TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ

COVID-19 PANDEMİSİ

1. YIL DEĞERLENDİRME RAPORU

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ

COVID-19 PANDEMİSİ
1. YIL DEĞERLENDİRME RAPORU

İÇİNDEKİLER

Sunuş 1

Türkiye'de COVID-19 Pandemisinin Epidemiyolojisi 5
Cavit Işık Yavuz, Kayıhan Pala

COVID-19 Tedavisinin 1. Yılı

Dünya 12

Türkiye 20

Özlem Kurt Azap, Osman Elbek

COVID-19 Aşıları 31
Esin Şenol

SUNUŞ

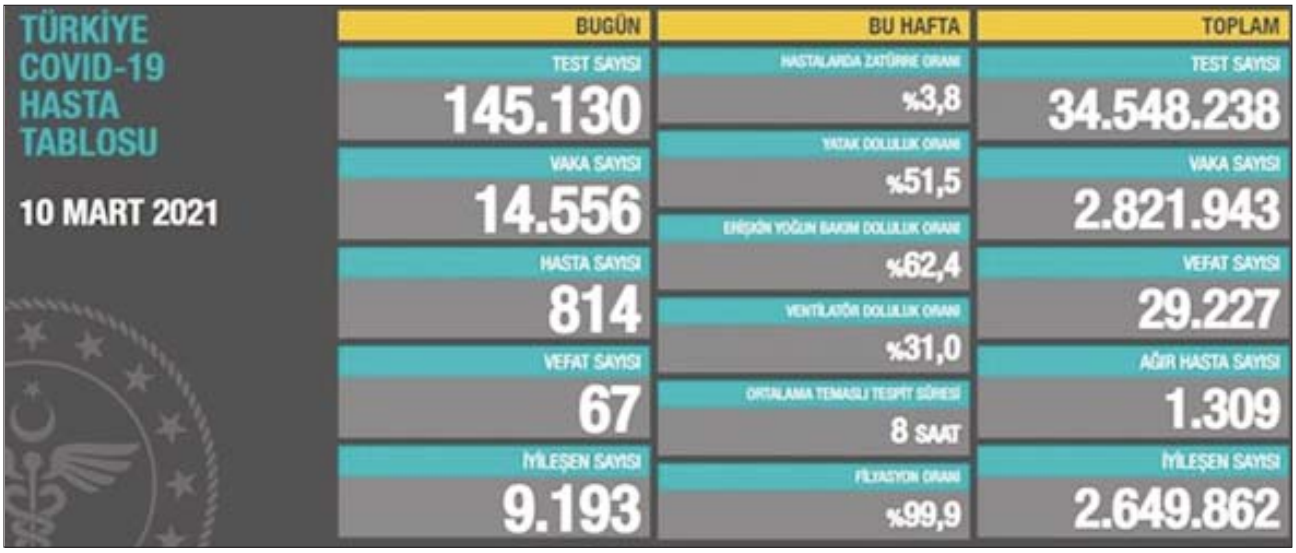
Türkiye'de COVID-19 pandemi sürecinde ilk olgunun görüldüğü bildirilen 11 Mart 2020 tarihinden itibaren bir yıllık bir değerlendirmeyi farklı boyutları ile sizlerle paylaşmayı amaçladık. Türk Tabipleri Birliği (TTB) dünyada salgına dair ilk bilgiler paylaşılmaya başladığında Uzmanlık Dernekleri Eşgüdüm Kurulu'nun da desteği, ilgili uzmanlık alanlarından temsilcilerin katılımı ile hızla bir COVID-19 İzleme Kurulu kurarak çalışmalarına başlamış, kamuoyunun bilgilendirilmesine yönelik çabaların yanı sıra; dünyada bu alanda yapılan araştırmaları da meslektaşlarına duyurmaya ve Sağlık Bakanlığı'na izlenecek yollar konusunda uyarılar iletmeye çaba göstermişti. Özellikle verilerin şeffaf paylaşımı konusunda taleplere karşın ilk olgunun ve Dünya Sağlık Örgütü'nün "pandemi" ilanının denk düştüğü tarihten başlayarak bu çağrılara yanıt bulamamıştı. Halen de sürekli içeriği değişen tablolarla, mutasyon sonrası ortaya çıkan endişe verici varyantlarla bir bilinmezliğin, aşılama sürecinde önümüzü görebileceğimiz bir bilgiyi kamuoyuyla paylaşmama direncinin karşısında tüm bu zorluklara rağmen TTB içinde emek veren tüm meslektaşlarımızla topluma olan sorumluluğumuzu yerine getirmeye ve değerlendirmelerimizi, uyarılarımızı kamuoyuyla paylaşmaya devam ediyoruz.

Birinci yılda sizlerle;

1. Türkiye'de COVID-19 Pandemisinin Epidemiyolojisi
2. Tedavinin 1. Yılı
    a) Dünya
    b) Türkiye
3. Aşıların Bir Yılı
4. Sağlık Çalışanlarının Pandemide Karşılaştığı Sorunlar ve
5. Dünya/Türkiye/TTB'nin bir yılını karşılaştırmalı zaman çizelgesinde paylaştık.

Bir yılı bitirirken, dünyada yayılan endişe verici varyantlara ilişkin somut veriye ulaşmakta sorun yaşadığımız, pandemi boyunca Türkiye'deki verilerin şeffaflıkla paylaşılmasında yaşanan eksikliklerin varyantlar için de geçerli olduğunu biliyoruz. Sağlık Bakanı'nın 10 Mart 2021 tarihinde basına yaptığı açıklamaya göre 76 ilde toplam 41.488 B.1.1.7 (İngiltere) mutantı, 9 ilde toplam 61 B.1.351 (Güney Afrika) mutantı, 1 ilde 2 B.1.427 (California-New York) mutantı ve 1 adet de P.1 (Brezilya) mutantı bulunmaktadır. Bu varyantlarla enfekte kişilerin illere göre dağılımı, yapılan seroprevalans çalışmaları ise tümüyle karanlıktadır.

Ocak ayı itibariyle 5-6 bin düzeyine indiği bildirilen olgu sayıları 10 Mart itibariyle 14 bini geçmiş ve olgu sayılarında artış eğilimi açıkça gözlemlenmektedir.



Test sayılarının yetersizliği bir yana filyasyonda ciddi sorunlar olduğu, insanların yaşadıkları ekonomik zorluklarla temaslı bildirimi yapmaktan kaçındığı ve temaslı taramalarının dahi yeterli düzeyde olmadığı koşullarda paylaşılan verilerin gerçek resmi yansıtmadığı da düşünüldüğünde pandemiyi yönetemediklerine dair uyarımızı bir kez daha paylaşmakta yarar bulunmaktadır.
Sağlık çalışanlarının bu küresel salgında en fazla hastalananlar olması beklenir bir durum olmakla birlikte Türkiye'de paylaşılmayan verilerle dahi bu oranların diğer ülke örneklerinden yüksek olduğu, ölüm oranlarının ise belirgin bir farklılık gösterdiği açıktır. Bu farkın açıklanması için sağlık kurumlarının alt yapı koşullarından çalışma biçim ve sürelerine bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Türk Toraks Derneği'nin bir etkinliğinde sunulan verilere göre çalışılan kuruma göre COVID-19 hastalığına yakalanma oranları çarpıcı bir örnek oluşturmaktadır.

Kurum	Covid+(%)
Üniversite hastanesi	21,1
Eğitim araştırma hastanesi	19,2
Özel hastane	21,0
Devlet hastanesi	32,8
Özel poliklinik	17,2
Şehir hastanesi	31,6

Dr. Haluk C. Çalışır, Türk Toraks Derneği Çevre ve Akciğer Hastalıkları Çalışma Gurubu TTMD 2021 Atölye Çalışması, COVID 19 Perspektifinde Biyolojik Kirliliğe Karşı Mekanik Tesisatın Rolü: Bugün ve Yarın 6-7 Mart 2021

Tabloda da görüldüğü gibi en yüksek oranların devlet hastaneleri ve şehir hastanelerinde olması bu altyapı sorunlarına işaret etmektedir. Havalandırma olanaklarının uygun olmadığı ve akıllı binaların pandemiye göre planlanmadığı binalar önemli bir bulaş ortamı olarak karşımıza

çıkmaktadır. Açılır penceresi olmayan binalarda çalışanlarda hastalanma oranlarının daha yüksek olduğu sınırlı bir anket çalışmasında önümüze çıkan bir gerçekliktir.

Sağlık çalışanlarının çalışma alanları, kişisel koruyucu malzemeye ulaşma olanakları ve korunma konusunda yeterli hizmet içi eğitimin varlığının salgından etkilenmelerinde önemli değişkenler olarak araştırılması gerekmektedir. TTB olarak yitirdiğimiz sağlık çalışanlarının anısına saygıyla oluşturduğumuz Siyah Kurdele'de ulaşabildiğimiz veriler dahi bize resimle ilgili bazı ipuçları sunmaktadır.

COVID-19 bağlı sağlık çalışanı ölümlerinin mesleklerine göre dağılımı (11 Mart 2020 ile 8 Ocak 2021 tarihleri arası) incelendiğinde;

	Sayı	%
Hekim	131	38,9
Sağlık çalışanı (veteriner hekim, eczacı, eczacı teknikeri, paramedik, hemşire, ebe, sağlık memuru, diş teknisyeni, röntgen teknisyeni, laboratuvar teknisyeni, biyolog, acil tıp teknisyeni, anestezi teknisyeni)	103*	30,6
Destek çalışanları (memur, işçi, güvenlik görevlisi, teknisyen, kimyager)	88**	26,1
Diş hekimi	15	4,5
Toplam	**337**	**100,0**

**103 kişinin 46'sı eczacı, 18'i hemşire, 10 eczacı teknikeri, ** 88 kişinin 63'ü işçi*

En fazla ölümün yardımcı sağlık hizmetleri ve destek hizmetlerinde çalışanları arasında olduğu ve özellikle kişisel koruyucu malzemeye erişim ve hizmet içi eğitime erişim konusunda en fazla sorun yaşayan gruplar olduğu görülmektedir.

Hekimler arasında çalışma alanlarına göre dağılım incelendiğinde ise 17 kayıp ile ilk sırada aile hekimleri olsa da 25 bin civarında aktif çalışan aile hekimi sayısı dikkate alındığında bu sayının 0,68/1000, onu izleyen 15 işyeri hekiminin ise Çalışma Bakanlığı'ndan bildirilen aktif çalışan 12 bin 940 işyeri hekimi içinde ölüm oranının 1,2/1000 olması başından beri COVID-19'un bir işçi sınıfı hastalığı olduğu söylemimizi doğrulamaktadır. Uygun olmayan kapalı ortamlarda toplu olarak bulunan işçilerde hastalığın toplumdaki genel hastalık görülme oranının iki katı olması, bu ortamlarda hekimlik yapmakta olan işyeri hekimlerine de yansımaktadır.

Hekimlerin emekliliğine yansımayan ödemelerle çalıştıkları sürece aldıkları ücretin çok altında kalan emeklilik maaşı emeklilik sonrası ek iş yapmak zorunda kalmaları hatta birkaç yerde birden çalışmaları olarak karşımıza çıkmaktadır. İşyeri hekimliği emekli hekimlerin çalışma alanı olarak sık gördüğümüz ortamlardan biridir. Aktif çalışırken yitirdiğimiz 128 hekimin yaş ortalaması 60 iken, işyeri hekimleri arasında yaş ortalamasının 64,5 olması da bu gözlemi desteklemektedir.

Bir yıl boyunca veri şeffaflığı ısrarından vazgeçmeyen Türk Tabipleri Birliği pandemide resmin tüm açıklığıyla görünebilmesi için çalışmalarını sürdürecektir. Bilim kurulu oluşumlarında emek

ve meslek örgütleri, uzmanlık dernekleri, STK'ler, hasta hakları dernekleri gibi kuruluşların katkısı olmadan etkili ve bilimsel bir pandemi sürecinin olamayacağını, halkın sağlık çalışanları ve kurumlarıyla işbirliği halinde olması gerektiğini, buyurgan, halkın da bunlara uymasını bekleyen devlet geleneği yerine yerelden merkeze tüm kararların alınması ve uygulanmasında toplumun katılımını öncelemenin zorunlu olduğunu ifade etmeye devam edeceğimizi bir kez daha vurguluyoruz.

