

COVID-19 Sürecinin İhmal Edilmiş Paraziter Hastalıklar Üzerine Etkisi

Impact of the COVID-19 Duration on Neglected Parasitic Diseases

Özlem Ulusan Bağcı

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Cite this article as: Ulusan Bağcı Ö. Impact of the COVID-19 Duration on Neglected Parasitic Diseases. Türkiye Parazitoloj Derg 2021;45(4):317-25.

ÖZ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde başlayarak kısa sürede tüm dünyayı etkisi altına alan ve yaklaşık dört milyon kişinin ölümüne neden olan Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hakkında kısa sürede çok sayıda araştırma yapılmıştır. Evrimsel süreci insanlık tarihi kadar eski olan parazitler sık görülen ve yüksek mortalite oranına sahip enfeksiyon etkenleri olmalarına rağmen çoğunlukla ihmal edilmektedir. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalar parazitler enfeksiyonların neden olduğu immünite değişikliğinin viral hastalıkların seyrini etkilediğini göstermektedir. Ciddi respiratuvar sendrom-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ve *Plasmodium*'un hücre içine girmek için CD147 reseptörünü ortak kullanması ve her iki etkenin de MHC ile sunulan antijenik determinantlarında benzerlikler olması nedeniyle; parazitler enfeksiyonlara karşı gelişen bağışıklığın, vücudu SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyabildiği düşünülmekte olup, bu durum sıtmanın endemik olduğu ülkelerdeki düşük COVID-19 insidansının nedenini açıklayabilir. COVID-19 enfeksiyonunda mortaliteden sorumlu olan sitokin fırtınasına, immün sistemin Th1 yönünde aktifleşmesi neden olmaktadır. Diğer taraftan immün sistemi Th2 yönünde aktifleştiren helmint enfeksiyonları, sitokin fırtınasını engelleyerek mortaliteyi azaltabilir. COVID-19 ve parazitler arasındaki ilişki sadece immün sistem değişikliği ile sınırlı değildir. Pandeminin başından itibaren tüm ilginin COVID-19'a yönelmesi ile parazitler enfeksiyonlarla mücadelede duraksamaya gidilmesinin sıtma, leishmaniyazis, şistozomiyazis ve topraktan bulaşan helmintler gibi birçok etkenin insidansında artışa yol açacağı gösterilmiştir. Bu nedenle bir an önce tekrar mücadeleye kalındığı yerden ek önlemler alınarak devam edilmeli ve tüm dünyayı kapsayacak şekilde genişletilmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, parazit, *Plasmodium*, immünite

ABSTRACT

The Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic, which started in Wuhan, China in December 2019, has affected the whole world and caused approximately four million deaths. Consequently, scientists have done a great deal of research in such a short time about the disease. Meanwhile, parasites, whose evolutionary process is as old as human history, are often underestimated despite their high prevalence and lethality. Recent studies; however, have shown that immunity changes caused by parasitic infections affect the course of viral diseases. For example, because severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and *Plasmodium* use a common CD147 receptor to enter the cell and have similarities in their MHC-presented antigenic determinants, scientists suggest that immunity against parasitic infections protects the body against SARS-CoV-2 infections. This could explain the low COVID-19 incidence in malaria-endemic countries. Additionally, the cytokine storm, which is responsible for mortality in COVID-19 infections, is caused by the activation of the immune system to Th1 way. On the other hand, helminth infections, which activate the immune system to Th2 way, can reduce mortality by preventing the cytokine storm. The relationship between COVID-19 and parasites is not limited to changes in the immune system changes. Studies have shown that the pause in the fight against parasitic infections due to the diversion of all attention toward COVID-19 since the beginning of the pandemic will lead to an increase in incidences of malaria, leishmaniasis, schistosomiasis, and soil-transmitted helminths. For this reason, efforts to mitigate this increase should be resumed as soon as possible by taking additional measures globally.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, parasite, *Plasmodium*, immunity

Geliş Tarihi/Received: 16.07.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 04.08.2021



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Özlem Ulusan Bağcı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel/Phone: +90 539 860 03 31 **E-Posta/E-mail:** drozlemulusan@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-9695-5703

GİRİŞ

COVID-19 Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde bulunan Wuhan şehrinde Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı'nda ateş, nefes darlığı olan ve radyolojik olarak bilateral pnömonik infiltrasyon saptanan olgular görülmüştür (1). Olgularda viral pnömoni düşünülmüş, ancak etiyolojik olarak bilinen viral etkenlerden hiçbirisi saptanamamıştır. Sekans analizi sonuçları etkenin yeni bir virüs olduğunu ortaya çıkarmış olup, virüs 7 Ocak 2020 tarihinde 2019-nCoV olarak adlandırılmıştır. Sonrasında virüsün filogenetik olarak ciddi respiratuvar sendrom-koronavirüs-2'ye (SARS-CoV) olan benzerliği göz önüne alınarak SARS-CoV-2 olarak yeniden isimlendirilmiştir (2). 11 Mart 2020 tarihinde Çin dışında 113 ülkede daha olgulara rastlanılmasıyla beraber küresel pandemi ilan edilmiş ve aynı tarihte ülkemizde ilk olguya rastlanmıştır (3). Bu tarihten itibaren ülkemizde olgular hızla yayılmaya başlamıştır. Dünya'da 3 Temmuz 2021 tarihinde doğrulanmış COVID-19 olgu sayısının 184.034.837'ye ve ölüm sayısının 3.983.279'a ulaştığı açıklanmıştır. Ülkemiz olgu sayısı bakımından tüm dünyada altıncı sırada yer almakta olup, Sağlık Bakanlığı 3 Temmuz 2021'de ülkemizde ulaşılan toplam olgu sayısının 5.435.831 ve ölüm sayısının 49.829 olduğunu belirtmiştir (4).

Parazitler ve Paraziter Enfeksiyonlar

İnsanlığın varoluşu kadar eski olan parazitlerin, insanlarla birlikte evrimleştikleri düşünülmektedir. Arkeolojik kazılarda koprolitler içerisinde parazitlerin kistik formlarına veya yumurtalarına rastlanmış olması parazitlerin en az insanlık süreci kadar eski olduğunu destekler niteliktedir (5). Şimdiye kadar insanların 300 tür helmint ve 70 tür parazit enfekte olduğu gösterilmiştir. Bu etkenlerin büyük bir kısmının nadir görülen ve rastlantısal etkenler olduğu, bununla birlikte yaklaşık 90 tanesinin yaygın olarak görüldüğü belirtilmektedir (6). İnsanlarda uzun yıllardır morbiditesi ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlara neden olan parazitler etkenlerin çoğu ihmal edilmiş hastalık kategorisinde bulunmakta olup, tedavisi ve eradikasyonuna yönelik daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır. Centers for Disease Control and Prevention her yıl ihmal edilmiş parazitler hastalıkları açıklamaktadır ve aşağıda verilen parazitler etkenler-hastalıklar ihmal edilmiş tropikal hastalık kategorisinde bulunmaktadır (7):

- Chagas-*Trypanasoma cruzi*
- Ekinokokkoz-*Echinococcus granulosus*
- Tripanozomiyoz-*Trypanasoma brucei gambiense/rhodesiense*
- Leşmanyazis
- Lenfatik filaryoz-*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*
- Onkoserkiyazis-*Onchocerca volvulus*
- Scabies-*Sarcoptes scabiei hominis*
- Şistozomiyaz-*Schistosoma haematobium/mansoni/japonicum*
- Tenya ve sistiserkozlar-*Taenia saginata* ve *Taenia solium*

Yakın dönemde gelişen SARS-CoV, MERS-CoV, Ebola, HIV, influenza H1N1 gibi virüs salgınları dikkatleri viral etkenler üzerinde toplamıştır (8). Ancak parazitler hastalıklarının viral etkenlerin klinik seyrini değiştirerek viral pandemilerde etkili olduklarını gösteren birtakım hipotezler ortaya atılmıştır:

1- Sıtma ile enfekte olan insanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun daha erken yaşta ortaya çıkması ve klinik seyrinin etkilenmesi

Sıtmanın endemik olarak görüldüğü bölgelerde Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonunun daha erken yaşta ortaya çıktığı belirtilmektedir. Düşük-orta gelirli ülkelerle, gelişmiş ülkeler arasında COVID-19 insidansı açısından fark bulunmamasına rağmen (600 enfeksiyon/1000 kişilik popülasyon), düşük-orta gelirli ülkelerde mortalite oranının (2/1000), yüksek gelirli ülkelere (4/1000) göre daha düşük bulunması (9) bu ülkelerde hastaların daha genç yaşta olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Nitekim, Sahra altı Afrikalılarda ortalama COVID-19 yaşı 18,7 iken, Çin'deki ortalama yaş 38,4'tür (10). Ayrıca sıtmanın vücutta neden olduğu immün değişiklikler ile COVID-19 arasında ilişki iki ayrı grupta incelenebilir;

- *Plasmodium*'un eritrositlerde replikasyonunu takiben eritrositlerin parçalanması ile IL-6, IL-12, TNF- α ve IFN- γ gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin miktarında artış görülmektedir (11). Sıtmada ortaya çıkan bu immün yanıtın aşırıya kaçmasının, COVID-19 mortalitesinin artmasına katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (12).

