



COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin Kullanımı

The use of Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19

Kamer TECEN-YÜCEL¹(iD), Emre KARA¹(iD), Kutay DEMİRKAN¹(iD), Serhat ÜNAL²(iD)

¹ Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Tecen-Yücel K, Kara E, Demirkan K, Ünal S. Covid-19 tedavisinde hidroksiklorokin kullanımı. FLORA 2020;25(3):283-91.

ÖZ

COVID-19, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) kaynaklı yeni ortaya çıkan bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak tanımlanmıştır. Şu anda COVID-19 için kesin bir tedavi yoktur, ancak tedavi stratejileri arasında hidroksiklorokin potansiyel tedavi olarak önerilmektedir. Bu makalenin amacı, hidroksiklorokinin farmakolojik özelliklerini, COVID-19 tedavisindeki mekanizmasını ve mevcut COVID-19 salgını üzerindeki potansiyel kullanımını gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiklorokin; COVID-19

ABSTRACT

The use of Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19

Kamer TECEN-YÜCEL¹, Emre KARA¹, Kutay DEMİRKAN¹, Serhat ÜNAL²

¹ Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

COVID-19 is a newly emerging human infectious disease of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) origin described as a pandemic by the World Health Organisation (WHO) on March 11, 2020. There is currently no definitive cure for COVID-19; however, among the many treatment strategies, hydroxychloroquine has been suggested as a potential treatment. The purpose of this article was to review the pharmacological properties and mechanism of COVID-19 treatment with hydroxychloroquine and its potential use on the current COVID-19 pandemic.

Key Words: Hydroxychloroquine; COVID-19

GİRİŞ

Yeni koronavirüs hastalığı (Coronavirus infectious diseases 2019, COVID-19) pandemisi 2019 yılı Aralık ayından 2020 yılı Haziran ayının ortalarına kadar yedi milyondan fazla kişinin enfekte olmasına ve dört yüz binin üzerinde hastanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur^[1]. Aşı veya etkili bir antiviral keşfedilene kadar, hastalığı kontrol altına almak ve mortaliteyi azaltmak için mevcut ilaçlar ampirik olarak kullanılmaya başlanmış ve bu ilaçların etkinliklerini değerlendirmek amacıyla başlatılan çalışmalar devam etmektedir. Hastalığa yol açan SARS-CoV-2 (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) için etkinliği kanıtlanmış bir ilacın bulunamamış olmasına rağmen etkinlik ve güvenlik konusundaki endişelerle birlikte çeşitli ilaçlar tedavi amacıyla kullanılmaya devam etmektedir^[2]. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan biri olan hidroksiklorokin (HK), uzun yıllardır sıtma, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), anti-fosfolipid sendromu (AFS) ve primer Sjögren sendromu tedavisinde kullanılmakta olan bir ajandır^[3-6].

COVID-19 hastalarının büyük bir kısmı herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymadan hastalığı hafif düzeyde veya asemptomatik olarak geçirerek iyileşse de hastaların bir kısmında hastane, hatta yoğun bakım yatışına gereksinim duyulmaktadır^[7,8]. Hastalığın seyri, bulaşıcılığı ve tedavi seçenekleri konusunda ortaya çıkmaya devam eden yeni gelişmeler, mevcut bilgilerin günden güne hızlı bir şekilde değişmesine sebep olmaktadır. Yeni bilgilerin hem bilim insanları hem toplum için merak konusu olması yayın süreçlerini de etkilemiş, hakemlik ve değerlendirme süreçlerindeki değişim tüm dünya üzerinde etkili olan bazı yayınların geri çekilmesi ile sonuçlanmıştır. Bu yayınlar HK'nin etkinliği ve güvenilirliği konusunda da kafa karışıklığına yol açmıştır. Mehra ve arkadaşlarının geri çekilen makalesinin yayımlanmasının tüm dünyada HK kullanımının kısıtlanması yönünde oluşturduğu olumsuz eğilim, gelen eleştiriler üzerine yayının geri çekilmesi ile tam tersine dönmüştür^[9]. Bu yayının geri çekilmesiyle, henüz etkinliği kanıtlanmamış olmasına ve güvenilirlik endişeleri devam ediyor olmasına rağmen HK'nin ucuz ve gelir düzeyi düşük ülkelerde bile kolay ulaşılabilir bir ilaç olması da bu ilacın kullanımını öne çıkarmaktadır. HK'nin

COVID-19 tedavisinde kullanımını değerlendiren çalışmalar genellikle kısıtlı sayıda hasta içeren araştırmalardır. Çalışmalara dahil edilen hasta grupları, yapılan tedavi müdahaleleri ve değerlendirilen sonuçları noktaları çalışmadan çalışmaya büyük farklılıklar gösterebilmektedir.