Bir yılın değerlendirilmesinde her zaman birlikte çalıştığımız COVID-19 İzleme Kurulu, Halk Sağlığı Kolu, TTB-UDEK, Türk Toraks Derneği ve verilerini kullanmamıza izin veren Haluk Celalettin Çalışır, epidemiyolojik değerlendirme konusunda bilgilerini bizimle paylaşan Cavit Işık Yavuz ve Kayıhan Pala, tedaviler ile ilgili gelişmeleri hazırlayan Özlem Kurt Azap ve Osman Elbek ile aşıların ve aşılamanın durumunu bizlere aktaran Esin Şenol'a, yitirdiğimiz sağlık çalışanları ile ilgili verileri çözümleyerek sağlık ortamlarının sorunlarını ve pandeminin sınıfsal niteliğini ortaya koyan Nasır Nesanır'a teşekkürlerimizle…

COVID-19 Pandemisi 1. Yıl Değerlendirme Raporu Editörleri

TÜRKİYE'DE COVID-19 PANDEMİSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Doç. Dr. Cavit Işık YAVUZ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD
Prof. Dr. Kayıhan PALA
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD

COVID-19 hastalığının etkisini epidemiyolojik ölçütlere göre değerlendirebilmek için olguların saptanması ve tedavisi (test politikası, bin kişi başına düşen günlük test sayısı, test pozitiflik oranı, tedavi protokolü/rehberler), hastalığın daha fazla yayılmasının önlenmesi (farmakolojik ve farmakolojik olmayan önlemler) ve kontrol önlemlerinin etkisini gösteren hastalanma (olası/kuşkulu ve doğrulanmış olgu sayısı), ölümler (olası ve doğrulanmış ölümler, fazladan ölümler) ve yaşam kalitesine ilişkin verilerin ve göstergelerin (enfeksiyon ölüm hızı, zamana bağlı üreme sayısı, ikincil atak hızı vb.) elde edilebilmesine gereksinim duyulmaktadır.

Ancak maalesef pandeminin birinci yılı geride kalırken, Türkiye'de salgının epidemiyolojik açıdan kapsamlı bir değerlendirmesini yapmak Sağlık Bakanlığı'nın verileri ayrıntılı olarak paylaşmaması ve paylaştığı verilerin de güvenilirlik sorunu olması yüzünden olanaklı değildir.

Sağlık Bakanlığı halen doğrulanmış olgular dışında kalan olası/kuşkulu olgulara ilişkin herhangi bir veri açıklamamakta, doğrulanmış olguların ise illere göre haftalık yeni olgu görülme hızını ancak son bir aydır yayımlamaktadır. Halen olguların yaşa, cinsiyete, sosyal sınıfa, meslek grubuna ve eşlik eden hastalığa göre dağılımı açıklanmamıştır.

Bakanlığın açıkladığı verilerin ne kadar güvenilir olduğu da tartışma konusudur. Bilindiği gibi, TTB 2020 yılının Nisan ayından başlayarak Bakanlığın topluma duyurduğundan daha fazla olgu gözlendiğini iddia etmiş, Bakan uzun zaman boyunca bu iddiayı reddetmiş olmasına karşın; kanıtlar artık reddedilemez bir duruma ulaşınca doğrulanmış olguların tamamını açıklamadıklarını itiraf etmek zorunda kalmıştı. Sonuç olarak Sağlık Bakanlığı daha önce açıklamadığı doğrulanmış olguları turkuaz tabloya eklemek zorunda kalmış ve 10 Aralık 2020 günü (günlük) olgu sayısı 1.190.050 olarak açıklanmıştı.

Ölümlerle ilgili de açıklanan verilerin eksik olduğuna ilişkin tartışma devam etmektedir. Belediyeler tarafından açıklanan bulaşıcı hastalık ölüm sayıları Bakanlığın açıkladığı sayıları doğrulamamaktadır. 2020 yılında fazladan ölümlerin yüksekliği de bazı çalışmalar ile şimdiden ortaya konmuş durumdadır. Bunlara ek olarak 2020 yılında nüfus artış hızının önceki yıllara göre çok daha düşük gerçekleşmiş olması, üzerinde tartışılması gereken bir diğer önemli konudur.

Genel olarak ilk vakanın açıklandığı 11 Mart, Türkiye için salgının başlangıcı kabul edilmektedir. Ülkemizde ilk doğrulanmış olgu 11 Mart 2020'de, ilk ölüm ise 17 Mart 2020'de açıklanmıştır ancak COVID-19 hastalığının Şubat ayının sonlarından itibaren kendini göstermiş olduğu bilinmektedir(1). Geçen bir yıl içerisinde dönemler halinde salgının seyri değişkenlik göstermektedir ancak veriler çeşitli nedenlerle gerçek durumu yansıtmamaktadır.

Salgını kontrol atına alma ile ilgili üç ana başlık, vaka yönetimi (vakaların belirlenmesi, bulaştırıcılıklarının önlenmesi, izolasyon vb), yayılımın önlenmesi (temaslı olanların belirlenmesi, karantinaya alınması, sağlamların korunması, risk gruplarının korunması vb) ve kontrol önlemlerinin etkilerinin değerlendirilmesidir. Salgının kontrolünde her üç başlıkta da birçok epidemiyolojik veri ortaya konarak değerlendirmeler ve müdahaleler gerçekleştirilmelidir.

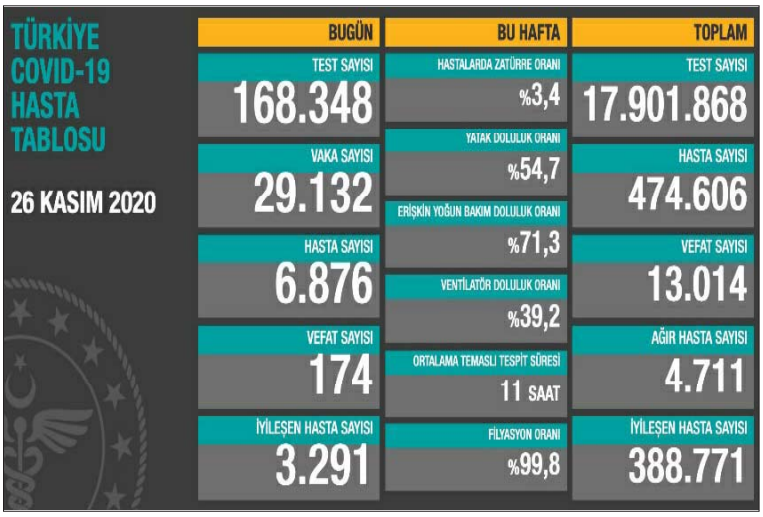
Salgının seyri konusunda Türkiye için geçen bir yıllık sürede öne çıkan başlıklar aşağıdaki gibi belirtilebilir:

• Türkiye'de salgınla ilişkili veriler sorunludur. Bu sorunlar, verilerin açıklanma biçiminden başlayarak verilerin içeriğine, hatta güvenirliğine kadar uzanmaktadır. Salgının ilk dönemi diyebileceğimiz Mart-Nisan-Mayıs aylarında az sayıdaki başlıkta veri Sağlık Bakanı'nın basın açıklamalarında ya da kişisel Twitter hesabından duyurulmuştur. Mart ayının sonunda "turkuaz tablo" olarak anılan bir görselleştirme ile Sağlık Bakanı'nın kişisel Twitter hesabından akşam saatlerinde paylaşılmaya başlanmıştır. Bu tabloda paylaşılan vaka ve ölüm sayıları doğrulanmış diğer bir deyişle PCR test sonucu pozitif olarak belirlenmiş bireyleri kapsamıştır. Yayımlanan veriler daha sonraki dönemde bir web sayfası oluşturularak paylaşılmıştır.

• Veri paylaşımında dikkat çeken noktalardan birisi verilerin kapsam ve içeriğinin değiştirilmesidir. Özellikle 29 Temmuz'da tabloda "vaka sayısı" başlığının "hasta sayısı"na dönüşümü ve "toplam yoğun bakım hasta sayısı" ve "toplam entübe hasta sayısı" başlıklarının kaldırılarak "ağır hasta sayısı" ve "hastalarda zatürre oranı" başlıklarının eklenmesi ve bu iki başlıkla yapılan sınıflandırmanın tanımının ortaya konmaması dikkat çekmiştir. Sağlık Bakanı tarafından daha sonraları "ulusal çıkarları korumak" gerekçesiyle savunulmaya çalışılan bu değişim, Türkiye'deki epidemiyolojik verilerle ilgili bir değerlendirme yapmanın mümkün olmadığının göstergesi olmuştur (Resim 1). Değiştirilen "vaka" ve hasta" sayıları arasında neredeyse hiçbir farklılık olmaması, bu değişim öncesindeki verilerle ilişkili olarak da kuşku oluşturmuştur. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu rehberlerinde "ağır hasta" tanımı yer almadığından bu tabloda yer verilen ağır hasta ile ilgili tanımın ne olduğu anlaşılamamıştır.

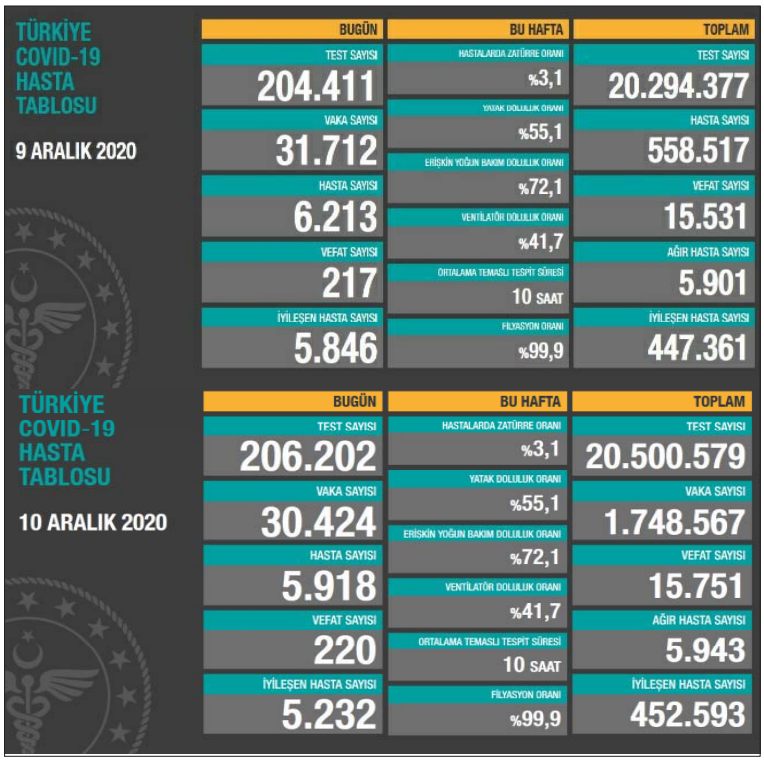
Resim 1. 28 ve 29 Temmuz vaka sayıları (2)

•Bu değişimle birlikte değişimin öncesinde de kuşku oluşturan bir şekilde salgının gerçek boyutu bilinmez bir duruma gelmiştir. Aylar sonra 25 Kasım'da Sağlık Bakanlığı hasta sayısı yanında "toplam vaka sayısı" başlığını da tabloya eklemeye karar vermiş ve Sağlık Bakanı basın toplantısında 25 Kasım günü "toplam vaka sayısının" 28.351 olduğunu ve "geçmişe dönük vaka sayılarının da tabloda yer alacağını" açıklamıştır. 26 Kasım'dan itibaren tablo yeniden değişmiştir (Resim 2). İşin ilginç yanı tabloda vaka-hasta-vaka değişimi yaşanmasına rağmen tablonun adı hala "hasta tablosu" olarak geçmeye devam etmektedir.



Resim 2. 26 Kasım COVID-19 tablosu (2)

• Bu gelişmeler sonrasında "geçmişe dönük vaka sayılarının da tabloda yer alacağı" gün de 10 Aralık 2020 olmuştur. Bu tarihte Tablo'da daha önce tablonun toplam sütununda "hasta sayısı" olarak geçen veri "vaka sayısı"na dönüştürülmüş ve 9 Aralık'ta toplam 558.517 hasta sayısı varken 10 Aralık'ta "vaka sayısı" 1.748.567 olarak açıklanmıştır (Resim 3). 12 Aralık tablosuna da iyileşen sayısında bir değişim görülmüş ve toplam iyileşen sayısı bir gün önce 458.109 iken 12 Aralık'ta 1.581.565'e çıkmıştır.