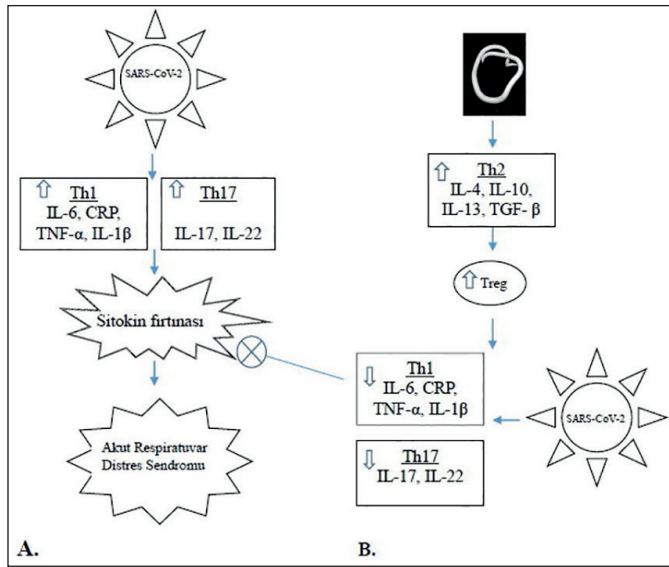
- Sıtmanın vücutta meydana getirdiği immünoşüpresyon bir taraftan mortaliteden sorumlu olan sitokin salgılanmasını azaltmakta iken, diğer taraftan da enfeksiyona duyarlılıkta (*Salmonella* spp., SARS-CoV-2 gibi viral solunum yolu etkenleri) artışa neden olabilmektedir (12-14).

Koenfeksiyonların COVID-19 üzerine etkisi enfekte eden ajana, bireyin immün yanıtına ve yaşına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

2- Toprakta bulaşan helmintler ve SARS-CoV-2 ile koenfekte olan kişilerde COVID-19 enfeksiyonunun daha hafif seyretmesi

Şistozomiyaz ve topraktan bulaşan helmintler gibi Th2 immün yanıtını indükleyen helmintik enfeksiyonların, vücutta pro-enflamatuvar yanıtta baskılanmaya neden olduğu bilinmektedir. Helmint enfeksiyonları vücutta IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, TGF- β gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin artışına neden olmaktadır (15). COVID-19 enfeksiyonlarındaki mortalite immünitinin Th1 yönünde aşırı uyarılmasını takiben ortaya çıkan sitokin fırtınasından kaynaklanmaktadır. IL-6, IL-1 β , IL-2 ve TNF- α 'nın aşırı salgılanması aşırı pro-enflamatuvar yanıt ve sitokin fırtınasından sorumludur (12). IL-6 monoklonal antikorlarının kullanımının COVID-19 olgularında yoğun bakımda kalma sürelerini kısaltması ve iyileşmeyi hızlandırması nedeniyle, şiddetli COVID-19 enfeksiyonlarındaki mortalite özellikle IL-6 artışı ile ilişkilendirilmiştir (16). Bu verilerden yola çıkılarak Th1-Th2 dengesinin Th2 lehine değişmesine neden olan helmint enfeksiyonlarının COVID-19 kaynaklı morbidite ve mortalitede azalma sağlayacağı hipotezi ortaya konmuştur (Şekil 1) (17). Dünya nüfusunun %17'sini barındıran, şistozomiyaz olgularının %90'ının ve topraktan bulaşan helmintlerin %25'inin görüldüğü Afrika'dan, tüm COVID-19 olgularının %1'inden azının rapor edilmesi ve Ssebambulidde ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada topraktan bulaşan helmintler ve COVID-19 insidansları arasında ters korelasyon olduğunun gösterilmesi ($p < 0,001$) bu hipotezi desteklemektedir (19).

DSÖ'ye 1952-1973 yılları arasında danışmanlık yapmış olan Norman Stoll 1947 yılında dünyayı "this wormy world" olarak



Şekil 1. Helminlere karşı gelişen immün yanıtın SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik seyri üzerine etkisi, A- SARS-CoV-2'ye karşı gelişen immün yanıt, B-Helmin-SARS-CoV-2 immün yanıt ilişkisi (Helmint fotoğrafı CDC'den alınmıştır) SARS-CoV-2: Ciddi respiratuvar sendrom-koronavirüs-2

tanımlamıştır. O yıllarda her üç Amerikalıdan birinin helminlere konaklık yaptığını ve 457 milyon kişinin çengelli solucanlar, 644 milyon kişinin *Ascaris*, 355 milyon kişinin *Trichuris*, 144 milyon kişinin *Schistosoma* ile enfekte olduğunu belirtmiştir (20). Kitlesel profilaksi ajanlarının kullanılmasıyla birlikte, enfeksiyonların insidansında azalma görülmüş ve bu durum, Amerikan Parazitologlar Derneği'nin 2013 yılındaki başkanı Eric Loker'in de dikkatini çekmiştir. Loker, Stoll'a ithafen yaptığı konuşmasında, kitlesel profilaksi ajanlarının kullanımının önemini vurgulamak için dünyayı "this de-wormed world" olarak tanımlamıştır (21). Ancak bugün dünyaya baktığımızda parazitler enfeksiyonların halen çok yaygın olduğunu görmekteyiz. Bugünkü parazitler hastalık dağılımının 1947'dekinden farkı parazitler hastalıkların ülkeler arasındaki dağılım eşitsizliğidir. Sosyo-ekonomik düzeyi yüksek ülkelerde hastalık etkenlerinin insidansının çok azalmasına rağmen, sosyo-ekonomik düzeyi düşük ülkelerde parazitler hastalıkları halen önemini korumakta, yüksek derecede hastalık yüküne ve iş gücü kaybına neden olmakta ve hastalıklardan dolayı insanlar kaybedilmektedir (22). DSÖ özellikle hastalığın endemik olduğu geri kalmış ülkelerde hastalık insidansını ve bulaş olasılığını azaltmak amacıyla kitlesel ilaç profilaksisi uygulaması yapmakta ve profilaksi için yılda 700 milyon doz ilaç kullanılmaktadır (23). Bununla birlikte zaman zaman profilakside kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimi sorunu ile karşı karşıya kalınmaktadır. Özellikle sıtma, leishmaniyozis ve tripanozomiyozda direnç sorunu yaşanmaktadır. Profilaksi ve tedavide kullanılan ajanlar en az 40-50 yıl öncesinde bulunmuş olup, sonrasında yeni ilaç araştırmaları için uğraş verilmemiştir (24,25). Maalesef, sosyo-ekonomik açıdan gelişmiş ülkeler parazitler hastalıkları eradike ettikleri için, parazitler hastalıklarının tanı, tedavi ve korunmasına yönelik bütçe ve zaman ayırmak istememektedir. Bu durum sosyo-ekonomik düzeyi düşük ülkelerin mücadelesini daha da güçleştirmektedir. Ayrıca 2019 yılının sonlarında başlayan COVID-19 salgını bazı parazitler hastalıklarına yönelik olan korunma yöntemlerinin uygulanmasında aksaklıklara yol açmıştır. Nisan 2020'de DSÖ, tüm ilginin COVID-19 pandemisine yöneltilebilmesi için, kitlesel

ilaç uygulamasına ve korunma önlemlerine ara verilmesi kararı almıştır (26). Ancak matematik modellemeleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, mücadelede meydana gelen bu duraksamanın parazitler hastalıklarının insidansında artışa yol açacağı ve DSÖ tarafından parazitlerin eradikasyonuna yönelik koyulan 2030 hedeflerine ulaşmayı geciktireceği belirtilmektedir (27). Aşağıda COVID-19 ve bazı parazitler enfeksiyonları arasındaki ilişkiler daha detaylı olarak ele alınmıştır.