Bu derlemede COVID-19 tedavisinde tercih edilen ajanlardan biri olan hidroksiklorokin kullanıldığı çalışmaların değerlendirilmesi, ilacın etkinlik ve güvenliği ile ilgili verilerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Hidroksiklorokin Farmakolojik Özellikleri

Hidroksiklorokin farmakokinetik ve etki açısından çok benzer özelliklere sahip olan öncülü klorokin antiviral etkinliği ilk olarak viral hepatitlerin tedavisi için 1963'te araştırılmış ve daha sonra hem klorokin hem de HK çeşitli viral enfeksiyonlar için araştırmalara dahil edilmiştir^[10-17].

Hidroksiklorokin etki mekanizması kullanıldığı endikasyona göre farklılık göstermektedir. SARS-CoV-2'nin proteaz enzimine karşı afinitesinin olduğu ve HK'nin klorokinden daha etkili bir şekilde SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği gösterilmiştir^[18]. Ayrıca lizozom ve inflame dokular gibi asidik ortamlarda biriktiği ve içeriğin bazik hale gelmesini, viral replikasyonun engellenmesini sağladığı düşünülmektedir^[19]. Hidroksiklorokin mononükleer hücrelerden IL-1, IL-6, TNF ve IFN- γ salınımını da azaltabileceği düşünülmektedir^[19,20].

Oral yolla kullanılan ve biyoyararlanımı %70-80 olan HK'nin dağılım hacminin geniş olması ($V_d = 47.5$ litre), ilacın kanda uzun süre kalmasını ve yarı ömrünün uzun olmasını (40-60 gün) sağlamaktadır^[21]. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğunda HK'nin doz ayarlaması ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğunda HK'nin dikkatli kullanılması, yan etkilerin izlenmesi ve gerektiğinde doz ayarı yapılması gerekmektedir^[22]. Ayrıca HK tableti ezilebilmekte ve enteral tüpten uygulanabilmektedir^[23]. İlaç metabolizasyonu ve etkileşim potansiyeli açısından değerlendirildiğinde, HK'nin sitokrom p450 (CYP450) enzim sisteminin substratı olduğu ve bu nedenle ilaç-ilac etkileşimleri açısından risk taşıdığı düşünülmektedir. COVID-19 tedavisinde sıklıkla söz edilen ve istenmeyen etkilerinden biri, kardiyak iletim hızına etki ederek QT aralığını uzatmasıdır. Özellikle, kardiyovasküler hastalıkları olan kişiler-

de QT süresi üzerindeki etkinin ortaya çıkması, ölümcül sonuçlara da yol açabilmektedir^[24]. Retinal toksisite de önemli yan etkilerden bir diğeri olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanımla ortaya çıkan bu etki, ilacın uzun yarı ömrüne bağlı olarak ilaç tedavisi sonlandırıldıktan sonra 6 ay içerisinde ortaya çıkabilmektedir^[19,25].

Hidroksiklorokinle benzer bir farmakokinetik formüle sahip olan klorokinle yapılan bir çalışmada böbrek fonksiyonlarının, kritik hastalıkların ve obezitenin ilaç farmakokinetiğine olan etkisinin sınırlı olduğu saptanmıştır^[26].

Hidroksiklorokin kullanımındaki kafa karışıklıklarından biri de hangi dozda kullanılması gerektiği ve yükleme dozu gereksinimi konusundadır. Dozun belirlenmesi için veriler yetersiz olmakla birlikte, uzun yıllardır kullanılmakta olduğu endikasyonlar için onaylanmış dozlar da değişiklik göstermektedir. Doğru dozda uygulamanın sağlanamaması yeterli ve etkili kan konsantrasyonları oluşmasını engelleyebileceği gibi istenmeyen reaksiyonlara da neden olabilmektedir. COVID-19'da HK dozunun ne olması gerektiğini ve doz farklılıklarının etkisini değerlendiren klinik çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Mevcut farmakokinetik parametrelerin sağlıklı gönüllülerden ve romatolojik hastalardan elde edilmiş olması, bu verilerin COVID-19 tedavisine uyarlanmasını zorlaştırmaktadır^[27,28].

Garcia-Cremades ve arkadaşları tarafından yapılmış bir modelleme çalışmasında çeşitli HK dozlarının etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Günde iki kez 800 mg uygulamanın etkili olacağı ancak istenmeyen etkilerde (QT aralığında uzama) artışa neden olacağı; 800 mg yükleme dozunun ardından günde 2 kez 400 mg kullanımının hem etkili hem de güvenli bir doz olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır^[29]. Al-Kofahi ve arkadaşları tarafından yapılmış başka bir modelleme çalışmasında da 800 mg yükleme dozu sonrası günde bir kez 400 mg idame dozunda kullanıldığında tedavinin ilk gününde hastaların %89'unda, yükleme dozu olmadan kullanıldığında ise tedavinin ilk gününde hastaların %8'inde hedef konsantrasyonlara ulaşıldığı saptanmıştır^[30]. Yao ve arkadaşları ise ilk gün günde 2 kez 400 mg yükleme dozunun ardından günde 2 kez 200 mg idame dozu kullanımını önermiştir^[18]. Birçok ülke COVID-19 tedavisinde

Yao ve arkadaşları tarafından önerilen doz rejimini tercih etmektedir.

COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin Kullanımı İle İlgili Klinik Çalışmalar

Hidroksiklorokin ilk olarak 15 Şubat 2020'de Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından COVID-19 pnömonisini önleme, teşhis ve tedavi rehberine eklenmiştir^[31]. Hidroksiklorokin bu rehberde yer almasına katkıda bulunan Gao ve arkadaşları tarafından yazılan editöre mektupta, Çin'deki on hastaneden 100'den fazla hastayı içeren klinik verilere dayanarak, COVID-19 tedavisinde HK ve klorokinin umut verici bir ilaç olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada, klorokin alan hastalarda ilacı almayanlara göre pnömoni alevlenmesinde azalma, akciğer görüntüleme bulgularında daha fazla iyileşme, virüs negatifleşme oranında artış ve hastalık süresinde kısalma olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada, hasta popülasyonunun özellikleri ve sonuçların ayrıntılı analizi gibi önemli bilgilerden bahsedilmemiştir^[32].

Fransa'nın Marsilya kentinde Gautret ve arkadaşları tarafından yapılan gözlemsel, tek kollu, açık etiketli klinik çalışmada nazofarengeal sekresyonlardan virolojik klirensin hesaplanmasına dayanan klinik sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmaya katılan 42 hastadan üçünün yoğun bakım ünitesine transfer edilmesi, birinin hayatını kaybetmesi, bir kişinin tedavinin üçüncü gününde PCR negatif olması nedeniyle hastaneden taburcu edilmesi ve bir kişinin de mide bulantısı nedeniyle HK tedavisine devam edememesiyle tedavi grubunda yer alan toplam altı hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya devam eden 36 hastanın %77.8'inde semptomla rastlanmamış (n= 6; %16.7) veya sadece üst solunum yolu semptomları görülmüştür (n= 22; %61.1). Geriye kalan daha az sayıdaki hasta grubunda (n= 8; %22.2) ise alt solunum yolu infeksiyonları (bronşit ve zatürre) saptanmıştır. Otuz altı hasta içerisinde HK tedavisini kabul etmeyen veya yakındaki başka bir merkezde HK'siz tedavi edilen 16 hasta ise kontrol grubunu oluşturmaktadır. Yirmi hastaya 10 gün boyunca günde 3 kez 200 mg HK tedavisi verilmiştir. Bu hastaların 6'sında HK tedavisine ek olarak azitromisin (1. gün 500 mg ve ardından 4 gün boyunca günde 250 mg) tedaviye eklenmiştir. Çalışmada, tek başına HK ile veya HK ve azitromisin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda

6. gündeki virolojik klirensin (sırasıyla %57.1 ve %100), kontrol grubundakilere (%12.5) kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir ($p= 0.001$). Ancak çalışma dışında kalan kişilerin ($n= 6$) tedavi grubunda olması verilerin yorumlanmasını sınırlandırmaktadır. Ayrıca, HK tedavisine ek olarak azitromisin alan hastaların seçimi için gerekli kriterler belirtilmemiştir. Bunun yanı sıra alt solunum yolu infeksiyonu olan hasta sayısı oldukça düşüktür. Son olarak çalışmada, hastaların hemodinamik stabilitesi, ventilatör parametreleri, yoğun bakım ünitesindeki kalış süresi, hastanede kalış süresi ve mortalite gibi klinik parametrelerin sonuçları yer almamaktadır^[33].

Aynı grup daha sonra, 10 gün boyunca günde 600 mg HK ile birlikte ilk gün 500 mg ve sonraki 4 gün boyunca günde 250 mg azitromisin ile tedavi edilen 80 hastanın sonuçlarını bildirmiştir. Bu rapora göre sadece 2 hastada (hayatını kaybeden 86 yaşındaki hasta ve 74 yaşında yoğun bakım ünitesinde olan hasta) iyileşme gözlenmemiştir. Hastaların %83'ünde 7. günde nazofaringeal örnekte virüs saptanmamıştır. Hastaların %97.5'inde 5. günde solunum örneklerinden elde edilen virüs kültürü negatif çıkmıştır. Hastanede kalış süresinin ise ortalama 5 gün olduğu bildirilmiştir^[34].