Resim 3. 9 ve 10 Aralık COVID-19 tablosu (2)

Tarih	Toplam Test Sayısı	Toplam Vaka Sayısı	Toplam Vefat Sayısı	Hastalarda Zatürre Oranı (%)	Ağır Hasta Sayısı	Toplam İyileşen Hasta Sayısı	Bugünkü Hasta Sayısı	Bugünkü Test Sayısı	Bugünkü Vefat Sayısı	Bugünkü İyileşen Sayısı
12 ARALIK 2020	20.898.517	1.809.809	16.199	3,1	5.961	1.581.565	5.203	189.065	222	20.191
11 ARALIK 2020	20.709.452	1.780.673	15.977	3,1	5.952	458.109	5.607	208.873	226	5.516
10 ARALIK 2020	20.500.579	1.748.567	15.751	3,1	5.943	452.593	5.918	206.202	220	5.232
9 ARALIK 2020	20.294.377	558.517	15.531	3,1	5.901	447.361	6.213	204.411	217	5.846

Resim 4. 9-12 Aralık Sağlık Bakanlığı COVID-19 verileri (2)

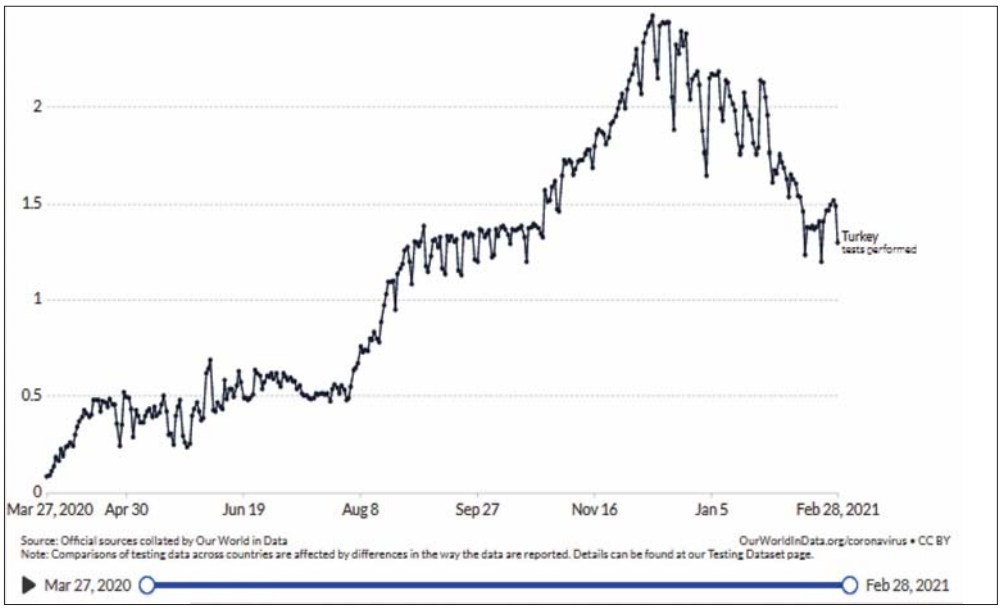
•Bu değişimler salgının seyrini ortaya koymaya, karşılaştırmalar ve değerlendirmeler yapmaya elvermediği gibi Türkiye'nin uluslararası bildirimleri de dâhil olmak üzere tüm verileri kuşkulu hale getirmiştir. Salgın kontrolünün bilimsel verilere dayalı yönetiminden çok salgının "siyaseten yönetimi" anlayışını esas alan bu yaklaşım Türkiye'de salgın kontrolünün en belirgin karakteristiklerindendir.

•Salgın boyunca tartışılır durumdaki verilerde, tanı testi olan PCR ile negatif bulunmuş ancak vaka kriterlerine göre "olası vaka" olarak tanı konmuş ve hayatını kaybetmiş bireylere ait bilgiler hiçbir zaman açıklanmamıştır.

•TTB raporlarında dikkat çekilen ve TTB tarafından yüksek sesle dillendirilen itirazlar ve kamuoyunun beklentileri doğrultusunda Haziran ayı sonundan itibaren "günlük durum raporları" ve "haftalık durum raporları" adıyla raporlar yayımlanmaya başlanmıştır. Vaka açıklanmasından hasta açıklanmasına değişimin olduğu bu dönemde, raporlarda TÜİK tarafından oluşturulan İstatistik Bölge Sınıflandırılması kapsamında bölgesel bazı verilerle vaka ve ölümlerin yaş ve cins dağılımına ilişkin bazı veriler paylaşılmıştır. Bu raporların yayınlanması günlük raporlarda 23 Kasım 2020 tarihinde, haftalık raporlarda da 19-25 Ekim 2020 haftası yayımlanarak sonlandırılmıştır.

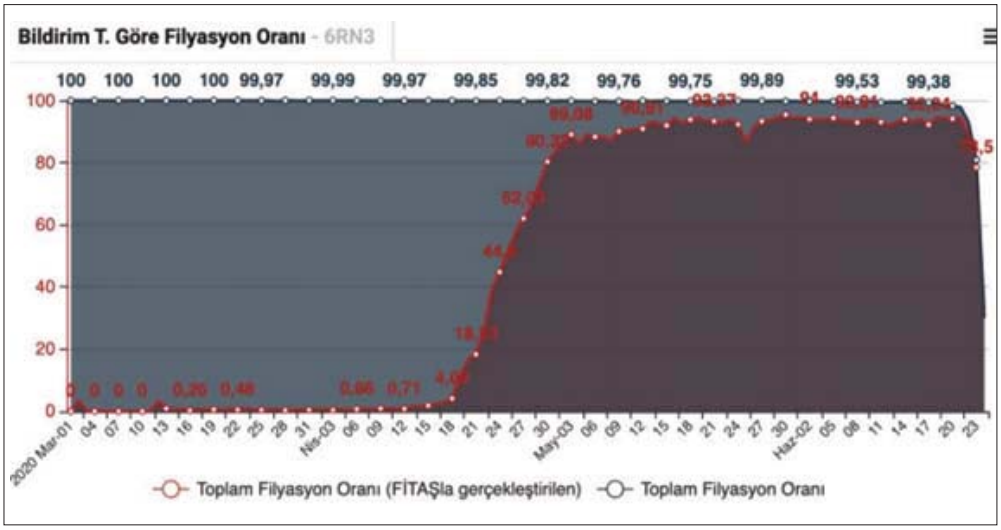
•İl bazı yayımlanan ilk ve tek veri sonbaharda alınan kısmi önlemlerin gevşetilmesi sürecinde yüz bin kişi başına düşen 7 günlük vaka sayısı verileri olmuştur. İlk olarak açıklandığı hafta 6 günlük hesaplamaları içeren bu veri ile oluşturulan harita il bazında eksik de olsa bir durum ortaya koymuştur. Ancak test sayısı, hastalığı geçirenlerin oranı, sağlık hizmetlerine dair veriler vb. bilgilerden yoksun olan bu veriler sınırlı bir çerçeve sunmaktadır.

•Türkiye'de salgının başından bu yana sorunlu alanlardan biri de "testler" olmuştur. Salgının başından itibaren test yapılan merkez sayısının kısıtlı tutulduğu dikkat çekmiş, uzun bir süre boyunca test sayısının az tutulmuştur. Bin kişi başına düşen günlük test sayısı incelendiğinde salgının bir yılının büyük kısmında test sayılarının yetersizliği izlenmektedir, bu sayılar Aralık-Ocak aylarında 2'nin üstüne çıkabilmiştir (Şekil 1). Testlere ilişkin açıklanan sadece yapılan test sayılarıdır. Test yapılan kişilerin özellikleri (vaka, hasta, temaslı, tarama amaçlı vb.) konusunda hiçbir detay açıklanmamıştır.



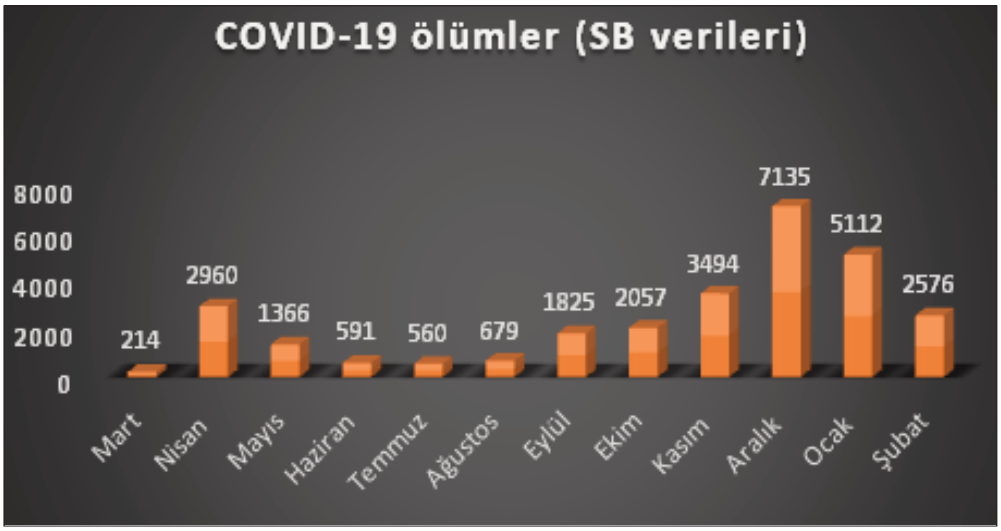
Şekil 1. Bin kişi başına düşen günlük test sayısı (3)

•Kamuoyuna "filyasyon" olarak duyurulan temaslı takibi çalışmalarının salgında ilk vakanın açıklandığı tarihten bir ay sonra yaygınlaşmıştır. Bu konuda TBMM'de Sağlık Bakanlığı yetkilileri tarafından bir sunumda paylaşılan veriler 15 Nisan sonrasında temaslı takiplerinin sayıca arttığını göstermektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Türkiye'de COVID-19 pandemisi sırasında filyasyon oranları (4)

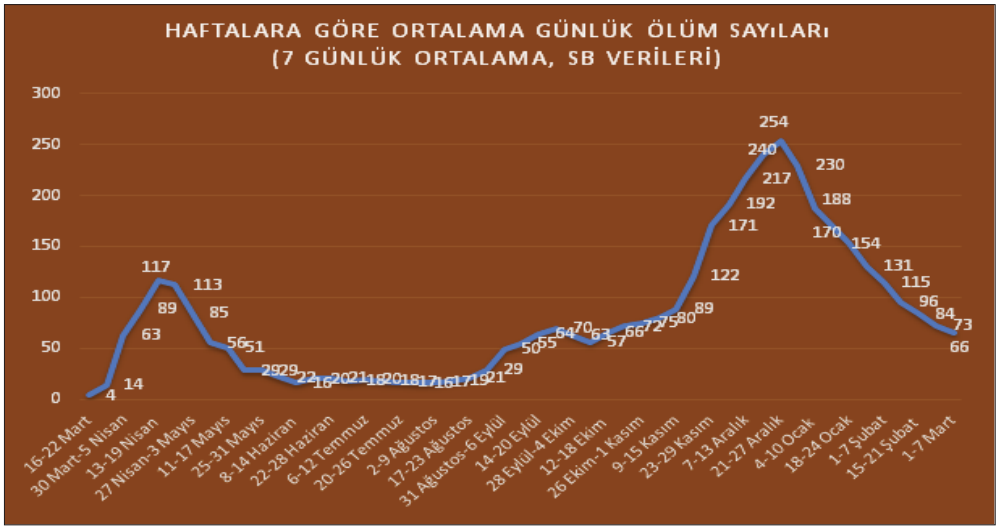
• Salgın süresinde ölüm sayıları da çeşitli yönleriyle tartışılmıştır. Testi negatif olup olası ya da şüpheli tanısı alarak hayatını kaybedenlerin sayısı açıklanmamış, Sağlık Bakanlığı DSÖ'nün ölüm kayıtları ile ilgili olası ve şüpheli vakaların da ölüm kayıtlarına geçirilmesi önerisini uygulamamış ve bu ölümler kayıtlara COVID ölümü olarak girilmemiştir. 5 Mart 2021 itibarıyla doğrulanmış ölüm sayısı 28.901'dir.



Şekil 3. Aylara göre doğrulanmış ölüm sayıları

Bu doğrulanmış ölüm sayılarından 11 Mart 2020-28 Şubat 2021 tarihleri arasındaki ölümlerin %52'si son üç ayda gerçekleştiği izlenmektedir (Şekil 2). Doğrulanmış ölümler dışındaki COVID ölümleri ve diğer ölümlerdeki değişime dair resmi bir açıklama olmamasına rağmen belediyelerin ölüm verileriyle ilgili yaptığı bazı açıklamalar ve hazırlanan raporlar sayıların açıklanan rakamların ötesinde olduğunu ortaya koymaktadır.