Sıtma

Sıtma, *Plasmodium* etkeninin neden olduğu, anemi, solunum güçlüğü, organ yetmezliği ile mortal seyredebilen oldukça önemli bir protozoal hastalıktır. DSÖ, 2019 yılında 229 milyon sıtma olgusu ve 409.000 sıtmaya bağlı ölüm görüldüğünü bildirmiştir. Olguların %85'i, 19 Sahra altı Afrika ülkesinde ve Hindistan'da toplanmış olup, sıtmaya bağlı ölümlerin %67'si beş yaş altında görülmüştür. Sıtma olgularının yarıdan fazlası Nijerya (%27), Kongo Demokratik Cumhuriyeti (%12), Uganda (%5), Mozambik (%4), Nijer (%3) olmak üzere beş ülkede toplanmıştır. Ölümlerin %95'i ise 32 ülkede görülmektedir. Bunlardan Nijerya (%23), Kongo Demokratik Cumhuriyeti (%11), Burkina Faso (%4), Mozambik (%4), Niger (%4) ve Birleşik Tanzania Cumhuriyeti'ndeki (%5) ölümler tüm ölümlerin %51'ini oluşturmaktadır. Bundan 100 yıl öncesinde sıtmanın endemik olarak görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da ise sırasıyla 1951 ve 1970 yıllarında sıtma eradike edilmiş olup, günümüzde bu ülkelerde sıtma sadece seyahat ile ilişkili olarak görülmektedir (28). Son dönemlerde sıtma ile mücadelede önemli adımlar atılmış, olgu insidans oranı ve olgu ölüm oranında önemli gerilemeler kaydedilmiştir. Ancak henüz istenen hedefe ulaşamamış olup, sıtma özellikle geri kalmış ülkelerde önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. 2000-2018 yılları arasında sıtmaya bağlı 13 milyon ölüm görülmüştür (29). Bu yıl dünya sıtma günündeki slogan "Zero Malaria-Draw the Line Against Malaria" olarak belirlenmiş ve her sıtma olgusunun önlenilebileceği ve sıtmadan ölümün kabul edilemez olduğu özellikle vurgulanmıştır (30). Bu nedenle sıtma mücadelesi düzenli, disiplinli ve en önemlisi de global olarak yürütülmelidir. Sıtma mücadelesi vektöre yönelik mücadele, vektör ve insan temasının engellenmesi, kişilere profilaksi uygulanması ve hastaların tedavi edilmesi ile parazit yükünün azaltılması olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır (25). Ancak sıtma mücadelesi ile ilgili kimi zaman sıkıntılar yaşanmakta olup, bu sıkıntılardan bir tanesi sıtmaya karşı önemli oranda gelişen ilaç direncidir. Günümüzde sıtmaya karşı etkili tedavi ajanı olarak artemisinin ve deriveleri kullanılmaktadır (31).

Dünya Sıtma Raporu (2020) sıtma mücadelesinin son 20 yıl içerisindeki seyrini her yönüyle ayrıntılı olarak anlatmakta olup, sıtma mücadelesinin 2020, 2025 ve 2030 hedeflerini ortaya koymaktadır. Rapor aynı zamanda COVID-19 sürecinin bir kısmını ve sıtma üzerindeki etkisini de anlatmaktadır. 1990 yılından itibaren uygulanan sıtma korunma önlemleri sayesinde 1,5 milyar sıtma olgusu ve 7,6 milyon sıtmaya bağlı ölümün önlenildiği belirtilmektedir. Bu yirmi yıllık süreçte kaynak yetersizliği ve kaynakların kullanımı ile ilgili birtakım sıkıntılar yaşanmış olsa da, özellikle dünyanın bazı bölgelerinde (Çin, Büyük Mekong bölgesi, vs.) büyük başarılar elde edilmiş olup; olgu insidans oranı, olgu mortalite oranı, olgu sayısı ve ölüm sayılarında azalma görülmüştür (Tablo 1). DSÖ'nün sıtma mücadelesindeki 2020, 2025 ve 2030 hedefleri ise Tablo 2'de verilmiştir (28).

Tablo 1. Sıtma olgu insidans ve ölüm oranlarının 2000 ve 2019 yılları arasındaki değişimi (28)

	2000	2019
Olgu insidans oranı (/1000)	80	57
Olgu mortalite oranı (/1000)	12,5	5
Olgu sayısı	238 milyon	229 milyon
Ölüm sayısı	736.000	429.000

Tablo 2. 2020 Dünya Sıtma Raporu'nda belirtilen sıtma mücadelesindeki 2020, 2025 ve 2030 yılı hedefleri (28)

Hedefler	2020	2025	2030
Olgu mortalite oranındaki azalma (2015 ile karşılaştırıldığında)	En az %40 <input checked="" type="checkbox"/> (Sadece %18'lik azalma mevcut)	En az %75	En az %90
Olgu insidans oranındaki azalma (2015 ile karşılaştırıldığında)	En az %40 <input checked="" type="checkbox"/> (Sadece %3'lük azalma mevcut)	En az %75	En az %90
2015'ten sonra sıtmanın elimine edildiği ülke sayısı	En az 10 ülke <input checked="" type="checkbox"/>	En az 20 ülke	En az 35 ülke
Sıtmanın elimine edildiği ülkelerden sıtma bildiriminin yapılmaması	0 <input checked="" type="checkbox"/>	0	0

Sıtma ile ilgili 2020 yılı hedefleri incelendiğinde (Tablo 2), olgu insidans oranı ve olgu mortalite oranındaki %40'lık azalma ile belirlenen hedeflere ulaşamadığı görülmektedir. 2019 yılının sonunda başlayan COVID-19 sürecinin 2020 hedeflerinin aksamasına katkıda bulunduğu düşünülmekle birlikte, esas olarak etkisini 2025 ve 2030 hedeflerinde göstereceği aşikardır. Çünkü COVID-19 pandemisi ile başlayan süreçte tüm ilgi pandemiyle olan mücadeleye aktarılmış ve korunma önlemlerinde birtakım aksaklıklar yaşanmıştır. Ayrıca izolasyon ve karantina uygulamaları sebebiyle ateşi olan kişilere evde kalmaları önerilmiş olup, bu durumun olası sıtma olgularının atlanmasına yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Sıtmanın endemik olarak görüldüğü yerlerde rutin olarak yılın pik yapan dönemlerinin öncesinde korunma önlemleri maksimuma çıkarılmaktadır. Ancak sıtma ve COVID-19 pikinin aynı dönemlere rast gelmesi nedeniyle bu uygulama da aksaklığa uğramıştır. Bu nedenle yakın dönemde hem sıtma insidansında hem de sıtmaya bağlı ölümlerde artış görüleceği düşünülmektedir. DSÖ Afrika direktörü 25 Nisan 2021 tarihinde, 2020 yılında sadece Afrika kıtasında sıtmaya bağlı 384.000 ölüm görüldüğünü belirtmiştir. Mart 2020 tarihinde COVID-19 pandemisi devam ederken DSÖ sıtma mücadelesine etkin bir şekilde devam edebilmenin önemini vurgulamak ve COVID-19'un sıtma mücadelesi üzerindeki negatif etkisini ortadan kaldırabilmek adına farklı çalışma gruplarının katılımıyla işbirliği grubu oluşturmuştur. Grup 2020 yılında, sıtma profilaksisi için ilaç kullanımında %75'lere varan azalma olduğunu, bunun sonucu olarak ölüm sayısının 2018 yılındaki sayının iki katı olarak 769.000'e ve mortalite oranının ise yirmi yıl önceki seviyelere ulaştığını açıklamıştır (28,32).