Fransa'daki bir başka grup, Gautret ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki dozlarda HK ve azitromisin kombinasyonu kullanarak prospektif bir değerlendirme yapmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen 11 hastanın, 8'inin ciddi bir komorbiditesinin (2 obezite, 3 solid kanser, 2 hematolojik kanser, 1 HIV-infeksiyonu) olduğu bildirilmiştir. On bir hastanın 4'ünde ciddi advers olay (ölüm, yoğun bakım ünitesine transfer ve QT aralığında uzama nedeniyle HK tedavisinin kesilmesi) tespit edilmiştir. Hayatını kaybeden bir hasta sonrasında geriye kalan 10 hastanın 8'inde tedavinin 6. gününde PCR testi pozitif olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada, ciddi COVID-19 hastalarında HK ve azitromisin kombinasyonunun antiviral aktivitesi veya klinik yararına dair güçlü kanıt bulunamadığı bildirilmiştir^[35].

Fransa'dan yapılan başka bir retrospektif çalışmada, oksijen tedavisi alan 181 COVID-19 hastasının verileri analiz edilmiştir. Hastaların hemen hemen tümünde bilateral pnömoni saptanmış ve %75'inde orta veya şiddetli akciğer infiltrasyonu gözlenmiştir. Hastaların 84'üne günde 600 mg HK tedavisi (17'sinde azitromisin ile kombine, 64'ünde

amoksisilin-klavulanik asit ile kombine) verilirken geri kalanına ise HK tedavisi verilmemiştir. İki grup arasında 7 gün içinde yoğun bakıma transfer edilme oranı, herhangi bir nedenden dolayı ölüm oranı veya akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) gözlenme oranı açısından fark saptanmamıştır. Hidroksiklorokin tedavisi verilen 8 hastada elektrokardiyogram değişikliği nedeniyle HK tedavisine son verilmiştir^[36].

Million ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada HK (10 gün boyunca günde 3 kez 200 mg) ve azitromisin (1. günde 500 mg, daha sonra 2-5. günde 250 mg) ile tedavi edilen PCR pozitif olan 1061 hastanın sonuçları analiz edilmiştir. Hastalarda en az 3 gün boyunca kombine tedaviye devam edilmiştir. Hastaların %95'inde hastalık hafif seyretmiştir. Semptomların başlaması ile tedaviye başlanması arasındaki ortalama süre 6,4 gün olarak bildirilmiştir. Tedaviden sonraki 10 günde hastaların %91.7'sinde (973 hasta) iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir^[37].

Rosenberg ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada 1438 COVID-19 hasta verisi analiz edilmiş (735 hasta azitromisin ile HK; 271 hasta sadece HK; 211 hasta sadece azitromisin almış; 221 hasta hiçbir ilaç almamıştır) ve hastane içi mortalite sonuçları değerlendirilmiştir. Genel olarak, hastane mortalitesi %20.3 bulunmuş olup; hastane mortalitesi HK ile azitromisin, tek başına HK, tek başına azitromisin ile tedavi edilen ve hiçbir ilaç tedavi edilmeyen hastalarda sırasıyla %25.7, %19.9, %10.0 ve %12.7 olarak bildirilmiştir^[38].

Geleris ve arkadaşları 1376 hastanın verilerini analiz etmişlerdir. Hastalardan 811'i HK almış (bunlardan 486'sına azitromisin tedavisi de verilmiştir), 565 olguya HK tedavisi uygulanmamıştır (bunlardan 127'sine azitromisin tedavisi verilmiştir). Çalışmadaki hastalar birincil sonlanım noktası olan ölüm veya entübasyon durumuna kadar değerlendirildi. Genel olarak, entübasyona ve/veya ölüme ilerleyen 346 hastanın (%25.1) HK tedavisinden fayda görmediği saptanmıştır^[39].

Literatürde HK'nin COVID-19 tedavisinde etkinliğini araştıran birçok çalışma vardır. Ancak şu ana kadar yayınlanan randomize kontrollü çalışmalar az sayıdadır ve sınırlı düzeyde kanıt sunmaktadır. Literatürde bugüne kadar yayımlanmış üç randomize kontrollü çalışma mevcuttur^[35-37]. Bu çalışmalardan

biri Wuhan'da yapılan, 5 gün boyunca günde iki defa 200 mg HK verilen 31 hasta ile HK tedavisi verilmeyen 31 hastayı karşılaştırarak analiz eden Zhaowei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada tüm hastalarda bilgisayarlı tomografide (BT) pnömoni bulguları mevcuttur. Her iki gruba yeterli bir şekilde tanımlanmamış standart bakım tedavisi (oksijen tedavisi, antiviral ilaçlar, antibiyotikler, immünoglobulin, kortikosteroid) uygulanmıştır. Hastaneye başvuru anında tedavi grubunda kontrol grubuna göre daha fazla hastada ateş ve öksürük görüldüğü bildirilmiştir. Tedavi grubunda, kontrol grubuna göre daha kısa zamanda afebril duruma ulaşılmış (2.2 ± 0.4 gün ve 3.2 ± 1.3 gün, $p= 0.0008$) ve öksürük için daha kısa sürede rahatlatma (2.0 ± 0.2 gün ve 3.1 ± 1.5 gün, $p= 0.0016$) sağlanmıştır. Ayrıca BT'de iyileşmenin tedavi grubunda (%80.6), kontrol grubuna (%54.8) göre daha fazla olduğu saptanmıştır^[40].