• Haftalara göre 7 günlük doğrulanmış ölüm sayıları incelendiğinde günlük ortalama ölüm sayısının Aralık ayında 250'yi aştığı izlenmektedir (Şekil 3). Özellikle Eylül ayının ilk haftasından itibaren ölüm sayılarındaki dikkat çeken artış Mart ayı itibarıyla bu düzeyin altına inmemiştir.



Şekil 4. Haftalara göre günlük ortalama doğrulanmış ölüm sayıları

29 Temmuz'daki değişimden sonra tabloda yer alan ağır hasta sayıları ilk olarak açıklandığı gün 542 iken 15 Aralık'ta 6 bine yaklaşmıştır ve Mart ayının ilk haftasında 1200-1250 arasında seyretmektedir.

• Salgının seyrinde önemli bir diğer gelişme de mutant varyantlarla ilgilidir. Yapılan resmi açıklamalara göre Ocak ayı sonunda mutant varyantlar 17 ilde tespit edilmiş ve bu sayı 25 Şubat'ta 49'a, 3 Mart'ta 70 ile çıkmıştır. Mutant varyantlar tüm Türkiye'ye yayılmıştır ve "kademeli normalleşme" adıyla anılan açılma süreci böyle bir dönemde gerçekleştirilmektedir.

• "Kademeli normalleşme" adı verilen alınan bazı kısıtlamaların gevşetilmesi sürecinde illerin risk gruplarına ayrılması ile ilgili hangi kriterlerin esas alındığı açıklanmamıştır. Ancak ilk açıklanan sınıflandırmaya göre ülke nüfusunun ancak %12'si "düşük risk" grubunda yer almış, %33'ü orta, %41'i yüksek %14'ü çok yüksek risk grubunda yer alan illerde yaşamaktadır.

• Salgının birinci yılına girdiğimiz bu dönemde Türkiye 2020 yılında başlayan salgını tam olarak kontrol altına alamamıştır. Salgınla ilgili açıklanan veriler üzerinden bir epidemiyolojik değerlendirme yapmak verilerin kapsamı, açıklanma biçimi ve yetersizliği nedeniyle olanaklı değildir.

Kaynaklar

1. Türkiye'de COVID-19 Pandemisinin Epidemiyolojisi. İçinde: TTB COVID-19 Pandemisi 4. Ay Değerlendirme Raporu. Türk Tabipleri Birliği; 2020. Page 64-69.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu https://covid19.saglik.gov.tr/.
3. Our World in Data https://ourworldindata.org/grapher/full-list-daily-covid-19-tests-per-thousand?time=2020-02-18..latest&country=~TUR).
4. Sağlık Bakanlığı TBMM Sunumu.

COVID-19 TEDAVİSİ

Prof. Dr. Özlem KURT AZAP
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
Doç. Dr. Osman ELBEK
Kadıköy Florence Nightingale Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları AD

Dünya

COVID-19 hastalığı, hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan ağır pnömoniye kadar değişen bir yelpazede belirtilere neden olur.

COVID-19 hastalığının tanısı solunum yolu örneklerinde PCR (Polymerase Chain Reaction-Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemiyle yani SARS-CoV-2 virüsünün RNA'sının gösterilmesiyle konmaktadır. PCR testi; viral yükün az olması, uygun olmayan örnek alımı, erken ya da geç dönemde örnek alınması, uygun olmayan transport koşulları, PCR inhibitörlerinin varlığı ve hastalıkta aralıklı virüs saçılımının olması gibi nedenlerden dolayı yalancı negatif sonuç verebilmektedir. Bu yüzden klinik bulguları uyumlu olan kişilerden 24-48 saat sonra ikinci bir PCR testi alınması önerilmektedir (1, 2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 olgularını "şüpheli", "olası" ve "kesin" olarak üç grupta değerlendirmektedir(3). Klinik olarak solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları olan, radyolojik olarak COVID-19 hastalığı ile uyumlu bulguları olan hastalar -SARS-CoV-2 PCR testleri negatif saptansa bile- "olası COVID-19" olgusu olarak kabul edilirler. "Olası olgu" olarak değerlendirilen hastalarda izlenmesi gereken yol, "kesin COVID-19" olgusunda yani SARS-CoV-2 PCR testinin pozitif saptandığı olgulardaki gibidir. Yatış, tedavi, izlem vb. konularındaki kriterler "olası COVID-19 olguları" için de geçerlidir.

COVID-19 hastalığı, klinik seyre göre asemptomatik, hafif, orta ve ağır seyirli olmak üzere dört kategoriye ayrılmaktadır. Asemptomatik olgular taramalar sırasında veya temaslı takibinde saptanmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu belirtisiz yani asemptomatik olarak geçirilebilmektedir; bu oran, genç yaşlarda daha yüksek olmak üzere ortalama %20-30'dur.

Hastalık, her biri yaklaşık bir hafta süren iki aşamada seyretmektedir. Birinci aşama, virüsün solunum yolu epitel hücrelerinde çoğaldığı ve yukarıda sayılan belirtilerin görüldüğü aşamadır. Hastaların %80-85'i bu aşamanın sonunda iyileşirler. Ancak hastaların %15-20'sinde, birinci haftadan sonra bu belirtiler ağırlaşabilir. Öksürük, nefes darlığı gibi yakınmaların ön plana çıktığı, oksijen ihtiyacının ve solunum yetmezliğinin eklendiği bu ikinci aşamada alveollere ulaşan virüsün etkisinin yanı sıra virüsü ortadan kaldırmak üzere harekete geçen bağışıklık yanıtının sebep olduğu etkiler söz konusudur. İkinci evredeki patolojik değişiklikler ölümle sonuçlanabilmekte ve iyileşenlerde de uzun süren bir iyileşme dönemi olabilmektedir.

Hastalığın iki aşamalı seyri tedavi yaklaşımlarını belirlemek için önemlidir. Birinci aşamada virüse etkili ilaçların kullanılması gerekirken, ikinci aşamada daha çok bağışıklık sistemini düzenleyecek ilaç ve tedavilerin kullanılması gerekmekte; ilerleyen ağır olgularda organ yetmezliklerinin tedavisinin yapılabilmesi gerekmektedir. İlk aşamada yani virüsün çoğaldığı aşamada virüsü durdurabilecek, etkili ilaçlara ilişkin çalışmalar olmakla birlikte SARS-CoV-2'yi etkili bir şekilde inaktive eden bir ilaç henüz klinik kullanıma girmemiştir.

Birçok ülkede ateş, halsizlik, öksürük gibi yakınmaları olan ancak nefes darlığı olmayan COVID-19 hastalarının yatırılarak değil evde, gerekli izolasyon önlemleri alınarak izlenmeleri önerilmektedir ve herhangi bir ilaç önerilmemektedir. Evde izlenen hastalar, solunum sıkıntısı vb. bir durum olduğunda mutlaka sağlık kuruluşuna başvurma konusunda bilgilendirilmiş olmalıdır. Hidroksiklorokin, pandeminin başlangıcında önerilmiş olmakla birlikte daha sonraki dönemlerde etkili olmaması ve yan etkileri nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "kullanılmaması" önerilen ilaçlar listesine alınmıştır.

Hastalığın ikinci aşamasında (inflamasyon aşaması) olup oksijen destek tedavisine ihtiyaç duyan hastalara başlanan düşük doz steroid (6 mg deksametazon veya eşdeğeri) inflamasyonu baskılayarak doku ve organ hipoksisini engellemektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında ağır seyri önleyen ve yoğun bakıma yatışı azaltan etkisiyle öne çıkan tedavi steroid tedavisidir. Steroid tedavisinin daha erken aşamalarda ve/veya daha yüksek dozlarda verilmesinin olumlu etkisi olmadığı gibi olumsuz etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Steroid tedavisine ek olarak yine inflamasyon aşamasında, aşırı inflamasyon sendromu (Macrophage Activating Syndrome- MAS) gelişen hastalarda etkili olan antisitokin tedaviler söz konusudur. IL-1 (İnterlökin-1) antagonisti (Anakinra) veya IL-6 (İnterlökin-6) antagonisti (Tosilizumab) bu amaçla en çok kullanılan ajanlar olup özellikle doğru hastaya doğru zamanlama ile verildiklerinde başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

COVID-19 hastalığına ilişkin olarak yatış kriterleri konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Birçok ülkede hastaneye yatış kriterleri; hipoksi (oksijen saturasyonunun %94'ün altında olması) ve solunum desteğine ihtiyaç duyulması olarak belirlenmiştir. Bunun dışında takipne (solunum sayısının yüksek olması) ve görüntüleme tetkiklerinde akciğerlerin %50'den fazlasında infiltrasyon görülmesi yatış kriteri olarak değerlendirilmektedir. İmmünsüpresif hastalar, hipotansif hastalar, akut böbrek yetmezliği olan hastalar da yatış endikasyonu olan hastalar olarak değerlendirilmektedir.

COVID-19, hastalığın şiddetine göre; hafif, orta, ağır, kritik olarak kategorize edilmekte ve tedavi yaklaşımı buna göre belirlenmektedir. Kategorilere ayırmada kullanılan kriterler ülkelere göre değişmekle birlikte kısaca aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

• *Hafif hastalık:* Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, halsizlik vb. semptomların olması ancak nefes darlığı, solunum sıkıntısı olmaması, akciğer radyolojisinin normal olması durumunu tanımlar.

• *Orta derecede hastalık:* Solunum yolu enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgular olması ancak oksijen saturasyonunun %94'ün (DSÖ kriterlerinde %90) üzerinde olması durumunu tanımlar.

• *Ağır hastalık:* Solunum sayısının 30/dakikanın üzerinde olması, oksijen saturasyonu %94 (DSÖ kriterlerinde %90) veya daha düşük olması, PaO2/FiO2 değerinin 300 mmHg'nın altında olması veya infiltrasyonun akciğerlerin %50'sinden fazlasına yayılması durumunu tanımlar.

• *Kritik hastalık:* Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olması durumunu tanımlar.

Hafif ve orta derecede hastalığı olanlar risk grubunda olup olmadıklarına göre değerlendirilirken orta ve ağır hastalığı olanlar hastaneye yatırılmakta, kritik hastalar yoğun bakım ünitesinde izlenmektedir.

Yazının bu bölümünde, COVID-19 hastalığının tedavisi konusunda DSÖ'nün önerilerine, bazı ülkelerde uygulanan tedavilere ve tedavi konusunda yürütülen uluslararası çalışmalara yer verilecektir. Solunum desteği, oksijen tedavisi, antikoagülan/antiagregan ilaç tedavisi ve vitamin tedavisine ilişkin bilgiler bu yazının kapsamı dışındadır.

Dünya Sağlık Örgütü

DSÖ'nün web sayfasında, COVID-19 hastalığının tedavisine ilişkin ilk döküman 13 Mart 2020'de yayımlamış; 27 Mayıs 2020'de güncellemiştir (4). DSÖ'nün COVID-19 hastalığının tedavisine ilişkin önerileri, 20 Kasım 2020 tarihinden itibaren "living guideline" (yaşayan rehber) başlığında paylaşılmaktadır (5).

Bu rehberde yer alan öneriler, literatür bilgilerinin yanı sıra DSÖ'nün yürüttüğü Solidarity (Dayanışma) çalışmasından elde edilen verileri de içermektedir.

Solidarity çalışması, 18 Mart 2020 tarihinde Arjantin, Bahreyn, Kanada, Fransa, İran, Norveç, Fransa, İran, Norveç, Güney Afrika, İspanya, İsviçre ve Tayland'ın katılımıyla DSÖ tarafından başlatıldı. Çalışmanın amacı, COVID-19 tedavisinde kullanılmakta olan hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir, remdesivir, interferon ile birlikte lopinavir/ritonavirin etkinliklerini değerlendirmek idi (6). Solidarity çalışmasında favipravir yer almamıştır.