DSÖ Mayıs 2020 tarihli rehberinde, sıtma-COVID-19 mücadelesinin birlikte devam etmesinin önemini ve gerekliliğini vurgulamaktadır. Ateş ve halsizlik semptomları COVID-19 ile

ortak olduğu için, özellikle sıtmanın endemik olduğu yerlerde bu semptomlara sahip kişilerin COVID-19 tanısı almış olması, sıtma tanısını ekarte ettirmemektedir. Mutlaka hızlı tanı testleri veya mikroskopik incelemeyle bireyin sıtma açısından da incelenmesi gereklidir. Süreç için vurgulanan en önemli nokta ise, COVID-19 açısından test yapılamayacak bölgelerde bile olsa COVID-19 açısından şüpheli hastaların pozitif gibi kabul edilerek kişisel korunma önlemlerinin sıkı bir şekilde uygulanmasıyla sıtma mücadelesinde vektör kontrolü, kişisel korunma ve profilaksiye pandemiden önce olduğu şekilde devam edilmesidir. Sıtmanın oldukça yaygın olarak görüldüğü sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde ayırıcı tanı açısından test yapma imkanı yoksa sıtmadan ölümlerin fazla, COVID-19'un ise az görüldüğü okul çağından önceki çocuklarda şüpheli semptomlar varlığında doğrudan sıtmaya yönelik tedavi başlanması DSÖ'nün önerileri arasındadır. Ancak COVID-19'un daha yaygın görüldüğü ve sıtmanın daha az etkilediği 15 yaş üzeri grupta ayırıcı tanı testlerinin yapılması önerilmektedir (33).

Sıtma-COVID-19 İlişkisi

Afrika COVID-19 pandemisinden en az etkilenen kıta olmuştur. DSÖ tarafından COVID-19 olgularının sadece %3,4'ünün ve ölümlerin %3,6'sının Afrika'da olduğu belirtilmektedir (34). Bu durum ilk olarak fark edildiğinde COVID-19 tanısı testinin Afrika'da daha az uygulanmasıyla ilişkilendirilmiş, ancak devamında yapılan retrospektif serolojik çalışmalarla insidansın gerçekten daha az olduğu gösterilmiştir. Sıtma ve COVID-19 insidansları arasındaki negatif korelasyonun nedeni olarak özellikle sıtma endemik bölgelerde *Plasmodium* enfeksiyonuna karşı gelişen nötralizan antikorların ve interferonların, SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık sağlaması hipotezi ortaya atılmış ve devamında bu hipotezin doğruluğunu gösterecek sonuçlar elde edilmiştir (35). SARS-CoV-2'nin hücre içine girmesi "spike" proteinlerinin ACE2 reseptörlerine bağlanmasını takiben klatriin kaplı veziküllerin endositozu aracılığıyla olmaktadır. Ancak virüsün hücreye girişinde CD147-CD98 kompleksinin de rol oynadığı ve ACE2 ile benzer olarak virüsün "spike" proteinine tutunduğu gösterilmiştir (36). CD147-CD98 kompleksi daha önceden *Plasmodium* merozoitlerinin eritrositlere invazyonundan sorumlu reseptör olarak bilinmektedir (37). Yani SARS-CoV-2 ve *Plasmodium* hücre içine girmek için ortak reseptör kullanmaktadır. *Plasmodium* yüzey reseptörünün CD147'ye bağlanması ile gelişen immünolojik hafıza ve koruyucu antikorların, vücudu SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruması *Plasmodium* ve COVID-19 insidansları arasındaki ters korelasyonu açıklayabilir (38). Benzer olarak *Plasmodium* ve SARS-CoV-2'nin MHC ile sunulan antijenik determinantlarında da benzerlikler saptanmıştır. İesa ve ark. (39) tarafından yapılan çalışmada, SARS-CoV-2 nükleokapsit proteininin 215-227 aminoasitleri ile *P. falciparum*'un, trombospondin related anonymous protein (TRAP) epitopunun 509-523 aminoasitleri ve SARS-CoV-2 Open Reading Frame'i (ORF1ab) ile TRAP'nin 101-130 aminoasitleri arasında %40 oranında benzerlik saptanmıştır. SARS-CoV-2 ve *Plasmodium*'un hücre içine girişte ortak reseptör kullanması ve ortak MHC determinantları olması nedeniyle *Plasmodium* spp.'ye karşı gelişen antikorların, vücudu SARS-CoV-2'ye karşı da koruduğu belirtilmektedir.

CD147'ye karşı geliştirilen monoklonal antikorların (meplazumab) *Plasmodium*'un invazyonunu engellemekte rol oynadığı gösterilmiş (37) ve şiddetli *Plasmodium* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı ile ilgili Faz 1 çalışmaları 2020 yılında Gıda ve İlaç İdaresi

(FDA) onayı almıştır. Meplazumabın SARS-CoV-2 tedavisinde kullanımı ile ilgili ise Çin'de Faz 1 çalışmaları tamamlanmıştır. İlaç akciğer dokusuna kolaylıkla ulaşabilmesi, yarılanma süresinin uzun olması ve hiperbilirubinemi dışında belirgin bir yan etkisinin olmaması açısından avantajlı bulunmuştur. Faz 2 çalışmaları kapsamında Bian ve ark. (40) tarafından iki çalışma yürütülmüştür. İlk çalışmada meplazumabın kullanımıyla birlikte 28. günde şiddetli COVID-19 olgularının %69,2'sinin iyileştiği ve COVID'e bağlı ölümün olmadığı gösterilmiştir. Meplazumab tedavisinin birinci haftasında akciğer grafik bulgularının düzeldiği, virüsün temizlendiği ve hastalığın kuvvetli prognostik indikatörlerinden biri olan lenfosit seviyesinin de normale döndüğü belirtilmiştir (40). Lenfopeni, COVID-19 ve SARS enfeksiyonlarında görülen önemli bir bulgu olup, hastalığın şiddeti veya prognozu ile ilişkilendirilmektedir (41). Lenfositlerin yüzeyinde ACE2 reseptörü bulunmadığı için lenfopeninin mekanizması uzun süre bulunamamış olup, lenfositlerin yüzeyinde çok miktarda CD147 reseptör varlığının gösterilmesi ile, lenfopeni mekanizması açıklığa kavuşturulmuştur (42). Bian ve ark. (40) tarafından yapılan diğer bir çalışmada 17 COVID-19 hastasına meplazumab tedavisi verilmiş ve elde edilen sonuçlar;

- (i) Tedavi virüsün negatifleşme süresini önemli ölçüde kısaltmış ($p=0,045$),
- (ii) Meplazumab şiddetli olgu sayısını azaltmış ($p=0,021$),
- (iii) Meplazumab tedavisi alanlarda C-reaktif protein ve lenfosit seviyesinin daha hızlı düzelmekte olduğu şeklinde belirtilmiştir.

Leşmanyazis

Leşmanyazis, sıtma gibi ülkemiz için önemli parazitler hastalıklardan bir tanesidir. Leşmanyazise yol açan 20 tür *Leishmania* spp. bulunmaktadır. Dünyada leşmanyazis ile enfekte 12-15 milyon kişi bulunmaktadır. Her yıl yaklaşık 1,5-2 milyon yeni olgu leşmanyazis ile enfekte olurken, 70.000 kişi leşmanyazis nedeniyle hayatını kaybetmekte ve 350 milyon kişi hastalık açısından risk altında bulunmaktadır (43). Hastalığın mortal seyreden formu olan visseral leşmanyazisin %90'ı Bangladeş, Brezilya, Etiyopya, Hindistan ve Sudan gibi ülkelerde toplanmıştır (44). DSÖ özellikle leşmanyazisin endemik olarak görüldüğü yerlerde aktif olgu kontrolü, olguların tedavisi ve insektisit spreylemesi yaparak hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktadır. Bir ülkede olgu sayısı üç yıl üst üste 10.000'de 1'in altına düşerse leşmanyazisin elimine olduğu kabul edilmektedir. Alınan korunma önlemleri sayesinde son 10 yıl içinde hastalık insidansında belirgin bir azalma kaydedilmiştir. DSÖ tarafından hedeflenen 2030 yılında tüm ülkelerin en az %85'inde leishmaniasis kaynaklı mortalite oranının %1'in altına düşürülmesidir (45). Ancak COVID-19 pandemi süreciyle birlikte diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi leşmanyazis ile mücadelede de birtakım aksaklıklar yaşanmıştır. Le Rutte ve ark. (46) mücadelede meydana gelen duraksamanın COVID-19 hedeflerine ulaşmadaki etkisini değerlendirmek amacıyla Hindistan'ın belirli bölgelerinde bir modelleme çalışması yürütmüştür. Çalışmada mücadelede geline süreç değerlendirilmiş olup, her bir yıllık duraksamanın hedeflere ulaşmada yedi yıllık bir gecikme oluşturacağı, şu an ilave yöntemlere başvurulsa bile bu sürenin en fazla 4,5 yıla kadar indirilebileceği ve hedeflere tam zamanında ulaşmanın mümkün olmayacağı vurgulanmıştır. Sonuçta olgu ve ölüm sayılarının artacağından endişe edilmektedir. Çalışmada