Chen ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada kanıtlanmış COVID-19 tanısı olan 30 hasta, 1:1 oranında HK tedavisi (5 gün boyunca günde 400 mg) alan ve konvansiyonel tedavi alan gruplar şeklinde ikiye ayrılmıştır. Tedavinin başlatılmasından sonraki 7. günde farengal sürüntüde viral klirensin iki grup arasında farklı olmadığı saptanmıştır (%86.7 HK tedavisi ve %93.3 kontrol grubu, $p> 0.05$). Ayrıca Zhaowei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak iki grup arasında hastaların afebril duruma ulaşma süresinde ve BT'deki radyolojik iyileşmede de fark saptanmamıştır^[41].

Çin'deki çok merkezli, açık etiketli, randomize kontrollü bir çalışmada ise standart tedavi alan 75 hastanın tedavi sonuçları ve standart tedaviye ek olarak ilk 3 gün boyunca günde 1200 mg ve daha sonra 2 hafta (hastalık derecesi hafif ve orta olan hastalar için) veya 3 hafta (hastalık derecesi şiddetli olan hastalar için) boyunca günde 800 mg HK alan 75 hastanın tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Hastalık derecesi hafif, orta ve şiddetli olan hasta sayısı her iki gruba eşit olarak dağıtılmıştır. Üst veya alt solunum yollarından alınan numunelerde tedavi başlangıcından 28 gün sonra iki grupta negatif testlerin sayısı benzer bulunmuştur (HK grubunda %85.4; standart tedavi grubunda %81.3). Ayrıca 4, 7, 14 ve 21. günlerde diğer alt gruplarda da negatif test sayısında farklılık gözlenmemiştir. Hasta grupları karşılaştırıldığında, HK veya standart tedavinin semptomların hafiflemesi açısından ben-

zer etkinlikte olduğu bulunmuştur. Ancak HK alan grupta diyare başta olmak üzere advers olaylar daha sık gözlenmiştir^[42].

12 Haziran 2020 tarihine kadar COVID-19 tedavisinde HK kullanımı ile ilgili 199 klinik çalışma www.clinicaltrials.gov'a kaydedilmiştir^[43]. Bu çalışmalar arasında COVID-19 tedavisinde HK'nin etkisini araştıran SOLIDARITY Çalışması^[44] ve profilaksi üzerine etkisini araştıran HERO-HCQ çalışması (The Healthcare Worker Exposure Response & Outcomes-HCQ) öne çıkan iki çalışmadır^[45].

COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin Yan Etkileri

Hidroksiklorokin genel olarak güvenli kabul edilmesine rağmen, özellikle yüksek dozlarda QT uzaması, miyopati, retina toksisitesi ve rabdomiyoliz gibi yan etkilere sahiptir. Hidroksiklorokin diğer yan etkileri arasında mide bulantısı, ishal ve karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır^[46]. Özellikle romatoloji hastalarında yapılan çalışmalar incelendiğinde 400 mg'nin üzerinde diyare başta olmak üzere gastrointestinal yan etkilerin ortaya çıktığı bilinmektedir. İlacın aç karnına kullanılması gastrointestinal yan etkileri artırmaktadır^[47]. Retinopati, HK kullanımında en çok endişe edilen yan etkilerden birisidir. Retinopati riski dozla ilişkilidir; uzun süreli HK kullanımı, ileri yaş ve daha yüksek vücut kitle indeksi olan hastalarda artmaktadır^[48]. Ancak COVID-19 tedavisinde HK kullanımı kısa süreli olduğundan bu hasta grubunda retinopati riski endişe verici değildir.

Romatizmal hastalıklar için veya sıtma tedavisinde HK'nin kronik kullanımı sonucu ölümcül kardiyak aritmi gelişimi riskinin arttığı bildirilmiştir^[49,50]. COVID-19 hastalarında da QT uzaması ve aritmi riskinin artması, HK'ye bağlı gözlenen en önemli yan etki olarak kabul edilmektedir. COVID-19 hastalarının yaklaşık %10'unda ciddi QT uzaması (QT > 500 msn veya QT değişimi > 60 msn) olduğu gösterilmiştir^[51].