Solidarity çalışmasının ilk verileri sonucunda hidroksiklorokin/klorokin COVID-19'un tedavisinde etkili bulunmadığından çalışmanın hidroksiklorokin/klorokin kolu 19 Haziran 2020'de durduruldu (7). Temmuz ayında hidroksiklorokinin yanı sıra lopinavir/ritonavirin de COVID-19 hastalığının tedavisinde etkili olmadığı bildirilerek çalışmanın bu kolu da durduruldu (8). ABD'de, COVID-19 tedavisi için ruhsat almış tek ilaç olan remdesivire ilişkin Solidarity çalışmasının verileri ABD'deki verilerden farklı idi. Ekim ayında, Solidarity çalışmasının ritonavir/lopinavir ile birlikte interferon beta-1a verilen kolu ve remdesivir verilen kolu, tedavide etkili olmadıkları gerekçesiyle durduruldu. DSÖ, mart ayında mevcut ilaçların "yeniden konumlandırılması"na ilşkin olarak başlatılan Solidarity çalışmasının yeni anti viral ilaçlar, monoklonal antikorlar ve immünmodülatör ilaçların etkinliğini araştırmak üzere devam edeceğini açıkladı (9). Solidarity çalışmasının verileri, aralık ayında New England Journal of Medicine dergisinde yayımlandı (10). Solidarity çalışması, 30 ülkede, 500 hastanede, 12.000 hastanın katılımıyla yürütülen bir çalışma olup katılımcı ülke sayısı giderek artmaktadır (11).

DSÖ'nün rehberinde, Solidarity çalışmasının verilerinin yanı sıra diğer bilimsel çalışmalardan elde edilen veriler de değerlendirilerek öneriler güncellenmektedir. Rehberde hidroksiklorokin/klorokin, lopinavir/ritonavir kullanımı güçlü kanıt düzeyi ile kesinlikle **önerilmemektedir**. Remdesivir için kanıt düzeyinin düşük olduğu belirtilen bir öneri ile kullanılması **önerilmemektedir** (5).

DSÖ'nün web sayfasında kortikosteroidler için ayrıca oluşturulmuş, "canlı rehber" niteliğinde bir doküman mevcuttur. Bu dökümanda kortikosteroidlerin ağır ve kritik seyirli hastalar için güçlü kanıt düzeyi ile önerildiği belirtilmekte; her COVID-19 hastası için önerilmediği vurgulanmaktadır (12). Kortikosteroidlerin etkinliğine ilişkin veriler, RECOVERY çalışmasından elde edilmiştir ve 6 mg deksametazon veya eş değeri kortikosteroidlerin kullanılması önerilmektedir.

DSÖ yetkilileri, Solidarity çalışmasını ve dünyada yürütülmekte olan diğer çalışmaları yakından izleyerek ilgili dökümanları, rehberleri güncelleyeceklerini bildirmektedir.

Fransa'da 2020 yılı mart ayında başlayan ve Avrupa ülkelerinde yürütülen DisCoVeRy çalışması da Solidarity çalışması ile benzer olup verileri Solidarity çalışması içinde paylaşılmıştır (13). DisCoVeRy çalışması, Avrupa'da, çok merkezli olarak monoklonal antikorların değerlendirmesi konusunda sürdürülmektedir.

Çin

Çin'den ilk olguların bildirildiği çalışmalardan biri ocak ayında Lancet dergisinde yayımlanmış ve hastaların izolasyonunun mutlaka sağlanması gerektiği, solunum/oksijen desteğinin önemi vurgulanmıştır. Solunum sıkıntısı olan hastalara kortikosteroid verilmesinin viral klirense olumsuz etkisi olabileceğinden söz edilerek bu konuda daha çok veriye ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Antiviral tedavi olarak hastalara lopinavir/ritonavir, interferon verilmiştir. Ayrıca hastaların büyük bir çoğunluğuna oseltamivir verildiği bildirilmiştir (14).

Nisan ayında yayımlanan ve Çin'deki COVID-19 olgularına yaklaşımın aktarıldığı derlemede solunum ve oksijen desteğinin yanı sıra lopinavir/ritonavir, inhaler interferon-alfa-2b, arbidol, klorokin, ribavirin gibi ilaçların verildiği belirtilmektedir. Kortikosteroid kullanımı konusunda farklı merkezlerde farklı uygulamalar olduğu belirtilmekte plazma, intravenöz immünglobulin ve tosilizumab tedavilerinin gündeme geldiği bildirilmektedir. Çin'den tedavi konusunda yapılan yayınlar genellikle erken dönemde olup kanıt düzeyi yüksek öneriler içermemektedir. Yukarıda söz edilen ilaçların yanı sıra favipravir ve remdesivirin klinik çalışma çerçevesinde kullanılabileceğine ilişkin değerlendirmeler yer almaktadır (15-17). Çin'den yayımlanan ve bilimsel derilerde yer alan makalelerde medikal tedavilerinin yanı sıra "Geleneksel Çin Tıbbı"na ilişkin bir bölüm de yer almaktadır (15-17). Çin'de geleneksel tedavilerin yaygın olduğu ve hükümet tarafından da desteklendiği bilinmektedir. Pandeminin başlangıcında DSÖ'nün web sayfasında geleneksel/bitkisel ürünlerin COVID-19 tedavisinde etkili olmadığı ve zararlı olabileceği belirtilirken ilerleyen dönemde bu uyarı kaldırılmıştır. Konuya ilişkin açıklama yapan DSÖ sözcüsü Tarik Jašarević, pandeminin başlangıcında geleneksel tedavilere ilişkin yer alan uyarının çok geniş bir anlam taşıdığını, hastalığı hafif geçiren ve bitkisel ürünler kullanmak isteyenleri de kapsadığını vurgulayarak, DSÖ'nün zaten kişilerin COVID-19 tedavisi için sağlık kuruluşuna başvurmada, kendi kendilerine bitkisel olsun olmasın hiçbir ilaç kullanmaması gerektiğini sürekli vurguladıklarını belirtmiştir (18).

Amerika Birleşik Devletleri

ABD'de COVID-19 hastalığına ilişkin olarak Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün internet sayfasında güncel öneriler yer almaktadır (19). Bu önerilerle genellikle paralellik gösteren, uzmanlık dernekleri tarafından yayımlanmış öneriler de bulunmaktadır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (Infectious Diseases Society of America -IDSA) rehberi, bu konuda yaygın kullanılan rehberlerden biridir. Bu bölümde, 22 Şubat 2021 tarihinde güncellenen IDSA rehberindeki önerilere yer verilecektir (20).

IDSA rehberinde, hidroksiklorokin/klorokin, azitromisin kullanımı **önerilmemektedir.** Pandeminin başlangıcında Fransa'dan yayımlanan bir çalışmada hidroksiklorokin ve azitromisinin birlikte kullanılmasının tedavide etkili olduğu bildirilmişti (21). Kanıt düzeyi oldukça düşük olan bu çalışmadan yola çıkarak birçok ülkede tedavide azitromisin ve hidroksiklorokin birlikte kullanılmıştı. Azitromisinin anti-

inflamatuvar ve in vitro koşullardaki antiviral etkileri nedeniyle klinik yanıt elde edildiği bildirilmekle birlikte daha sonraki rehberlerde hidroksiklorokin ve azitromisinin gerek tek başlarına gerekse kombinasyon halinde kullanılmamaları yönünde öneriler yer almıştı. ABD rehberinin güncel halinde de bu iki ilacın kullanılması **önerilmemektedir.**

AIDS tedavisinde kullanılmakta olan lopinavir/ritonavir başlangıçta COVID-19 tedavisinde kullanılmış olmakla birlikte tedavide etkili olmadığı görüldükten sonra tedavi seçeneği olmaktan çıkarılmıştır.

Ağır ve kritik hastalıkta deksametazon önerilmektedir. Ağır hastalık tanımı için oda havasında oksijen saturasyonunun %94 veya altında olması ölçütü kullanılırken kritik hastalık için mekanik ventilatörde olma veya ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxygenization) ihtiyacı olması ölçüt olarak kullanılmaktadır. Hastanede yatan ancak ağır veya kritik hastalık kategorisinde olmayan, oksijen ihtiyacı olmayan hastalara deksametazon verilmesi **önerilmemektedir.**

Ağır ve kritik hastalar için deksametazonun yanı sıra tosilizumab da -kanıt düzeyi düşük olarak- önerilmektedir.

Ağır ve kritik hastalar için remdesivir önerilmektedir. Remdesivire ulaşım güçlüğü nedeniyle ventilatöre veya ECMO'ya bağlı hastalardan yani kritik hastalardan çok ağır hastalarda kullanılması önerilmektedir. Gerekçe olarakta remdesivirin tedaviye olumlu katkısının ağır hastalarda gözlemlendiği bildirilmektedir.

Hastanede yatan ancak oksijen ihtiyacı olmayan hastalara remdesivir verilmesi **önerilmemektedir**.

Monoklonal antikorlar, hafif veya orta düzeyde COVID-19 bulguları olup altta yatan diğer hastalıkları nedeniyle riskli grupta olan hastalar için önerilmektedir. Bamlanivimab ve casirivimab/imdevimab, ABD'de rutin kullanıma girmiş monoklonal antikorlar olup; hastalığı hafifi geçiren, risk faktörü olmayan hastalarda ve ağır/kritik hastalarda değil, sadece hafif/orta hastalık bulguları olup riskli gruptaki hastalara önerilmektedir. Riskli gruptaki hastalar; vücut kitle indeksinin 35 ve üzerinde olması, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, immünsüpresif tedavi almakta olanlar, 65 yaş ve üzerinde olan kişiler, 55 yaş ve üzerinde olup kalp hastalığı hipertansiyonu veya kronik akciğer hastalığı olanlar olarak sıralanmaktadır.

Ağır/kritik hastalık bulguları olup kontrendikasyonlar nedeniyle kortikosteroid tedavisi verilemeyen hastalara remdesivir ile birlikte barisitinib verilmesi önerilmektedir.

IDSA rehberinde, plazma tedavisi, famotidin ve ivermektin için sadece bu tedavilerin etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmalar için kullanılabilecekleri rutin kullanım için **önerilmedikleri** belirtilmektedir.

İngiltere

İngiltere'de Ulusal Sağlık Sistemi'nin web sitesinde COVID-19 tedavisine ilişkin güncel öneriler yer almaktadır. Örneğin solunum sıkıntısı, nefes darlığı olmayan, COVID-19 hastalığını hafif geçiren olgularda tedaviye gerek olmadığı, antibiyotiklerin COVID-19 tedavisinde yeri olmadığı, olguların izolas-

yon sürecinde kurallara uymaları önerilmiştir. Evde izlenmekte olan hastaların için nefes darlığı ve oksijenizasyon açısından "pulse oksimetre" ile izlenmeleri gerektiğinde doktora başvurmaları önerilmiştir. Solunum sıkıntısı/yetmezliği nedeniyle hastanede izlenen hastalara rutin olarak herhangi bir anti-viral tedavi başlanmamaktadır. Solunum desteği ve antikoagülasyon yönünden tedavi verilmektedir (22).

İngiltere'de yürütülmekte olan RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy-COVID-19 Tedavisinin Randomize Değerlendirmesi) Çalışmasından COVID-19 tedavisine ilişkin birçok önemli sonuç elde edilmiştir (23). RECOVERY çalışmasına, Birleşik Krallık'ta, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan 11.303 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, randomize olarak deksametazon, hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir veya azitromisin alacak şekilde dört grupta izlenmiş ve 28 günlük mortalite değerlendirilmiştir. Hastalar, izlem sırasında plazma veya tosilizumab gereksinimi yönünden değerlendirilmiş ve yine randomizasyonla belirlenen gruplar izlenmiştir (24).

RECOVERY çalışmasının ilk önemli sonuçlarından biri, Solidarity çalışmasında olduğu gibi, hidroksiklorokinin COVID-19 tedavisinde etkisiz bulunması olmuştur (25).

Kortikosteroid kullanımına ilişkin soru işaretleri, RECOVERY çalışmasında 6 mg deksametazonun tedavide etkili bulunması ile giderilmiş ve özellikle solunum sıkıntısı olan hastalarda uygulanmasının hastalığın gidişatını olumlu etkilediği sonucuna varılmıştır (26). RECOVERY çalışmasında azitromisin, COVID-19 tedavisinde etkili bulunmamıştır; sonuçlar pre-print (hakem değerlendirmesi öncesi) olarak paylaşılmıştır (27). Yaygın olarak kullanılmakta olan plazma tedavisi de RECOVERY çalışmasında etkisiz bulunmuş ve çalışmanın plazma tedavisi kolu durdurulmuştur (28).

RECOVERY çalışmasından yakın zamanda elde edilen önemli sonuçlardan biri de tosilizumaba ilişkindir. Tosilizumab, romatoid artrit tedavisinde kullanılmakta olan bir interlökin-6 antagonisti iken, solunum sıkıntısı olan ve oksijen ihtiyacı olan COVID-19 hastalarına uygulandığında iyi klinik sonuçlar alınması ile gündeme gelmiştir. RECOVERY çalışmasında, tosilizumabın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (29).

RECOVERY çalışmasının yanı sıra interlökin-6 antagonistlerinin etkinliğinin değerlendirildiği uluslararası ölçekteki REMAP-CAP (Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) çalışmasında da tosilizumab ve sarilumabın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (30, 31).