önerilen ise leşmanyazisle mücadeleye kalınan yerden ilave önlemler de alınarak bir an önce devam edilmesidir (46). Literatürdeki ilk COVID-19 ve leşmanyazis koenfeksiyon olgu bildirimini Miotti ve ark. (47) tarafından yapılmıştır. Koenfeksiyonun görüldüğü olguda visseral leşmanyazisin neden olduğu immünoşüpresyonun hastada COVID-19 kliniğinin daha ağır seyretmesine neden olduğu belirtilmiştir. Vücudun SARS-CoV-2'ye karşı etkin bir antiviral yanıt oluşturabilmesi için hücresel immünite, IFN- γ üretimi, CD8 T lenfositler ve NK hücreleri gereklidir ancak aynı zamanda immün yanıtın aşırıya kaçmasının önüne geçebilmek amacıyla pro-enflamatuvar yanıtın anti-enflamatuvar immün yanıtla yanıtla dengelenmesi gerekmektedir (48). *Leishmania* spp. vücutta immün yanıtın etkilerinden kaçabilmek için immün sistemde baskılanmaya neden olmakta (49) ve enfekte kişiyi COVID-19'a karşı hem duyarlı hale getirmekte hem de enfeksiyon kliniğinin daha ağır seyretmesine neden olmaktadır.

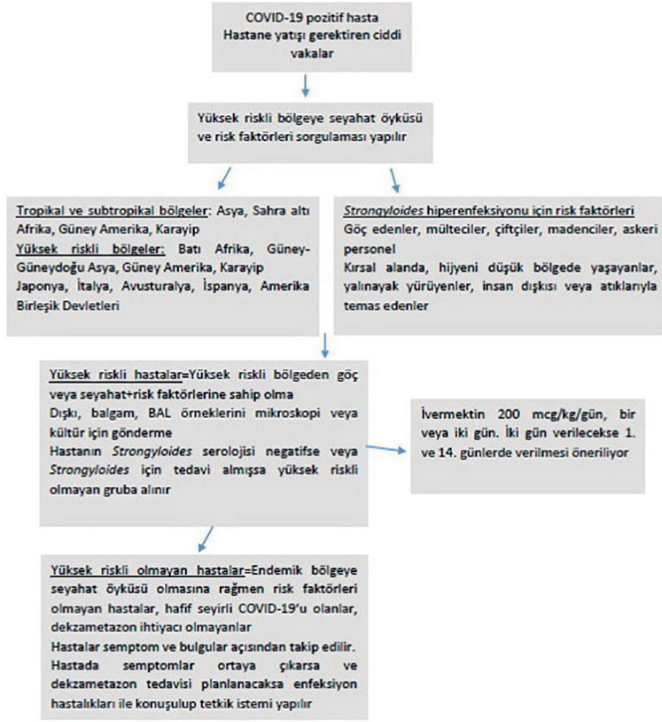
Strongiloidoz

Strongyloides stercoralis serbest yaşayan ve parazitler formları olan bir nematod olup, tüm dünyada yılda 30-100 milyon kişiyi enfekte etmektedir. Parazitin neden olduğu klinik tablo hastanın immünesine göre değişmekte olup, asemptomatik enfeksiyondan ölüme kadar giden geniş bir spektrumda seyretmektedir (50). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda %70'lere varan mortalite ile seyreden hiperenfeksiyon sendromuna neden olabilmektedir (51). Literatürde bildirilmiş strongiloidoz ve COVID-19 koenfeksiyon olgu bildirimleri bulunmaktadır (52).

Hastalık bağışıklık sistemi sağlam kişilerde genellikle asemptomatik veya daha nadir olarak larvanın deriye giriş yaptığı yerde kaşıntılı deri lezyonları, gastrointestinal veya solunum yolu bulguları ile seyretmektedir. Asemptomatik enfeksiyonda mikroskopi veya kültür genellikle negatifken, hastaların %77'sinde eozinofili ve %81'inde seroloji pozitifliği saptanmaktadır. Hastaların herhangi bir nedene bağlı olarak bağışıklık sistemleri baskılandığı zaman, ateş, solunum yolu ve gastrointestinal sistem şikayetleri kötüleşmekte, menenjit bulguları gelişebilmektedir. Bu tablo tedavi edilmediği takdirde çoğunlukla mortal seyretmektedir. Ağır olgularda eozinofili saptanmayabilir veya immünoşüpresyona bağlı olarak seroloji negatif görülebilir. Tanıda esas olan solunum veya sindirim sistemi örneklerinin mikroskopik incelenmesinde larvaların görülmesidir. Hastalığın endemik olarak görüldüğü yerlerde ciddi COVID-19 olguları ve strongiloidoz hiperenfeksiyonunu semptom ve bulgularının benzer olmasına bağlı olarak ayırt etmek zordur. Bu nedenle COVID-19'a eşlik eden strongiloidoz hiperenfeksiyon olgularının atlanmış olabileceği düşünülmektedir (53,54). Ayrıca şiddetli COVID-19 enfeksiyonlarında mortaliteyi azaltmak için verilen immünoşüpresif tedavilerin (deksametazon, tocilizumab gibi) strongiloidoz enfeksiyonunu şiddetlendirebileceği ve mortaliteye neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle strongiloidozun endemik olarak görüldüğü yerlerde COVID-19 enfeksiyonlarında *Strongyloides* hiperenfeksiyonu gelişiminin önüne geçebilmek ve bu süreci etkin bir şekilde yönetebilmek amacıyla iş akış şemaları belirlenmiştir. Şekil 2'de strongiloidoz hiperenfeksiyonunun profilaksisinde kullanılan iş akış şemalarından biri özetlenmiştir.

Topraktan Bulaşan Helminter

Ascaris lumbricoides, çengelli solucanlar (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*) ve *Trichuris trichura* topraktan bulaşan



Şekil 2. Strongyloides hiperenfeksiyonu gelişimini önlemede kullanılan iş akış algoritması (53)

helmintik enfeksiyonlardır. Bu helmint grubu sosyo-ekonomik açıdan geri kalmış ülkelerde sık görülmekte olup, tüm dünyada şimdiye kadar 1 milyar enfekte olgu bulunmaktadır (55). Anemi, büyüme gelişme geriliği, solunumsal semptomlara ve malnütrisyonuna neden olan bu helmint grubuyla mücadelede, DSÖ 2030 yılına kadar birtakım hedefler koymuştur. 2030 yılı için belirlenen hedefler;

- Okul çağındaki çocuklarda orta-ağır enfeksiyon sıklığını %2'nin altına düşürmek,
- Prevalansın %20-50 arasında olduğu yerlerde 2-15 yaş grubunda yılda bir kez, %50'den fazla olduğu yerlerde ise yılda iki kez kemoprofilaksi kullanmak şeklinde belirlenmiştir (56).

Prevalansın %20'den az olduğu yerlerde profilaksi kullanılması önerilmemektedir. Nisan 2020'de DSÖ COVID-19 pandemisi nedeniyle topraktan bulaşan helmintler dahil olmak üzere birçok ihmal edilmiş paraziter hastalıkla mücadelede duraksamaya gitmiştir (26). Malizya ve ark. (57) tarafından yapılan modellemede COVID-19 sürecinin neden olduğu hedefe ulaşmadaki duraksamanın orta düzeyde endemik bölgelerde 1-3, yüksek düzeyde endemik bölgelerde 1-5 yıl içinde düzeltilebileceğini belirtilmektedir. Ayrıca alınan ilave önlemlerle bu süreç bir yılın altına inebileceği gibi, korunma önlemlerinin akılcı ve planlı yürütülmesiyle hedeflere 2030 yılından önce ulaşmak mümkün olabilecektir (57).

