı enzimle metabolize olan dekstrometorfan üzerinde ise bir etki yapmadığı kaydedilmiştir (94).

İki vaka raporunda sabit digoksin tedavisi alan hastanın hidroksiklorokin tedavisi sırasında ve hidroksiklorokin tedavisinin kesilmesinden 1-2 ay sonrasında serum digoksin konsantrasyonlarının 3-4 kat daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Bu etkinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte digoksinin p-glikoprotein aracılığı ile taşınmasının inhibe edilmesiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (95,96). Digoksin ve hidroksiklorokini eř zamanlı alan hastaların digoksin düzeylerinin yakından izlenmesi gerekmektedir (97).

Hem klorokin hem de hidroksiklorokin QT aralığını uzatmaktadır (12,58,59). Bu nedenle QT uzaması yapan ilaçlarla (dekspropoksifen, amitriptilin, azitromisin, essitalopram, flurfenazin, haloperidol, ketiapin, klaritromisin, klorpromazin, klozapin, levofloksasin, lityum, lopinavir, ritonavir, moksifloksasin, ondansetron, granisetron, domperidon, propofol, risperidon, salmeterol, sevofluran, sülpirid) birlikte kullanımları ventriküler aritmiere neden olabilmektedir.

Selektif östrojen reseptör modülatörü tamoksifenin hidroksiklorokin ile birlikte kullanımının retinal epitelyal hücrelerde lizozomal enzimlerin sinerjistik inhibisyonu nedeniyle gözde retinal toksisiteye neden olabileceği kaydedilmiştir. Sonuç olarak, tamoksifenin her iki ajanla kombine kullanımını 6 aydan fazla olmaması önerilmektedir (98).

Klorokin/hidroksiklorokin biyoyararlanımı bazı ilaçlar tarafından etkilenebilmektedir. Mide pH'sını artıran anti-asitlerin her iki ajanın absorpsiyon ve biyoyararlanımını etkileyebileceğinden, anti-asid alımından 4 saat sonra alınması tavsiye edilmektedir (99). Sistemik lupus eritromatozis hastaları ile yapılan bir çalışmada ise proton pompası inhibitörleri alan hastalar ile almayan hastalar arasında hidroksiklorokin plazma konsantrasyonlarının değişmediği kaydedilmiştir (100).

Klorokin ile birlikte kullanıldığında ampisilin veya

bakampisilin serum konsantrasyonları düşebileceğinden, iki ilaç arasında 2 saat süre ile uygulanması önerilmektedir.

Klorokin dapsone bağlı advers/toksik etkileri artırabileceği, tüm antimalaryallerle birlikte dapsone kullanımında hemolitik reaksiyon riskinin artabileceği bilinmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çok eskiden beri kullanılan, düşük maliyeti ve kolay ulaşılabilir olması gibi avantajları olan klorokin/hidroksiklorokin, çeşitli hastalıklarda etkinliği klinik olarak da gösterilmiş olup COVID-19 hastalığındaki etkililiği ve güvenliliği ile ilgili daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19(SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması. Ankara; 14 Nisan 2020. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–73.
3. Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus*. 1996;5(1):2–3.
4. Mates M, Nesher G, Zevin S. Quinines—past and present. *Harefuah*. 2007;146(7): 560–62.
5. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(6):459–67.
6. Stoughton RB. Treatment of chronic lupus erythematosus with atabrine and chloroquine. *Ill Med J*. 1955;107(6):299–2.
7. Ducharme, J., Farinotti, R. Clinical Pharmacokinetics and Metabolism of Chloroquine. *Clin-Pharmacokin* 1996;31:257–74. [https://doi.org/10.2165/00003088-](https://doi.org/10.2165/00003088-199631040-00003)

- 199631040-00003
8. Rand JH, Wu XX, Quinn AS et al. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood*. 2008;112(5):1687–95.
9. McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med*. 1983;75(1A):11–18.
10. Browning DJ. Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine. In: *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*. New York:Springer, 2014; p. 35–63.
11. Tett SE, Cutler D J, Day RO et al. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;27(6):771–79.
12. Gustafsson LL, Walker D, Alván G et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15(4):471–79.
13. FDA Approved Drug Products: Hydroxychloroquine Oral Tablet https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/009768Orig1s051lbl.pdf
14. Collins KP, Jackson KM, Gustafson DL. Hydroxychloroquine: A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model in the Context of Cancer-Related Autophagy Modulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;365(3):447–59.
15. Munster T, Gibbs JP, Shen D et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1460–69.
16. Popert AJ. Chloroquine: a review. *Rheumatol Rehabil*. 1976;15(3):235–38.
17. Laaksonen AL, Koskiahde V, Juva K. Dosage of anti-malarial drugs for children with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. A clinical study with determination of serum concentrations of chloroquine and hydroxychloroquine. *Scand J Rheumatol*. 1974;3(2):103–8.
18. Furst DE, Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*. 1996; 5(1):11–15.
19. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3284–90.
20. Inglot AD. Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Virol*. 1969;4(2):203–14.
21. Shimizu Y, Yamamoto S, Homma M et al. Effect of chlo-