RECOVERY çalışması, Endozenya ve Nepal'in de katılmasıyla uluslararası bir çalışma platformu haline gelmiş olup 180 merkezde yürütülmektedir. Kolşisin, regeneron antikor kokteyli, aspirin, romatoid artritte kullanılan barisitinib isimli immünmodülatör ilaç, psöriazis ve muştiple sklerozda kullanılan dimetil fumarat isimli ilaçların etkinliğini değerlendirme çalışmaları sürdürülmektedir (32).

Kaynaklar

1. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası. https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2 (Erişim tarihi: 1 Mart 2021)
2. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. FalseNegativeTestsfor SARS-CoV-2 Infection — ChallengesandImplicationsN Engl J Med 2020; 383: e38. DOI: 10.1056/NEJMp2015897
3. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1 (Erişim tarihi: 1 Mart 2021)
4. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası. https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19 (Erişim tarihi: 1 Mart 2021)
5. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası. https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729
6. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---18-march-2020(Erişim tarihi: 1 Mart 2021)
7. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası. https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-hydroxychloroquine (Erişim tarihi: 1 Mart 2021)
8. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası. https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19 (Erişim tarihi: 1 Mart 2021)
9. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası. https://www.who.int/news/item/15-10-2020-solidarity-therapeutics-trial-produces-conclusive-evidence-on-the-effectiveness-of-repurposed-drugs-for-covid-19-in-record-time (Erişim tarihi: 1 Mart 2021)
10. RepurposedAntiviralDrugsfor Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results WHO Solidarity Trial Consortium N Engl J Med 2021; 384:497-511

DOI: 10.1056/NEJMoa2023184

11. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments (Erişim tarihi: 1 Mart 2021)
12. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1 (Erişim tarihi: 1 Mart 2021)
13. Ader F. Protocol for the DisCoVeRy trial: multicentre, adaptive, randomised trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults. BMJ Open 2020;10:e041437. doi:10.1136/ bmjopen-2020-041437
14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506. Published:January 24, 2020 DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
15. Peng F, Tu L, Yang Y, et al. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience Canadian Journal of Cardiology 2020; 36: 915-30 https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.010
16. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). Chin Med J 2020;133:1087– 1095. doi: 10.1097/CM9.0000000000000819
17. Li H, Li Y , Liu F, et al. Overview of therapeutic drug research for COVID-19 in China Acta Pharmacologica Sinica (2020) 41:1133–1140; https://doi.org/10.1038/s41401-020-0438-y
18. Nature Dergisi web sayfası. https://www.nature.com/articles/d41586-020-01284-x doi: https://doi.org/10.1038/d41586-020-01284-x(Erişim tarihi: 2 Mart 2021)
19. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık enstitüsü web sayfası. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/ (Erişim tarihi: 2 Mart 2021)

20. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği web sayfası. https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/ (Erişim tarihi: 2 Mart 2021)
21. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxy chloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020: 105949.
22. İngiltere Ulusal Sağlık Sistemi web sayfası. https://www.england.nhs.uk/coronavirus/secondary-care/management-confirmed-coronavirus-covid-19/clinical-medical-management/ (Erişim tarihi: 2 Mart 2021)
23. RECOVERY çalışması web sayfası. https://www.recoverytrial.net/ (Erişim tarihi: 2 Mart 2021)
24. Normand SLT. The RECOVERY Platform (Editorial) N Engl J Med 2021; 384: 758. DOI: 10.1056/NEJMe2025674
25. RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 383: 2030-40. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
26. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patientswith Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
27. Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.10.20245944v1 (Pre-print, Hakem değerlendirmesi öncesi) (Erişim tarihi: 2 Mart 2021)
28. RECOVERY çalışması web sayfası. https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19 (Erişim tarihi: 2 Mart 2021)
29. RECOVERY çalışması web sayfası. https://www.recoverytrial.net/news/tocilizumab-reduces-deaths-in-patients-hospitalised-with-covid-19 (Erişim tarihi: 2 Mart 2021)
30. REMAP-CAP çalışması web sayfası https://www.remapcap.org/ (Erişim tarihi: 2 Mart 2021)
31. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. published on February 25, 2021, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433
32. RECOVERY çalışması web sayfası. https://www.recoverytrial.net/ (Erişim tarihi: 2 Mart 2021).

TÜRKİYE

Geçen bir yıllık sürede SARS-CoV-2'nin yol açtığı COVID-19'un tedavisi hakkında gerek Sağlık Bakanlığı'nın gerekse Türk Tabipleri Birliği'nin çeşitli önerileri olmuştur. Bu makale, söz konusu yapıların yayımladıkları dokümanlarda yer alan erişkin tedavisindeki bir yıllık değişimi incelemeyi amaçlamaktadır.

Sağlık Bakanlığı Kaynakları

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından ilk rehber Bilimsel Danışma Kurulu tarafından hazırlanmış ve 30 Ocak 2020 tarihinde yayımlanmıştır. Söz konusu ilk rehber pandeminin ilerleyen dönemlerinde 25 Şubat, 13 Mart, 25 Mart, 14 Nisan ve 19 Haziran tarihlerinde güncellenmiştir (1). 19 Haziran'da yayımlanan güncellemede yer alan sekiz ana başlığın dört tanesi tedavi ile ilgili konuları düzenlemektedir. Rehberlerin İngilizce ve Arapça sürümlerinin de yayımlandığı ve algoritmalara yer verdiği bilinmektedir (1).

Tablo 1. Ulaşılabilen Sağlık Bakanlığı bilgi dokümanları

Döküman adı	Yayımlandığı tarih	Dokümanın adı	Yayımlandığı tarih
2019-nCoV Hastalığı Sağlık Çalışanları Reberi	Ocak 2020	COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi	31 Temmuz 2020
COVID-19 (2019-nCoV Hastalığı) Rehberi	21 Şubat 2020	COVID-19 İmmün (Konvalesan Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi	Ekim 2020
COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi	11 Mart 2020	COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi	9 Ekim 2020
COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi	23 Mart 2020	COVID-19 (SARS-CoV -2 Enfeksiyonu) Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi	23 Ekim 2020
COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi (Rehber Bölümü)	2 Nisan 2020	COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Antisitokin-Antiinflamatuar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi	7 Kasım 2020
COVID-19 Polikliniğinde Hasta Yönetimi	9 Nisan 2020	COVID-19 Erişkin Tedavi Algoritması	9 Nisan 2020
COVID-19 Hastalarında Toraks Bilgisayarlı Tomografisi Kullanımı	9 Nisan 2020	COVID-19 Erişkin Tedavi Algoritması	12 Nisan 2020
COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi	12 Nisan 2020	COVID-19 Evde Takip ve Yatan Hasta Algoritmaları	29 Aralık 2020

Tablo 2. Türk Tabipleri Birliği dokümanları

Döküman adı	Yayımlandığı tarih	Dokümanın adı	Yayımlandığı tarih
COVID-19 Pandemisi 2. Ay Değerlendirme Raporu	14 Mayıs 2020	COVID-19 Pandemisi 7. Ay Değerlendirmesi	12 Ekim 2020
COVID-19 Pandemisi 3. Ay Değerlendirmesi	12 Haziran 2020	COVID-19 Pandemisi 8. Ay Değerlendirmesi	11 Kasım 2020
COVID-19 Pandemisi 4. Ay Değerlendirme Raporu	10 Temmuz 2020	COVID-19 Pandemisi 9. Ay Değerlendirme Raporu	14 Aralık 2020
COVID-19 Pandemisi 5. Ay Değerlendirmesi	14 Ağustos 2020	COVID-19 Pandemisi 10. Ay Değerlendirme Raporu	20 Ocak 2020
COVID-19 Pandemisi 6. Ay Değerlendirme Raporu	20 Eylül 2020	COVID-19 Pandemisi 11. Ay Değerlendirme Raporu	11 Şubat 2020

Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan rehberlerin eski versiyonlarına güncelleme yapıldıktan sonra erişiminin ortadan kaldırılması nedeniyle ulaşmak hemen tümüyle olanaksızdır. Bu makale için hemen tamamı Sağlık Bakanlığı dışındaki kamuya açık kaynaklardan ulaşılan kimi rehber ve algoritmalar gözden geçirilmiştir (Tablo 1).

Türk Tabipleri Birliği Kaynakları

Türk Tabipleri Birliği (TTB) tarafından ise ilki 14 Mayıs 2020 olmak kaydıyla toplam altı rapor ve dört değerlendirme yayımlanmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan dokümanlarından farklı olarak TTB tarafından yayımlanan değerlendirme ve raporların tamamının çevrimiçi ulaşılabilirliği mevcuttur (2-5). Bu makale için gözden geçirilen değerlendirme ve raporlar 2 numaralı tabloda sunulmuştur.

Sağlık Bakanlığı Tedavi Yaklaşımı

Sağlık Bakanlığı tarafından Ocak 2020'de yayımlanan rehberde erişkin tedavisi ile ilgili olarak, çok doğru bir yaklaşımla, *"2019 nCoV için spesifik bir antiviral tedavi olmaması, viral kinetiğinin bilinmemesi nedeni ile uygulanan tedavi destekleyici, ikincil enfeksiyonları ve komplikasyonları önlemeye yönelik"* olduğu belirtilmektedir. Ayrıca solunum sıkıntısı, hipoksemi ve şok hastalarına oksijen tedavisi ve şok olmadığı sürece ağır ve ciddi hastalara yönelik olarak konservatif sıvı tedavisi önerilmektedir. Bu rehberde antibiyotik, influenza nöraminidaz inhibitörleri ve antifungaller sadece ağır enfeksiyon tablolarında tavsiye edilmektedir. Sepsis gelişmesi durumunda ise ilk bir saat içerisinde antimikrobiyal tedavinin başlanması gerektiğine vurgu yapılmaktadır. Kortikosteroid tedavinin rutin olarak kullanılmadığı, koronavirüslere yönelik aşının bulunmadığı ve özellikle kritik hastaların eşlik eden hastalıklar yönünden yakın takibinin gerektiği tedavi bölümünde yer alan diğer hususlardır.

21 Şubat 2020 tarihli Sağlık Bakanlığı rehberinde ise COVID-19 tanısı almış hastaların mekanik solunum desteği sunulabilecek multidisipliner hastanelerde takip ve tedavi edilmesi, hastalığın yayılımını kontrol altında tutulabilmesi için yatırılan hastaların illerde belirlenmiş hastanelerde izlenmesi ve hasta-

ların yatırıldığı sağlık kurumlarının standart ve damlacık izolasyonu önlemleri alması gerektiği vurgulanmıştır. Bu rehberde de bir önceki Ocak 2020 tarihli rehberde olduğu gibi rutin bir antiviral tedavi önerisi olmayıp, eski rehberdeki tedavi yaklaşımlarının aynısın tekrarlanmasıyla yetinilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün pandemi ilan ettiği ve bu ilanla aynı günde Türkiye'nin ilk resmi vakasını kabul ettiği-açıkladığı gün olan 11 Mart 2020 tarihinde yayımlanan rehberde ise geçmiş rehberlerden farklı olarak olası vakaların ikinci ve üçüncü basamak hastanelerde, yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların ise ikinci-üçüncü düzey yoğun bakım ünitelerinde izolasyon odalarında takip edilmesi gerektiği vurgusu bulunmaktadır. Ayrıca bu rehberde ilk kez, *"COVID-19 ön tanısı ile başvuran pnömoni ve ağır pnömonisi olan hastalarda, bakteriler ve diğer virüsler dikkate alınarak ampirik tedavi planlanır"* ifadesi yer almıştır. Antibiyotik seçiminde bilimsel yaklaşıma atıf yapılarak beta laktam + makrolid veya solunum kinolonu, influenza olasılığı varlığında da mevcut rejime oseltamivir'in eklenmesini önerilmektedir. Öte yandan bu rehberde her ne kadar COVID-19 için güvenilir ve etkin bir antiviral tedavi seçeneği olmadığı belirtilmiş olsa da; çeşitli antiviral tedavilerin etkin olduğu, klinik bulguları gerilettiği ve iyileşmeye katkı sunduğu gerekçesiyle bu hastalara lopinavir/ ritonavir ve hidroksiklorokin tedavisi önerilmiştir.