Şistozomiyaz

Şistozomiyaz endemik olarak görüldüğü yerlerde milyonlarca insanı etkileyen paraziter bir hastalıktır. En sık enfeksiyona neden olan türleri *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni* ve *S. japonicum* olup, şimdiye kadar 250 milyon kişi enfekte olmuştur. Enfekte olan kişilerin 201.5 milyonu Sahra altı Afrika ülkelerindedir (58). Bu parazit tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortalite etkenidir. Global Hastalık Yükü Çalışması

(Global Burden of Disease Study) 2016 yılında şistozomiyazın 1,9 milyon engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı kaybına neden olduğunu açıklamıştır (59). Enfeksiyonun tedavisinde ve profilaksisinde praziquantel kullanılmaktadır. Fakat praziquantel parazitin erişkin olmayan formlarına karşı etkili değildir ve reenfeksiyonları önleyememektedir. Ayrıca, ilaç kullanımının yaygın olduğu yerlerde, ilaca karşı direnç gelişimi söz konusudur. Bu nedenle hem praziquantelin etkinliğinin artırmak için hem de yeni ilaçlar bulmak için çalışmalar devam etmektedir (60). DSÖ tarafından şistozomiyazın 2025 yılında eliminasyonu hedeflenmekte olup, bu amaçla insidansının %1'den büyük olduğu yerlerde özellikle 5-14 yaş arasındaki çocuklarda profilaksi için, %1'den daha az olduğu yerlerde ise tanıdan sonra tedavi amacıyla praziquantel kullanımı önerilmektedir (61). Kitlese ilaç profilaksisindeki duraksamanın hedefe ulaşmadaki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan matematik modelleme çalışmasında bir yıllık duraksamanın hedefe ulaşmayı *S. mansoni* için iki yıl, *S. haematobium* için bir yıl geciktireceği gösterilmiştir. Ancak okul çağı çocuklarının en az %75'ini kapsayacak bir profilaksi stratejisinin başlatılmasıyla hedefe ulaşmada gecikme olmayabileceği de özellikle vurgulanmaktadır (62).

SARS-CoV-2'nin Vektör Aracılı Bulaş Söz Konusu mu?

COVID-19'un etkeni olan SARS-CoV-2'nin arthropod aracılı bulaş olup olmaması merak ve araştırma konusu olmuştur. Daha öncesinde benzer araştırmalar SARS-CoV ve MERS-CoV için de yapılmış ancak koronavirüslerin Dengue ve sarı hummada olduğu gibi kanda arthropodları enfekte edecek seviyeye ulaşamadıkları belirtilmiştir. Ayrıca kan transfüzyonu veya organ transplantasyonunun koronavirüs enfeksiyonlarının bulaşına neden olmaması bu enfeksiyonlarda vireminin yüksek olmadığını destekler niteliktedir (63).

Şimdiye kadar tanımlanmış arthropod aracılı bulaş olan 500 virüsün 499 tanesi RNA virüsüdür (64). Koronavirüslerin RNA virüsü olması ve ayrıca geçmişte bazı çalışmaların kanda standart tanısal testlerle saptanabilecek düzeyden daha düşük virüs miktarının bile sivrisineklere enfekte edileceklerini göstermesi nedeniyle (65), SARS-CoV-2'nin vektör aracılı bulaş üzerinde durulmuştur. Huang ve ark. (63) tarafından *Aedes* ve *Culex* cinsi sivrisineklere vektörlük potansiyelini araştırmak amacıyla bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus* ve *Culex quinquefasciatus* türü sivrisineklere SARS-CoV-2 intratorasik inokülasyonu yapılmıştır. İnokülasyondan 48 saat sonrasında sadece bir *Ae. albopictus*'ta virüse rastlanmıştır ancak kantasyon yapıldığında virüs titresi inoküle edilen miktara eşit bulunmuş olup, bu durum virüsün sivrisineğin vücudunda replike olmadığı anlamına gelmektedir. Bu çalışma bize belirtilen türlerin SARS-CoV-2 için biyolojik vektör olmadığını göstermesi bakımından önemlidir (63).

Ev sineklerinin bakteriyel, viral, paraziter etkenleri mekanik olarak taşınmasından yola çıkılarak, SARS-CoV-2 için mekanik vektörlüğünü araştıran çalışmalar yürütülmüştür. Balaraman ve ark.'nın (66) yaptığı çalışmada *Musca domestica* türü sinekler SARS-CoV-2 ile kontamine edilmiş süt veya medyuma maruz bırakıldıktan sonra, belirli aralıklarla çevresel örnekler alınmış ve örneklerde enfeksiyöz virüsün varlığı araştırılmıştır. Çalışmadaki bütün sinekler süt ve medyumla muamele edildikten hem 4, hem de 24 saat sonra viral RNA açısından pozitif bulunmuştur. Ancak enfektif virüs açısından araştırma yapıldığında sadece

virüs inoküle edilmiş sütle muamele edilen sineklerde enfekte virüs saptanırken, çevresel örneklerin hiçbirinde enfekte virüse rastlanmamıştır (66).

Bu iki çalışma bize sineklerin virüsün biyolojik ve mekanik vektörlüğünde rol almadığını gösterir niteliktedir.

Antiparaziter Ajanların COVID-19 Tedavisinde Kullanılması

Şimdiye kadar COVID-19 tedavisinde hidrosiklorakin ve ivermektin denenmiş, hatta hidrosiklorakin COVID-19 tedavisinde FDA onayı almıştır. Hidrosiklorakin 70 yılı aşkın süredir sıtma tedavisinde kullanılmakta olup, romatizmal hastalıkların tedavisinde (romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus) "hastalık düzenleyici antiromatizmal ajan" olarak başvuru ilaçlardan bir tanesidir (67). İlaçlar düşük fiyatlı olması, güvenilir olması, antiviral etkilerinin olduğunun bilinmesi, tolere edilebilir olmaları, kolayca ulaşılabilir olmaları nedeniyle pandeminin başlarında bir dönem COVID-19 tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Etki mekanizması olarak virüsün spike proteininin ACE2 reseptörüne bağlanmasını engellemekte ve böylece replikasyonun ilk aşaması olan viral tutunmayı inhibe ederek hafif-orta düzeyde antiviral etkiler göstermektedir. Bu nedenle tedavinin erken aşamasında kullanıldığında etkili olmaktadır. Yapılan *in vitro* ilaç araştırmaları da bu görüşü destekler nitelikte olup, birinci saatte kullanılan ilaç, virüsü %90 oranında inhibe ederken, 7. saatte kullanıldığında oran %15'e düşmektedir (68). Kullanılan ilaç dozları antimalaryal dozların yaklaşık 10-1000 katıdır (69). COVID-19 tedavisinde hidrosiklorakin kullanımına dair 100'ün üzerinde çalışma yürütülmüştür. Bir çalışmada COVID-19 ile enfekte 26 hastada hidrosiklorakin kullanımının polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) pozitifliğini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın üzerine FDA yaygın olarak yapılmayan bir uygulama ile hidrosiklorakine COVID-19 için "endikasyon dışı onayı" vermiştir. Ancak ilacın reçetesiz olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanması ile hem toksik yan etkiler gözlenirken, hem de romatolojik hastalıklar için ilaç bulunamayan bir dönem yaşanmıştır. Mayıs 2020 tarihinde Lancet'te yayınlanan ve 100.000 hastanın verilerini içeren çalışmada hidrosiklorakinin COVID-19 tedavisinde kullanımının ventriküler aritmi ve buna bağlı olarak mortaliteyi artırdığının belirtilmesi üzerine bazı otoriterler tarafından kullanımı sorgulanmaya başlanmıştır (70). Devamında "RECOVERY" ve "SOLIDARITY" olmak üzere iki büyük çalışma yapılmış, bu çalışmalarda anti-enflamatuvar ajanlar, deksametazon ve IL-6 reseptör antagonistlerinin geç dönem mortaliteyi anlamlı derecede azalttığı, ancak antiviral ajanların (hidrosiklorakin dahil) geç dönem mortalite üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (71,72). Antiviral ajanların enfeksiyonun erken döneminde verildiğinde daha etkili bulunduğu belirtilmiş olsa da, geç dönem mortalitede etkili olmadığını belirten bu yayınlardan sonra hidrosiklorakin kullanımı azalmaya başlamıştır. Günümüzde çoğu ülkede COVID-19 endikasyonu için kullanımından vazgeçilmiştir.