- roquine on the growth of animal viruses. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1972;36(1):93-4.
22. Schlesinger PH, Krogstad DJ, Herwaldt BL. Antimalarial agents: mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(6):793-8. doi: 10.1128/aac.32.6.793 .
 23. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P et al. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(2):145-53.
 24. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig.* 2018;38(8):653-71.
 25. Mauthe M, Orhon I, Rocchi C et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy.* 2018;14(8):1435-55.
 26. Wu SF, Chang CB, Hsu JM et al. Hydroxychloroquine inhibits CD154 expression in CD4(+) T lymphocytes of systemic lupus erythematosus through NFAT, but not STAT5, signaling. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1),183.
 27. Rempenault C, Combe B, Barnetche T et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):98-103.
 28. Al-Bari MA. Chloroquine analogues in drug discovery: New directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1608-21.
 29. Khan M, Santhosh SR, Tiwari M, Lakshmana Rao PV, Parida M. Assessment of in vitro prophylactic and therapeutic efficacy of chloroquine against Chikungunya virus in vero cells. *J Med Virol.* 2010;82:817-24.
 30. Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses.* 2016;29;8(12): pii: E322.
 31. Dowall SD, Bosworth A, Watson R et al. Chloroquine inhibited Ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model. *J Gen Virol.* 2015;96:3484-92.
 32. Mizui T, Yamashina S, Tanida I et al. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. *J Gastroenterol.* 2010;45:195-3.
 33. Tsai WP, Nara PL, Kung HF, Oroszlan S. Inhibition of human immunodeficiency virus infectivity by chloroquine. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1990;6:481-89.
 34. Naarding MA, Baan E, Pollakis G, Paxton WAE. Effect of chloroquine on reducing HIV-1 replication in vitro and the DC-SIGN mediated transfer of virus to CD4+ T-lymphocytes. *Retrovirology.* 2007;4:6.
 35. Ooi EE, Chew JS, Loh JP, Chua RC. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Virol J.* 2006;3:39.
 36. Paton NI, Lee L, Xu Y et al. Chloroquine for influenza prevention: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:677-83.
 37. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020;pii:dkaa114. doi: 10.1093/jac/dkaa114.
 38. Yao X, Ye F, Zhang M et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;PMID:32150618.
 39. Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem.* 2006;49:2845-49.
 40. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105923. doi:10.1016/j.ijantimicag.
 41. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J.* 2005;2:69.
 42. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16.
 43. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision) *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-94
 44. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
 45. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
 46. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label nonrandomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
 47. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients

- infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-6.
48. 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;00:1-7. [ht tp s://doi.org/10.1111/1756-185X.138427](https://doi.org/10.1111/1756-185X.138427)
 49. Scherbel AL, Schuter SL, Harrison JW. Comparison of effects of two antimalarial agents, hydroxychloroquine sulfate and chloroquine phosphate, in patients with rheumatoid arthritis. *Cleve Clin Q* 1957;98-4.
 50. Tett S, Cutler D, Day R. Antimalarials in rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1990;4(3):467-89.
 51. Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin*. 2001;19:147-60.
 52. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007;20:160-74.
 53. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(2):415-22.
 54. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1453-60.
 55. Tonnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy—a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35:434-42.
 56. Naqvi TZ, Luthringer D, Marchevsky A, Saouf R, Gul K, Buchbinder NA. Chloroquine-induced cardiomyopathy-echocardiographic features. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:383-7.
 57. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neurotoxicity. *J Rheumatol*. 2000;27:2927-31.
 58. Teng C, Walter EA, Gaspar DKS, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: a Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci*. 2019;16(7):1018-22.
 59. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44(2):173-75
 60. Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH, Brown JD. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Res Social Adm Pharm*. 2020;S1551-7411(20)30391-0. doi:10.1016/j.sapharm.2020;04.016
 61. White NJ, Miller KD, Churchill FC et al. Chloroquine treatment of severe malaria in children. Pharmacokinetics, toxicity, and new dosage recommendations. *N Engl J Med*. 1988;319:1493- 500.
 62. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-66.
 63. Grondin C, Malleson P, Petty RE. Slow-actingantirheumaticdrugs in chronic arthritis of childhood. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;18:38-47.
 64. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res*. 2011;63:465-82.
 65. Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griese M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(4):410-19.
 66. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:22.
 67. Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P, Unadkat JD. Pharmacometrics in pregnancy: an unmet need. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:53-69.
 68. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015;23:231-69.
 69. Janssen N, and Genta M. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med*. 2000; 160:610-19.
 70. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum* 2002;46:1123-4.
 71. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheumatol Dis*. 2012;71:1771-82.
 72. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.

73. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: doubleblind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401-4.
74. Tarfaoui N, Autret-Leca E, Mazjoub S et al. Hydroxychloroquine during pregnancy: a review of retinal toxicity in the newborns. *Therapie* 2013;68:43-7.
75. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press;2019.
76. Breslin N, Baptiste C, Miller R et al. COVID-19 in pregnancy: early lessons, *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100111>
77. Karunajeewa HA, Salman S, Mueller I et al. Pharmacokinetics of chloroquine and monodesethylchloroquine in pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1186-92.
78. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Mar 23 pii: S0002-9378(20)30343-4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
79. Akintonwa A, Gbajumo SA, Mabadeje AFB. Placental and mild transfer of chloroquine in humans. *Ther Drug Monit*.1988;10:147-9.
80. Cissoko H, Rouger J, Zahr N et al. Breast milk concentrations of hydroxychloroquine. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24 (1):420.
81. Peng W, Liu R, Zhang L et al. Breast milk concentration of hydroxychloroquine in Chinese lactating women with connective tissue diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:1547-53.
82. Tincani A, Faden D, Lojaco A, et al. Hydroxychloroquine in pregnant patients with rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 2001;44 Supplement S9:S397. Abstract 2065
83. Motta M, Tincani A, Faden Dö et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol*. 2005;25:86-9.
84. Firestein GF, Budd R. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology E-Book. Saintt Louis: Elsevier; 2016.
85. Mascolo A, Berrino, PM, Gareri P et al. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly. patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammoparmacol*. 2018;26: 1141-9.
86. Choi IA, Park SH, Cha HS et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their monitoring in Korean patients with rheumatoid arthritis: comparison with the results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Int J Rheum Dis*. 2018;21(7):1414-22.
87. Abdel Galil SM. Hydroxychloroquine-induced toxic hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *Lupus*. 2015;24(6):638-40.
88. Giner Galvañ V, Oltra MR, Rueda D, Esteban MJ, Redón J. Severe acute hepatitis related to hydroxychloroquine in a woman with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6):971-2.
89. Tett SE. Clinical Pharmacokinetics of Slow-Acting Antirheumatic Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1993;25(5):392-407.
90. Wu CL, Chang CC, Kor CT et al. Hydroxychloroquine Use and Risk of CKD in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):702-9.
91. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):15-22.
92. Bebitoğlu BT, Oğuz E, Nuhuğlu Ç et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in a pediatric population. *Turk Pediatri Ars*. 2020;9:55(1):30-8.
93. Masimirembwa CM, Hasler JA, Johansson I. Inhibitory effects of antiparasitic drugs on cytochrome P450 2D6. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:35-8.
94. Somer Somer M, Kallio J, Pesonen U, Pyykkö K, Huupponen R, Scheinin M. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br. J.Clin.Pharmacol*. 2000;49:549-54.
95. Leden I. Digoxin-Hydroxychloroquine Interaction. *Acta Med Scand*. 1982;211:411-2.
96. Tiberghien F, Loor F. Ranking of P-glycoprotein substrates and inhibitors by a calcein-AM fluorometry screening assay. *Anticancer Drugs*. 1996;7(5): 568-78.
97. Currie GM, Wheat JM, Kiat H. Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:130-5.
98. Toimela T, Tahti H, Salminen L. Retinal pigmentepithelium cell culture as a model for evaluation of the toxicity of tamoxifen and chloroquine. *Ophthalmic Res*. 1995;27:150-53.
99. Namazi MR. The potential negative impact of proton pump inhibitors on the immunopharmacologic effects of chloroquine and hydroxychloroquine. *Lupus* 2009;18: 104-5.
100. Jallouli M, Galicier L, Zahr N et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(8):2176-84. doi: 10.1002/art.39194.