Kanaatimizce bu rehberde yer alan antibiyotik vurgusu, Türkiye gibi antibiyotik kullanımının oldukça fazla suistimal edildiği ve antibiyotik reçetelemesi yönünden dünyanın önde gelen ülkelerinden birisi olması nedeniyle uygun değildi. Çünkü bu öneriye rehberde yer verilmesi, hekimlerin pek çoğu için pnömoni tanılı her hastaya bakteri-virüs ayrımını düşünmeden antibiyotik reçetelemesi anlamına gelecekti. Zaten Türkiye'nin bir yıllık pandemi deneyimi bu öngörüyü haklı çıkarmıştır. Ne yazık ki Türkiye'de, SARS-CoV-2 tanısı alan hemen her hasta geniş spekturumlu antibiyotik tedavisi almıştır. Bu yanlış tedavi yaklaşımının kökeninde hem pandemi nedeniyle akılcı antibiyotik kullanım ilkelerinin unutulması, hem de 11 Mart 2020 tarihli Sağlık Bakanlığı rehberinde "pnömoni" vurgusuyla antibiyotik önerisinin yer alması yatmaktadır.

Öte yandan 11 Mart 2020 tarihli Sağlık Bakanlığı rehberi COVID-19 hastalarının tümüne antiviral tedavi önermemektedir. Rehbere göre semptomu olsa dahi 60 yaşın altında ve eşlik eden kimi hastalıkların (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve immünsüpresif durumlar) bulunmadığı durumlarda COVID-19 yönünden antiviral tedaviye gerek yoktur. Ancak rehber haklı bir istisna yaratarak, hasta 60 yaşın altında olsa ve komorbid hastalığı bulunmasa da takipnesi varsa ve oksijen satürasyonu 90'nın altında ise ya da akut organ disfonksiyonu gelişmişse ancak antiviral tedavi önermektedir. Başka bir ifadeyle rehbere göre 60 yaşın altında, eşlik eden hastalık ve ağır pnömoni yokluğunda antiviral tedavinin gereksiz olduğu açıktır.
Pekiyi ama 11 Mart 2020 tarihi itibariyle COVID-19 için tanımlanmış gruplarda rutin olarak lopinavir/ritonavir ya da hidroksiklorokin tedavisinin önerilmesi için yeterli kanıt var mıydı? Bilindiği üzere söz konusu tarih itibariyle ülkelerde tedavi rehberlerinde ilaç önermek yerine planlanmış çalışmalar yürütülmekteydi. Çünkü tedavi rehberi oluşturabilmek için çalışmalardan veri elde edilmiş olması gerekir (di).

Aslında Mart 2020 tarihi itibariyle kamusal otorite olarak Sağlık Bakanlığı, söz konusu gruplara antiviral tedavi önermek yerine, kimi ülkelerin yaptığı gibi mortalite riski bulunan ve bu nedenle antiviral tedavi düşünülen hastaların aydınlatılmış onamlarını alarak plasebo kontrollü antiviral tedavi araştırma-

sına dahil etmesi ve bu araştırmaların kısa erimli sonuçlarına göre antiviral tedavi konusunda nihai kararını şekillendirmesi daha bilimsel ve doğru bir yaklaşım olurdu. Ancak ne yazık ki geçen bir yıllık sürede antiviral tedaviyi aksi yöndeki bilimsel kanıtlara rağmen kullanmaya devam eden nadir ülkelerden birisi olarak Türkiye, yaygın olarak kullanılan antiviral tedavilerin sonuçları hakkında dünya bilimsel literatürüne hiç katkı yapmadı. Tüm verileri uhdesinde tutan Sağlık Bakanlığı konu hakkında hiçbir rapor yayımlamadı. Sadece sözel olarak antiviral tedavilerin erken başlanmasının yararlı olduğuna ve ölümleri engellediğine dair inancını dile getirdi. Oysa üçüncü bin yılın bilim dünyası, bürokrat ya da bakanların inançlarına göre değil, bilimsel kanıtlara göre şekillenmektedir.

11 Mart 2020 tarihli rehber şüpheli/doğrulanmış hastaların takip süreçleri konusunda da eski rehberlere kıyasla daha detaylı bilgiler vermektedir. Bu bağlamda hastalara tam kan sayımı, C-reaktif protein, prokalsitonin, böbrek-karaciğer fonksiyon testleri, kardiak enzimlerin, koagülasyon parametrelerinin, arter kan gazı, laktat ve akciğer grafisi incelemelerinin yapılmasını önermektedir. Benzer biçimde rehber, hangi hastaların yoğun bakımda izlenmesine dair de bir endikasyon çerçevesi de sunmaktadır. COVID-19 PCR hizmetine ulaşma olanaklarının çok kısıtlı olması nedeniyle klinik pratikte hemen hiç karşılık bulmasa da toraks bilgisayarlı tomografi incelemesini sadece ağır pnömoni grubuna önermektedir. Aslında bu haklı, doğru ve yerinde önerinin uygulan (a)maması, klinik pratikte yaşanan sorunların dikkate alınmadığı koşullarda rehberlerde tanımlanan önerilerin hayata geçirilemeyeceğinin güzel ve kötü bir göstergesidir.

11 Mart 2020 tarihli rehber önceki versiyonlardan farklı olarak sepsis, septik şok ve ARDS olgularını da tanımlayarak onlara nasıl yaklaşılması gerektiğini de vurgulamaktadır.

23 Mart 2020 tarihinde güncellenen Sağlık Bakanlığı rehberinde önceki versiyonlardan farklı olarak toraks bilgisayarlı tomografi (BT) endikasyonları farklılaşmıştır. Bir önceki rehberde ağır pnömoni grubuna önerilen toraks BT incelemesi bu rehberde nitelik değiştirerek endikasyon genişletmiştir. Söz konusu rehbere göre; hastaneye yatırılan ve ateş-öksürüğü olan her hastaya akciğer grafisi COVID-19 açısından yeterli tanı desteğini sunmuyorsa toraks BT incelemesi yapılmalıdır. Teorik olarak komplike olmuş hastaların hospitalize edildiği varsayılırsa bu öneri makuldür. Ancak aynı rehberde "komplike olmamış hastalık tablosu olan" hastaların "akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalardan COVID-19 için kişisel koruyucu ekipman kullanılarak test için solunum yolu örneği"nin alınması gerektiğinin vurgulanması oldukça sorunludur. Oysa söz konusu rehber bu hasta grubuna hiçbir koşulda toraks BT incelemesi yapılmaması gerektiğini vurgulamalı ve radyasyon sorununa dikkat çekmeliydi.

Öte yandan 23 Mart 2020 tarihli bu rehber, 11 Mart tarihli rehberden farklı olarak sadece ağır pnömoni grubuna değil, pnömoni gelişmiş tüm hastalara pnömoninin şiddeti, hastanın yaşı ve komorbiditesinden bağımsız olarak azitromisin tedavisi hekim kararına göre olmak kaydıyla rutin olarak oseltamivir ve hidroksiklorokin tedavisi önermektedir. Benzer biçimde 23 Mart tarihli rehberde yer alan tablolarda ateşi olan ancak pnömonisi bulunmayan COVID-19 olgularına da oseltamivir ve hidroksiklorokin tedavisi önerilmektedir. Favipiravir ve lopinavir/ritonavir tedavileri ise ilk tedaviye yanıt vermeyen ağır seyirli olgular için önerilen antiviral tedavi seçenekleri olarak tanımlanmıştır. Söz konusu rehberde bu değişikliğin zaman içerisinde antiviral tedavinin etkin olduğuna dair kanıtların saptanmasına bağlı olmadığı, aksine durumun aciliyeti nedeniyle uzman görüşü olarak önerildiği ifade edilmektedir.

23 Mart 2020 tarihli rehberde yerinde ve çok doğru bir vurgu olarak hidroksiklorokin tedavisinin proflakside kullanılmaması ile ilgili net bir öneri yer almıştır. Kortikosteroid tedavi ise Avrupa Yoğun Bakım Derneği Sepsis Kılavuzu'na atıfta bulunularak sadece ARDS olgularında metilpredinozol biçiminde 1-2 mg/kg/gün dozunda ve 5-7 gün süreyle zayıf kanıt olarak tavsiye edilmiştir.

23 Mart 2020 tarihli rehberde yer alan *"COVID-19 tanısı kesinleşen hastalarda, ek bakteriyel bir patojenin varlığına ilişkin klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığı sürece, azitromisin dışındaki antibakteriyeller kesilmelidir"* vurgusu çok değerlidir. Ancak bakanlık rehberinde yer verilen bu değişikliğin gündelik klinik pratiğe layıkıyla yansımadığı açıktır. Bu diskordans, Türkiye'de antibiyotik suistimalinin yaygınlığı kadar bakanlık rehberinde ifade edilen önerilerin içselleştirilmesinde de sorun olduğunu göstermektedir. Gerçekten de pandeminin dinamiği ile hızla değişen ve güncellenen pek çok farklı rehberi izlemek çoğu zaman mümkün olamamıştır. Öte yandan Sağlık Bakanlığı sadece rehberleri güncellemek ile yetinmiş, sürekli mesleki gelişim çerçevesinde bu hükümlerin nasıl içselleştirileceği konusunda bir uygulama geliştirmemiştir. Pandemi boyunca hekimlerin mesleki gelişimleri ve yeni bilgilere adapte olması, pandemi öncesi dönemde de olduğu gibi, ağırlıkla uzmanlık dernekleri ve Türk Tabipleri Birliği tarafından sürdürülmüştür. Sağlık Bakanlığı geçen bir yıllık dönemde hekimlerin mesleki gelişimleri ve hatalı uygulamaların sonlandırılması konusunda uzmanlık dernekleri ve Türk Tabipleri Birliği ile bir planlama yapmamıştır.

2 Nisan 2020 tarihli rehberin "COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi" bölümünde her ne kadar eski rehberlerden farklı olarak "COVID-19 için uyarlanmış Amerikan, Avrupa ve Avustralya-Yeni Zelanda Kılavuzlarında bu tedaviler ve hatta anti-viral tedaviler ile ilgili bir öneri ya verilmemekte ya da önerilmemekte" olduğu ifade edilse de, tıpkı eski rehberlerde olduğu gibi "uzman önerisi" olarak antiviral tedavi tavsiye edilmektedir. Bu aşamada dünyadaki antiviral tedavinin kanıtlarının olmamasına ve anıldığı gibi pek çok rehberde antiviral tedavi vurgusu yer almamasına rağmen neden antiviral tedavide ısrar edildiği belirsizdir.

Öte yandan 2 Nisan 2020 tarihli rehberde *"ARDS tedavisinde RCT ile sağ kalımı artırdığı gösterilen tek uygulama (nın) akciğer koruyucu mekanik ventilasyon"* olduğunun belirtilmiş olması önemlidir. Benzer biçimde bu rehberde sitokin fırtınası ile karakterize hemofagositik lenfohistiyositoz klinik tablosunun tarif edilmesi ve bu tablo için Tocilizumab, Anakinra, JAK İnhibitörleri ve IVIg tedavi seçeneklerinin ifade edilmesi değerlidir.

9 Nisan 2020 tarihli rehberin "COVID-19 Polikliniğinde Hasta Yönetimi" başlıklı bölümünde poliklinikte değerlendirilen ve ateşi olan her hastaya öncelikle akciğer grafisi çekilmesi ve çekilen grafinin normal ya da tanısal olmaması durumunda kontrastsız düşük doz bilgisayarlı tomografi incelemesinin gerektiği vurgulanmaktadır. Bununla birlikte söz konusu rehberin aynı bölümü ateşi ve öksürüğü olan, aynı zamanda ileri yaş (50 yaş ve üzeri) ya da eşlik eden kritik hastalığı bulunan kişilere ise doğrudan kontrastsız tam doz toraks bilgisayarlı tomografi incelemesinin gerekli olduğunu belirtmektedir. Her ne kadar 20 yaş altındaki genç kadınlarda BT çekilmesinden kaçınılması tavsiye edilmiş olsa da bu öneriler BT kullanımı açısından çok geniş ve hatalı yaklaşımdır. Bu sorun ilerleyen günlerde ancak Türk Tabipleri Birliği ve uzmanlık derneklerinin müdahalesi ile kısmen çözülecektir.