İvermektin 1970'li yılların sonlarında keşfedilen; yan etkileri az, güvenli ilaçlardır. İvermektini bulan William Cecil Campbell ve Satoshi Omura 2015 yılında Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür. Antiparaziter, antiviral etkilerinin yanında immünmodülasyon yapabilmeleri nedeniyle antikanser etkileri de bulunmaktadır (73). 2012 yılından itibaren ivermektinin antiviral etkisini gösteren birtakım çalışmalar yürütülmüş ve influenza, sarı humma, Batı Nil

Ateşi, Hendra, New Castle, Venezuela at ensefaliti, Zika, dengue, HIV ve SAR-CoV-2'ye karşı etkili olduğu bulunmuştur (74). İlaç etkisini virüsün hücreye girişini ve replikasyonunu inhibe ederek göstermektedir. Sonuçta ivermektin hem spike proteinin ACE2 ve CD147 reseptörlerine bağlanmasını hem de RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe etmektedir (75). Aynı zamanda IL-6, TNF, NF-κB gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesini inhibe ederek sitokin fırtınasını önlemede de faydalı olabileceği düşünülmektedir (76). *In vitro* olarak yürütülen bir çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte hücrelere ivermektin verilmiş ve 48 saat sonra kültür ortamında virüs kalmadığı tespit edilmiştir (77). Ancak bu ilaçla ilgili önemli bir sorun, dokuda aynı konsantrasyona ulaşabilmek için *in vitro* olarak kullanılan dozdan çok daha yüksek düzeyde ilaç kullanımını gerektirmesidir. Tedavi için verilmesi gereken dozlar standart olarak kullanılan ivermektin dozlarının yaklaşık 50 katı kadar olup, güvenli terapötik aralığın oldukça üzerindedir ve standart doz olan 200 mcg/kg kullanımının SARS-CoV-2'ye karşı etkili olmayacağı belirtilmektedir. Camprubí ve ark. (78) tarafından yapılan çalışmada ivermektinin SARS-CoV-2'ye karşı etkinliğini değerlendirebilmek amacıyla *S. stercoralis*'in endemik olarak görüldüğü yerlerde şiddetli COVID nedeniyle deksametazon, tocilizumab ve strongiloidoz profilaksisi için tek doz ivermektin verilen hasta grubuyla, sadece tocilizumab ve deksametazon alan hasta grubu PZR pozitifliği ve klinik seyir açısından karşılaştırılmış ve tek doz ivermektinin anlamlı bir farklılığa yol açmadığı görülmüştür. İvermektin dozu, 800 mcg/kg'ye çıkıldığında görmede geçici bulanıklığa yol açabileceği ancak ciddi yan etkiler görülmediği belirtilmiştir. Toplamda 12 katılımcının olduğu başka bir çalışmada ise 2,000 mcg/kg'ye çıkıldığında bile, plasebo grubundan çok farklı yan etkiler görülmediği açıklanmıştır (79). Ancak 2,000 mcg/kg'lik dozun dahi SARS-CoV-2 tedavisinde yeterli olmadığı ve etkinlik için daha yüksek dozlar gerekeceği *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir (80). İvermektinin endotel hücrelerine bağlanarak damar dışına geçişi de sınırlı olduğu için akciğer dokusunda hedef konsantrasyona ulaşması ile ilgili de yetersizlikler vardır. İleride hedef dokuda konsantrasyonunu artıran lipozomal formları veya inhaler kullanılan formu geliştirilebilirse tedavide güvenle kullanılabilirdiği düşünülmektedir (75).

SONUÇ

Paraziter enfeksiyonlar günümüzde özellikle sosyo-ekonomik açıdan geri kalmış ülkelerde oldukça yaygın bir şekilde görülmeye devam etmektedir. Virüsler gibi pandemilere neden olma potansiyelleri düşük olsa da viral hastalıkların seyrini etkileyerek salgında önemli roller üstlendikleri görülmüştür. Bu nedenle paraziter hastalıklar daha fazla araştırılmalı, tanı ve tedaviye yönelik çalışmalar artırılmalıdır. Ayrıca COVID-19 ile başlayan kitlesel ilaç profilaksisi uygulamasındaki duraksama paraziter enfeksiyonların insidansında artışa yol açabileceği için, parazitlerle mücadeleye bir an önce kalındığı yerden ve tüm dünyayı kapsayacak şekilde devam edilmesi gerekmektedir.

* Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- WHO. Novel coronavirus – China. 2020. Available from: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (Last accessed date: 19 Jan 2020).
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) situation report-118. Available from: [ho.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200517-covid-19-sitrep-118.pdf?sfvrsn=21c0d4fe_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200517-covid-19-sitrep-118.pdf?sfvrsn=21c0d4fe_10) (Last accessed date: 17 May 2020).
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. (Last accessed date: 5 Jun 2021).
- Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. (Last accessed date: 4 Jun 2021).
- Cox FE. History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 595-612.
- Ashford RW, Crewe W. The parasites of Homo sapiens. Liverpool: Liverpool School of Tropical Medicine; 1998.
- COVID-19: WHO issues interim guidance for implementation of NTD programmes. Geneva: World Health Organization. Available from: https://www.who.int/neglected_diseases/news/COVID19-WHO-interim-guidance-implementation-NTD-programmes/en/ (Last accessed date: 27 Jul 2020)
- Roychoudhury S, Das A, Sengupta P, Dutta S, Roychoudhury S, Choudhury AP, et al. Viral Pandemics of the Last Four Decades: Pathophysiology, Health Impacts and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 9411.
- Walker PGT, Whittaker C, Watson O, Baguelin M, Ainslie KEC, Bhatia S, et al. Report 12: The Global Impact of COVID19 and Strategies for Mitigation and Suppression. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-26-COVID19-Report-12> (Last accessed date 11 Jun 2021).
- United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. 2019. World Population Prospects 2019. Available from: <https://population.un.org/wpp/DataQuery/>. (Last accessed date: 20 April 2020).
- Buçan AN, Williamson KC. Setting the stage: The initial immune response to blood-stage parasites. *Virulence* 2020; 11: 88-103.
- Gutman JR, Lucchi NW, Cantey PT, Steinhardt LC, Samuels AM, Kamb ML, et al. Malaria and Parasitic Neglected Tropical Diseases: Potential Syndemics with COVID-19? *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103: 572-7.
- Thompson MG, Breiman RE, Hamel MJ, Desai M, Emukule G, Khagayi S, et al. Influenza and malaria coinfection among young children in western Kenya, 2009-2011. *J Infect Dis* 2012; 206: 1674-84.
- Lokken KL, Stull-Lane AR, Poels K, Tsolis RM. Malaria Parasite-Mediated Alteration of Macrophage Function and Increased Iron Availability Predispose to Disseminated Nontyphoidal Salmonella Infection. *Infect Immun* 2018; 86: e00301-18.
- Harris NL, Loke P. Recent Advances in Type-2-Cell-Mediated Immunity: Insights from Helminth Infection. *Immunity* 2017; 47: 1024-36.
- Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol* 2020; 31: 961-4.
- Siles-Lucas M, González-Miguel J, Geller R, Sanjuan R, Pérez-Arévalo J, Martínez-Moreno Á. Potential Influence of Helminth Molecules on COVID-19 Pathology. *Trends Parasitol* 2021; 37: 11-4.
- Ssebambulidde K, Segawa I, Abuga KM, Nakate V, Kayiira A, Ellis J, et al. Parasites and their protection against COVID-19- Ecology or Immunology? doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20098053>.
- WHO. Schistosomiasis. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. (Last accessed date: 5 July 2021).
- STOLL NR. This wormy world. *J Parasitol* 1947; 33: 1-18.
- Loker ES. This de-wormed world? *J Parasitol* 2013; 99: 933-42.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545-602.
- Webster JP, Molyneux DH, Hotez PJ, Fenwick A. The contribution of mass drug administration to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369: 20130434.
- Capela R, Moreira R, Lopes F. An Overview of Drug Resistance in Protozoal Diseases. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5748.
- Hillyer JF. Parasites and Parasitology in this SARS-CoV-2, COVID-19 World: An American Society of Parasitologists Presidential Address. *J Parasitol* 2020; 106: 859-68.
- COVID-19: WHO issues interim guidance for implementation of NTD programmes. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: https://www.who.int/neglected_diseases/news/COVID19-WHO-interim-guidance-implementation-NTD-programmes/en/ (last accessed date: 12 June 2021).
- Prada JM, Stolk WA, Davis EL, Touloupou P, Sharma S, Muñoz J, et al. Delays in lymphatic filariasis elimination programmes due to COVID-19, and possible mitigation strategies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2021; 115: 261-8.
- World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO. World Malaria Report 2019. World Health Organization. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565721> (accessed on 16 July 2020).
- World Malaria Day. Available from: <https://endmalaria.org/worldmaliaday2021>. (Last accessed date:6 July 2021).
- Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, van Huijsduijnen RH, Van Voorhis WC, Wells TNC. Malaria. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17050.
- WHO. The Potential Impact of Health Service Disruptions on the Burden of Malaria: A Modelling Analysis for Countries in Sub-Saharan Africa. Available from: <https://www.who.int/publicationsdetail/the-potential-impact-of-health-service-disruptions-on-the-burden-of-malaria>. (Last accessed date: 21 May 2020).
- Tailoring malaria interventions in the COVID-19 response. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAiAxKvBRBdEiwAy40N0HcTrWKXd69t0QhM0mF5EjAEgEhrwI0qAHXOqdaEAZ8gkqvartRoChiIQAavDBwE> (Last accessed date: 29 December 2020).
- Sargin G, Yavaşoğlu Sİ, Yavasoglu I. Is Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) seen less in countries more exposed to Malaria? *Med Hypotheses* 2020; 140: 109756.
- Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 283.
- Crosnier C, Bustamante LY, Bartholdson SJ, Bei AK, Theron M, Uchikawa M, et al. Basigin is a receptor essential for erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2011; 480: 534-7.
- Kalungi A, Kinyanda E, Akena DH, Kaleebu P, Bisangwa IM. Less Severe Cases of COVID-19 in Sub-Saharan Africa: Could Co-infection or a Recent History of *Plasmodium falciparum* Infection Be Protective? *Front Immunol* 2021; 12: 565625.
- Iesa MAM, Osman MEM, Hassan MA, Dirar AIA, Abuzeid N, Mancuso JJ, et al. SARS-CoV-2 and *Plasmodium falciparum* common immunodominant regions may explain low COVID-19 incidence in the malaria-endemic belt. *New Microbes New Infect* 2020; 38: 100817.
- Bian H, Zheng ZH, Wei D, Wen A, Zhang Z, Lian JQ, et al. Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 194.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 33.