Mercuro ve arkadaşlarının çalışmasında 53'ü azitromisin ile kombine geri kalanı tek başına HK verilen toplam 90 hasta incelenmiştir. Hastaların beden kitle indeksi ortalaması 31.5 kg/m^2 iken %53.3'ünde hipertansiyon ve %29.9'unda diyabet gibi komorbid hastalıkların olduğu bildirilmiştir. Hastaların birçoğunun en az bir kardiyovasküler hastalığa sahip olduğu ve birden fazla QT aralığında

uzamaya neden olan ilaç kullandığı görülmüştür. QT aralığının, HK ve azitromisin kombinasyonu alan hastalarda ortanca 23 (10-40) milisaniye; sadece HK tedavisi alanlarda ortanca 5.5 (-15.5-34.25) milisaniye uzadığı saptanmıştır (p= 0.03). Ayrıca bu çalışmada kıvrım diüretiği kullanımının QT aralığında uzama için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. HK yan etkileri (sekiz olguda bulantı, bir olguda hipoglisemi, bir olguda torsades de pointes) nedeniyle araştırmaya dahil edilen 10 hastanın tedavisine devam edilememiştir^[52].

Fransa'da yoğun bakım ünitelerinde, 10 gün boyunca günde iki kez 200 mg HK ile tedavi edilen hastaların 18'ine azitromisin ile kombine tedavi uygulanırken 22'sine ise azitromisin olmadan tedaviye devam edilmiştir. Sadece HK ile tedavi edilen 7, HK tedavisine ek olarak azitromisin tedavisi alan 7 hasta olmak üzere toplam hastaların 14'ünde (%35) aritmi olmaksızın QT uzaması geliştiği kaydedilmiştir^[53].

Hidroksiklorokin benzer etkinlik ve yan etki profiline sahip olan türevi klorokinin etkinliğini araştırmak için planlanan çift kör, randomize kontrollü CloroCovid çalışmasında yüksek doz klorokin tedavisi alan kişilerde mortalitede artış (OR: 3.6; %95 güven aralığı: 1.2-10.6) gözlenmiştir. Bu hastaların tümünde azitromisin kullanılmıştır. Olguların %15'inde QT > 500 milisaniye olarak gözlenmiş ancak mortalite ile ilişkilendirilememiştir^[54].

COVID-19 hastalarında sepsis, multiorgan yetmezliği, hipoksi, stres kaynaklı kardiyomiopati varlığı ve diğer QT aralığında uzamaya neden olan ilaçların (azitromisin, sitalopram, amiodaron gibi) birlikte kullanılması QT uzaması ve aritmi riskini artırmaktadır. Ayrıca COVID-19, akut böbrek hasarını indükleyerek klorokin ve hidroksiklorokin toksik seviyelerde birikmesine neden olabilmekte, bu durum dolaylı olarak QT aralığında uzama ve aritmi riskini artırabilmektedir^[55]. Amerikan Kalp Derneği (AHA)/Amerikan Kardiyoloji Birliği (ACC) ve Kalp Ritim Derneği tarafından kardiyak ritim ve QT aralığının izlemi önerilmektedir. QT 500 msn üzerinde ise HK ve azitromisin kullanımının durdurulması, hipokalemi ve hipomagnezeminin düzeltilmesi, ayrıca mümkün olduğunda diğer QT aralığında uzamaya neden olan ilaçlardan kaçınılması önerilmektedir^[56].

COVID-19 hastalarında yeterli veri olmamasına rağmen otoimmün hastalığı olan hamile kadınlarda

yapılan çalışmada kısa süreli HK kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir^[57].

COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin Profilaktik Kullanımı

Şüpheli ve doğrulanmış COVID-19 vakalarına bakım hizmeti sunan veya doğrulanmış vakalarla birlikte yaşayan hane halkında profilaktik HK kullanımı öneren bazı kuruluş veya kişiler bulunmaktadır^[58]. Klinik öncesi veriler olumlu olmasına rağmen, daha sonra yayımlanan çalışma ve derlemelerde HK'nin profilakside kullanımını destekleyen kanıtların eksikliği vurgulanmıştır^[59,60]. Devam eden birçok klinik çalışmada, COVID-19'da HK'nin profilaktik rolü değerlendirilmektedir. Daha doğru ve kapsamlı öneriler için bu çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Boulware ve arkadaşlarının COVID-19 maruziyetinden 4 gün sonra HK kullanımının profilaksidedeki etkinliğini değerlendirdiği çalışmada, profilaktik HK verilen hastaların %11.8'inde, plasebo verilenlerin ise %14.3'ünde (p= 0.35) hastalık geliştiği bildirilmiştir. Profilaktik HK kullanımının etkili olmadığını gösteren bu çalışmada, yan etkilerin ise HK grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır (%40.1 ve %16.8)^[61].

COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin için Yükleme Dozu Uygulaması

Akciğer infeksiyonlarının tedavisi için ilacın akciğere ulaşması ve akciğerde yeterli tedavi edici konsantrasyonlar oluşturabilmesi önem taşımaktadır. Obezite, sepsis, yanık, asit ve gebelik gibi ilaç dağılım hacmini artırabilecek durumlar kanda ve hedef dokularda ilaç konsantrasyonunu azaltabilmektedir. Ayrıca ampiyem, plevral efüzyon gibi sorunlar akciğerde ilaç konsantrasyonunu azaltabilir, bu durumlarda yükleme dozu yapılması ve daha yüksek dozların kullanılması tercih edilebilir. Hastaların özellikleri hekimler tarafından bireysel olarak değerlendirilmeli ve yükleme dozu uygulanıp uygulanmayacağına karar verilmelidir. HK'nin farmakokinetik özellikleri dikkate alındığında yükleme dozu konusundaki önerilerimiz Tablo 1'de yer almaktadır.

SONUÇ

COVID-19 için kanıtlanmış ve etkili tedavilerin yokuşu, literatürde yer alan çalışmalarla kanıtlanmış HK'nin değişken etkinliği ve güvenliğine rağmen COVID-19 tedavisinde yer almasına neden

Tablo 1. COVID-19 tedavisinde hidroklorokin yükleme dozu uygulaması konusunda öneriler

Yükleme dozu yapılması uygun olmayanlar	Yükleme dozu yapılmasına gerek olmayanlar	Yükleme dozu yapılması uygun olanlar
<ul style="list-style-type: none">Kardiyovasküler risk taşıyan hastalar;QT aralığında uzamaTorsades de Pointes (TdP)Ventriküler aritmiQT aralığında uzamaya neden olma riski yüksek olan ilaçlarla birlikte kullanılan hastalar	<ul style="list-style-type: none">Hafif seyirli hastalarOral alım/biyoyararlanım sorunu olmayan hastalarİlaç dağılım hacminde değişim riski olmayan hastalarİlacın tedavi edici dozuna ulaşmak için 1-2 gün gecikmenin tolere edilebileceği hastalar	<ul style="list-style-type: none">Ağır seyirli hastalarHastalığın ağır seyretmesi için risk taşıyan hastalar (ileri yaş, astım, diyabet gibi)İlaç emilim problemi olan hastalarİlaç dağılım hacmini artırabilecek durumlara sahip hastalar (obezite, sepsis, yanık, asit, gebelik gibi)İlaç metabolizasyonu veya atılımı hızlanan hastalar (ilaç etkileşimleri gibi)Akciğere ilaç geçişi veya akciğerde ilaç konsantrasyonu azalan hastalar (ampiyem, pleval efüzyon gibi)

olmaktadır. Klinisyenlerin HK'nin etkinliğini ve güvenilirliğini her hasta için bireysel olarak değerlendirmeleri ve bunun sonucunda tedavi rejimine karar vermeleri önem taşımaktadır. COVID-19'un kardiyak etkileri olan bir infeksiyon olduğu düşünüldüğünde HK ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında QT aralığının periyodik olarak izlenmesi ve bu izleme özellikle riskli hastalarda ilaç kesildikten sonra da uzun bir süre (yaklaşık 6 ay) devam edilmesinin faydalı olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Aynı zamanda HK ile tedavi edilen bir hastada bulaşıcılığın ne durumda olduğu ve viral yük değişiminin tanımlanması gerekmektedir. Mevcut pandemiyi uzun bir süre daha devam etme potansiyeli olduğu ve daha üstün bir ajan keşfedilmedikçe tedavi amacıyla HK kullanımına devam edilecek olması göz önüne alındığında bu ilacın etkinlik ve güvenliğinin belirlenmesi için randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Takeda K, Shigematsu T, Shirai M, Yamagiwa K, Amamori K, Sunda K, et al. Assessment of hand-foot syndrome in cancer outpatients undergoing chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012;39(Suppl. 1):74-6.

2. Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br J Pharmacol* 2020;10.1111/bph.15072.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:736-45.
5. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:1296-304.
6. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:520-7.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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.
9. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020;395:1820.