42. Lv M, Miao J, Zhao P, Luo X, Han Q, Wu Z, et al. CD147-mediated chemotaxis of CD4⁺CD161⁺ T cells may contribute to local inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 59-66.
43. WHO 2019. Leishmaniasis. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/> (Last accessed date: 20 Feb 2017).
44. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: a review. *F1000Res* 2017; 6: 750.
45. World Health Organization Regional Office for South-East Asia. Process of validation of elimination of Kala-azar as a public health problem in South-East Asia. New Delhi: World Health Organization Regional Office for South-East Asia; 2016.
46. Le Rutte EA, Coffeng LE, Muñoz J, de Vlas SJ. Modelling the impact of COVID-19-related programme interruptions on visceral leishmaniasis in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2021; 115: 229-35.
47. Miotti AM, Patacca A, Grosso C, Cristini F. COVID-19 in a patient with visceral leishmaniasis. *J Infect Dis Ther* 2020; 8: 430.
48. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity* 2020; 52: 910-41.
49. Conceição-Silva F, Morgado FN. *Leishmania* Spp-Host Interaction: There Is Always an Onset, but Is There an End? *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 330.
50. Olsen A, van Lieshout L, Marti H, Polderman T, Polman K, Steinmann P, et al. Strongyloidiasis--the most neglected of the neglected tropical diseases? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 967-72.
51. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 78.
52. Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW, Paulson N, McManus D, Campbell S, et al. Case Report: Disseminated Strongyloidiasis in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103: 1590-2.
53. Ming DK, Armstrong M, Lowe P, Chiodini PL, Doherty JF, Whitty CJM, et al. Clinical and Diagnostic Features of 413 Patients Treated for Imported Strongyloidiasis at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Am J Trop Med Hyg* 2019; 101: 428-31.
54. De Wilton A, Nabarro LE, Godbole GS, Chiodini PL, Boyd A, Woods K. Risk of Strongyloides Hyperinfection Syndrome when prescribing dexamethasone in severe COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2021; 40: 101981.
55. World Health Organization. Guideline: Preventive Chemotherapy to Control Soil-Transmitted Helminth Infections in at-Risk Population Groups. World Health Organization, 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258983/9789241550116-eng.pdf> (Last accessed date: 3 Jun 2019).
56. World Health Organization. 2030 Targets for Soil-Transmitted Helminthiasis Control Programmes. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330611/9789240000315-eng.pdf> (Last accessed date: July 2019).
57. Malizia V, Giardina F, Vegvari C, Bajaj S, McRae-McKee K, Anderson RM, et al. Modelling the impact of COVID-19-related control programme interruptions on progress towards the WHO 2030 target for soil-transmitted helminths. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2021; 115: 253-60.
58. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163-96.
59. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1260-1344.
60. McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald BJ, Zhou XN. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 13.
61. WHO. Schistosomiasis Progress Report. 2001-2011 and Strategic Plan 2012-2020. World Health Organization; Geneva: 2012.
62. Kura K, Ayabina D, Toor J, Hollingsworth TD, Anderson RM. Disruptions to schistosomiasis programmes due to COVID-19: an analysis of potential impact and mitigation strategies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2021; 115: 236-44.
63. Huang YS, Vanlandingham DL, Bilyeu AN, Sharp HM, Hettenbach SM, Higgs S. SARS-CoV-2 failure to infect or replicate in mosquitoes: an extreme challenge. *Sci Rep* 2020; 10: 11915.
64. Centers for Disease Control and Prevention. International Catalog of Arboviruses. In: *Prevention CfDca*, editor. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention, 1985.
65. Higgs S, Schneider BS, Vanlandingham DL, Klingler KA, Gould EA. Nonviremic transmission of West Nile virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 8871-4.
66. Balaraman V, Drolet BS, Mitzel DN, Wilson WC, Owens J, Gaudreault NN, et al. Mechanical transmission of SARS-CoV-2 by house flies. *Parasit Vectors* 2021; 14: 214.
67. White NJ, Watson JA, Hoglund RM, Chan XHS, Cheah PY, Tarning J. COVID-19 prevention and treatment: A critical analysis of chloroquine and hydroxychloroquine clinical pharmacology. *PLoS Med* 2020; 17: e1003252.
68. 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.
69. Skinner TS, Manning LS, Johnston WA, Davis TM. In vitro stage-specific sensitivity of *Plasmodium falciparum* to quinine and artemisinin drugs. *Int J Parasitol* 1996; 26: 519-25.
70. Schilling WH, White NJ. Does hydroxychloroquine still have any role in the COVID-19 pandemic? *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22: 1257-66.
71. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.
72. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021; 384: 497-511.
73. Crump A, Ōmura S. Ivermectin, 'wonder drug' from Japan: the human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011; 87: 13-28.
74. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)* 2020; 73: 593-602.
75. Kaur H, Shekhar N, Sharma S, Sarma P, Prakash A, Medhi B. Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-syn review with clinical and computational attributes. *Pharmacol Rep* 2021; 73: 736-49.
76. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 2008; 57: 524-9.
77. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020; 178: 104787.
78. Camprubi D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler H, Soriano A, Hurtado JC, Subirà C, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One* 2020; 15: e0242184.
79. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1122-33.
80. Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from a pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2020; 34: 469-74.