10. Pareja-Coronel A. Treatment of viral hepatitis with chloroquine. *Am J Gastroenterol* 1963;39:288-98.
11. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:264-8.
12. Rolain J-M, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:297-308.
13. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003;3:722-7.
14. Han Y, Pham HT, Xu H, Quan Y, Mesplède T. Antimalarial drugs and their metabolites are potent Zika virus inhibitors. *J Med Virol* 2019;91:1182-90.
15. Akpowwa H. Chloroquine could be used for the treatment of filoviral infections and other viral infections that emerge or emerged from viruses requiring an acidic pH for infectivity. *Cell Biochem Funct* 2016;34:191-6.
16. Long J, Wright E, Molesti E, Temperton N, Barclay W. Antiviral therapies against Ebola and other emerging viral diseases using existing medicines that block virus entry. *F1000Res* 2015;4:30.
17. Broder CC. Henipavirus outbreaks to antivirals: the current status of potential therapeutics. *Curr Opin Virol* 2012;2:176-87.
18. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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.
19. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:155-66.
20. Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, et al. Clinical impact of the presence of macrophages in endomyocardial biopsies of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2017;19:490-8.
21. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus* 1996;(Supp 1):S11-5.
22. Concordia Pharmaceuticals Inc. Plaquenil (hydroxychloroquine) package insert. Concordia Pharmaceuticals Inc, 2017.
23. County Durham and Darlington NHS. Guidelines for the administration of drugs through enteral feeding tubes. Hydroxychloroquine. 2th ed. UK: CDDTF, 2003.
24. Kara E, Inkaya AC, Demirkan K. May drug-related cardiovascular toxicities persist after hospital discharge in COVID-19 patients? *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:106003.
25. Stokkermans TJ, Goyal A, Bansal P, Trichonas G. Chloroquine And Hydroxychloroquine Toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2020.
26. Smit C, Peeters MYM, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Chloroquine for SARS-CoV-2: Implications of Its Unique Pharmacokinetic and Safety Properties. *Clin Pharmacokinet* 2020;59:1-11.
27. Carmichael SJ, Charles B, Tett SE. Population pharmacokinetics of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monit* 2003;25:671-81.
28. Fan HW, Ma ZX, Chen J, Yang XY, Cheng JL, Li YB. Pharmacokinetics and bioequivalence study of hydroxychloroquine sulfate tablets in Chinese healthy volunteers by LC-MS/MS. *Rheumatol Ther* 2015;2:183-95.
29. Garcia-Cremades M, Solans BP, Hughes E, Ernest JP, Wallender E, Aweeka F, et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:187.
30. Al-Kofahi M, Jacobson P, Boulware DR, Matas A, Kandawamy R, Jaber MM, et al. Finding the dose for hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19: The desperate search for effectiveness. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:766-9.
31. Multicenter collaboration group of Department of S, Technology of Guangdong P, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus p. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:185-8.
32. Gao J, Tang Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-3.
33. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105949.
34. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101663.
35. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020;50:384.
36. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;369:m1844.
37. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* 2020;35:101738.

38. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;e208630.
39. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:2411-8.
40. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with Covid-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv preprint* 2020.
41. Jun C, Danping L, Li L, Ping L, Qingnian XU, Lu X, et al. Pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020;49:215-9.
42. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849
43. Search of: Hydroxychloroquine | COVID 19 - List Results - ClinTrials.gov. Erişim tarihi: 12 Haziran 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID+19&term=Hydroxychloroquine&cntry=&state=&city=&dist=>.
44. Kupferschmidt K, Cohen J. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments; 2020. Erişim Tarihi: 12 Haziran 2020. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments>.
45. PCORI funds registry and large-scale study of effectiveness of hydroxychloroquine to prevent COVID-19 infection in U.S. healthcare workers. Erişim Tarihi: 12 Haziran 2020. Available from: <https://www.pcori.org/news-release/pcori-funds-registry-study-effectiveness-hydroxychloroquine-prevent-covid-19-healthcare-workers>.
46. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ* 2020;369:m1432.
47. Littlejohn E. Hydroxychloroquine use in the COVID-19 patient. *Cleve Clin J Med* 2020.
48. Petri M, Elkhaila M, Li J, Magder LS, Goldman DW. Hydroxychloroquine Blood levels predict hydroxychloroquine retinopathy. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:448-53.
49. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:808-10.
50. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clinical Toxicology* 2006;44:173-5.
51. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm* 2020;17:1472-9.
52. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1036-41
53. Bessiere F, Rocca H, Deliniere A, Charriere R, Chevalier P, Argaud L, et al. Assessment of QT intervals in a case series of patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol* 2020;1:e201787.
54. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857.
55. Smit C, Peeters MYM, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Chloroquine for SARS-CoV-2: Implications of Its Unique Pharmacokinetic and Safety Properties. *Clin Pharmacokinet* 2020;59:659-69.
56. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation* 2020;141:e906-7.
57. Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009;7:9.
58. Rathi S, Ish P, Kalantri A, Kalantri S. Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 contacts in India. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1118-9.
59. 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.
60. D'Cruz MD. The ICMR bulletin on targeted hydroxychloroquine prophylaxis for Covid-19: Need to interpret with caution. *Indian J Med Ethics* 2020;V:100-2.
61. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Eng J Med* 2020;383:517-25.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Ecz. Kamer TECEN-YÜCEL

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,

Ankara-Türkiye

E-posta: kamertecen@hacettepe.edu.tr