Bununla birlikte aynı tarihli rehberin "COVID-19 Hastalarında Toraks Bilgisayarlı Tomografisi Kullanımı" başlıklı bölümde yer alan kimi ifadeler ise yukarıdaki yaklaşımın aksi yönündedir. Bu bölümde hafif bulguları olan ve risk faktörü bulunmayan COVID-19 hastalarına aynı rehberin diğer bölümünün aksine BT incelemesi önermemektedir. Yine bu bölümde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de BT incelemesini kullanmamayı tavsiye etmektedir. Söz konusu bu yaklaşım ile aynı rehberin bir başka bölümünün zıt öneriler içermesi, rehberlerin oluşum süreçlerinin eklektik ve son değerlendirmeden azade olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte BT endikasyonları açısından doğru bir tutum alan rehberin bu bölümünün girişinde yer alan *"Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) (...) COVID-19 testinin bulunmadığı, kaynakların kısıtlı olduğu durumlarda veya negatif olduğu durumlarda, (...) hastanın daha hızlı triajına destek olmak için önerilmektedir"* ifadesinin bulunması, resmi olarak ilk tanı alan hastanın üzerinden bir ay geçmesine karşılık ülke genelinde yaşanan PCR erişim krizini dolaylı da olsa dile getirmektedir. Başka bir ifadeyle; uygulanan pandemi politikası nedeniyle söz konusu tarihlerde çok az sayıdaki merkezde PCR incelemesi yapılması, Türkiye genelinde COVID-19'dan kuşkulanılan çok sayıda kişinin gereksiz yere bir "tarama metodu" olarak BT incelemesine maruz kalmasına neden olmuştur.

12 Nisan 2020 tarihli "COVID-19 Rehberi"n geçmiş rehberlerden tedavi yönüyle temel farklılığı favipiravir tedavisinin başlandığı hastalara oseltamivir tedavisini verilmemesi gerektiğini belirtmesidir. Öte yandan bu rehberde immün plazma uygulaması ve kök hücre uygulamalarına atıf yapılmış olması ve antisitokin tedaviye daha geniş yer ayırması dikkat çekicidir. Son olarak bu rehberde koagülopatiye yaklaşım konusunda geniş bilgi içeren "COVID-19 Seyrinde Koagülopati Yönetimi" başlıklı bir bölüm de mevcuttur. Söz konusu bu bölümler ve bölümlerde paylaşılan bilgiler, pandeminin değişen bilgi dinamiği dikkate alındığında hekimlere iletilmesi gereken hususlardır.

31 Temmuz 2020 tarihli "Erişkin Hasta Tedavisi" başlıklı doküman, 9 Nisan 2020 tarihli rehberde yer verilen toraks BT endikasyon genişletmesi sorununu, Türk Tabipleri Birliği'nin uyarısı sonrası kısmen ortadan kaldırmış ve BT inceleme endikasyonlarını bilimsel temelde sınırlamıştır. Öte yandan bu rehberde antiviral tedavi yönünden geçmiş rehberlerden farklı olarak remdesivir tedavisinin de etkinlik ve güvenirlik yönünden diğer seçeneklerde olduğu gibi dünyada araştırıldığı bilgisi yer almıştır. Ayrıca rehberin bu versiyonu hidroksikloroin ve azitromisin birlikteliğinin kardiak yan etkileri hakkında da bilgi vermektedir. Hatta söz konusu rehber, çok doğru bir yaklaşımla *"Mevcut bilimsel veriler asemptomatik olup, COVID-19 PCR testi pozitif saptanmış bireylere antiviral tedavi başlanmasını güçlü bir şekilde desteklememektedir"* ifadesini de içermektedir. Ancak tüm bu bilimsel cümlelere karşılık rehber, tedavi seçenekleri konusunda sadece azitromisin eklenmesi önerisini ortadan kaldırmıştır. 31 Temmuz 2020 tarihli bu rehber de "erken başlanan ilaçların daha etkili olduğuna ilişkin genel bilgilere dayanarak" hidrosiklorokin ya da favipiravir tedavisini ayaktan izlenecek asemptomatik olgulara dahi önermekten imtina etmemiştir (influenza sezonu geçtiği için doğru bir tutumla oseltamivir tedavi önerisi yapılmamıştır). Oysa COVID-19'da erken başlanan hidroksiklorokin ya da favipiravir tedavisinin etkili olduğuna dair bilimsel hiçbir veri yoktur. Hatta Solidarity, RECOVERY ve DisCoVeRy gibi uluslararası ve/veya çok merkezli çalışmalarda hidroksiklorokin tedavisinin etkili olmadığı haziran-temmuz aylarında belirlenmişti. Favipravir ise uluslararası ölçekteki büyük çalışmalarda yer almamıştı.

31 Temmuz tarihli bu rehberin 12 Nisan tarihinde yayımlanan rehberden en önemli farklılığı antibiyotik konusundadır. 12 Nisan tarihli rehberde yer alan *"Pnömoni saptanmış olası COVID-19 olgularında bakteriyel veya influenza pnömonisi ekarte edilemiyorsa, bu etkenleri de kapsayan ampirik teda-*

vi başlanmalıdır" önerisinin yerini, *"Klinik ve laboratuvar bulguları COVID-19 pnömonisiyle uyumlu olan hastalarda, bakteriyel pnömoni düşündürecek diğer semptom ve bulgular olmadıkça ampirik antimikrobik kullanımı önerilmez"* ifadesi yer almıştır.

9 Ekim 2020 tarihinde yayımlanan "Erişkin Hasta Tedavisi", temmuz ayındaki rehberde yer alan BT kısıtlamalarını bilimsel temelde devam ettirmiştir. Bu anlamda nisan ayında bizatihi rehber önerileriyle başlayan uygunsuz BT kullanımı, Türk Tabipleri Birliği ve uzmanlık derneklerinin etkisiyle altı ay kadar sonra makul bir çerçeve içerisine alınmaya çalışılmıştır. Ancak bu rehber de, önceki rehberlerin düştüğü hatayı aynı biçimde tekrarlayarak, ayaktan izlenecek asemptomatik hastalarda dahi hidroksiklorokin ya da favipiravi tedavisi önerisinde bulunmuştur. Öte yandan bu rehberde önerilen antiviral tedavi seçeneklerinin arasına remdesivir'in hangi bilimsel gerekçe ile alınmadığı da belirsizdir.

23 Ekim 2020 tarihli "Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi" doküman gelişen bilimsel kanıtlara uyumlu biçimde kortikosteroid kullanımının çerçeve önerisini kesinleştirme yönünden değerlidir. Ancak güncel klinik pratikte steroid tedavisi konusunda bu dokümanda belirtilen çerçeve ve dozların çok dışına çıkıldığı ve hatta bilimsel olmayan endikasyon ve dozların hastane temelli protokoller olarak paylaşıldığı bilinmektedir. Ne üzücüdür ki, kamusal otorite olarak Sağlık Bakanlığı, kendi rehber önerilerinin aksi istikâmetteki kimi kamu hastanelerinden yaygınlaştırılan protokollere yönelik herhangi bir müdahalesi olmamıştır.

Türk Tabipleri Birliği Tedavi Yaklaşımı

Türk Tabipleri Birliği tarafından 14 Mayıs 2020 tarihinde yayımlanan ilk raporda COVID-19 tedavisi "Türkiye'de Pandemiye Karşı Savaşım" bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu bölümde genel olarak öncelikle Sağlık Bakanlığı'nın rehberindeki yaklaşım aktarılmış ve ardından karşılaşılan sorunlar tariflenmiş ya da Dünya Sağlık Örgütü başta olmak üzere konu hakkındaki küresel sağlık otoritelerin konuya yaklaşım farklılığı vurgulanmıştır. Söz konusu vurgular arasında yukarıda ayrıntılı olarak aktarılan toraks bilgisayarlı tomografi kullanım sorunu özel olarak şu ifadelerle dile getirilmiştir:

"Olası hasta ve kesin hasta tanımının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması sırasında radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasına ilişkin bazı sorunlar mevcuttur. 14 Nisan 2020 tarihli 'COVID-19 Rehberi'nde yer alan COVID-19 şüpheli hasta yaklaşımında radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanımına ilişkin bazı bilgiler uluslararası deneyimler ve literatür bilgileriyle uyuşmamaktadır. TTB Merkez Konseyi, Türk Radyoloji Derneği'nin ve Türk Toraks Derneği'nin de görüşünü alarak hazırladığı ve 4 Mayıs 2020'de Sağlık Bakanlığı'na gönderdiği yazıda, rehberin mevcut halinde yer alan COVID-19 şüpheli her hastaya hem akciğer grafisi hem de bilgisayarlı tomografi yapılması yönündeki önerinin bilimsel olmadığını ve rehberde buna ilişkin olarak yer alan algoritmanın yeniden değerlendirilerek düzenlenmesi gerektiğini belirtmiştir."

Türk Tabipleri Birliği'nin İkinci Ay Raporu, tedavi konusunda hastalığın fizyopatolojik özelliklerinin yeterince aydınlatılamadığını, kesin tedavisi için gerekli ilaçların olmadığını, ancak sürecin aciliyetinin bulunması nedeniyle tedavi konusunun kaotik bir duruma dönüştüğünü vurgulamaktadır. Peşi sıra söz konusu rapor, in vitro verilerin in vivo kullanımına yönelik "translasyonu"na dikkat etmek gerektiğini belirterek, klinik etkinlik farmakokinetik parametrelerle ivermektin ve hidroksiklorokin gibi ilaçların in vitro etkinliğinin çok başka bir durum olduğunu ifade etmektedir. Rapor, *"Çalışma tasarımında kolaya*

kaçmadan, uygun 'power düzeyi'nde, insanlarda iyi tasarlanıp yürütülmüş kontrollu randomize çift-kör grubu çalışmalara gereksinim büyüktür. Durumun aciliyeti bunu unutturmamalı, etkisiz tedavileri bir an önce ekarte etmeyi ve olası ilaç adaylarını ortaya koyacak 'adaptif çalışma tasarımları' üzerinde durulmalıdır" ifadesinin ardından, Sağlık Bakanlığı'nın elinde biriken tedavi verilerinin önemli ve değerli olduğunu; bu verilerin *"sağlıklı, şeffaf ve analitik biçimde farklı uzmanlık alanlarından oluşan bir kurul tarafından"* işlenip değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Hiç kuşku yok ki, sözü edilen yaklaşım ve değerlendirme gerçekleştirilmiş olsaydı hastalara antiviral tedavilerin uygulanıp uygulanmaması kişisel bir keyfiyetten ziyade kanıta dayalı bir yaklaşımla gerekçelendirilebilirdi.

Öte yandan TTB'nin İkinci Ay Raporu, Sağlık Bakanlığı rehberinde ifade edilen antiviral tedavi seçenekleri olan klorokin, hidroksiklorokin, favipiravir ve lopinavir/ritonavir'i bakanlık rehberinden farklı olarak "potansiyel antiviral ajanlar" olarak sınıflandırmış ve bu gruba yine Sağlık Bakanlığı rehberinden farklı olarak remdesivir'i de ilave etmiştir. Ayrıca bu rapor, birçok ülkenin ve Dünya Sağlık Örgütü'nün tedavi kılavuzlarında, Sağlık Bakanlığı'nın önerilerinin aksine asemptomatik ve/veya komplike olmamış olgularda antiviral tedaviyi önermediği bilgisine de yer vermiştir.

İkinci Ay Raporu'nun tedavi bölümünün sonu antiviral ve immünmodülatör tedavi seçeneklerinde potansiyel kullanıma sahip olan seçenekler hakkında yapılan araştırmaların paylaşılmasına ayrılmıştır. Bu bölümde Sağlık Bakanlığı rehberlerinden farklı olarak ilaçların mutlak ve rutin kullanımından ziyade ilaçlar hakkındaki çelişik veriler gündeme getirilmiştir. Söz konusu rapor, hidroksiklorokin tedavisinin İtalya'da sadece kliniği kötüleşen olgular için önerildiği, Amerikan Toraks Derneği'nin bu ilacı sadece hastaneye yatırılmış olgularda vaka bazında değerlendirme sonucunda kullanılabileceğini ifade ettiği, Coronovirüs İlişkili Kritik Hastalarda Sepsis Sağkalım Kampanyası 2019 Kılavuzu'nda ise kritik hastalarda da bu ilacın rutin kullanımı destekleyecek verinin saptanmadığının belirtildiğini vurgulayarak Sağlık Bakanlığı rehberleri ile bu öneriler arasındaki çelişkiyi ortaya koymuştur. Benzer biçimde Sağlık Bakanlığı rehberinde rutin kullanımda önerilen favipiravir tedavisinin de Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım onayı almadığını ifade etmiştir.

10 Temmuz 2020 tarihinde kamuoyuyla paylaşılan TTB Dördüncü Ay Raporu'nda ise erişkin hasta tedavisi şu cümlelerle özetlenmiştir:

"Tüm dünyayı hiç beklenmedik bir biçimde etkisi altına alan ve aciz bırakan COVID-19 hastalığının şu an için kanıt düzeyi yüksek bilinen bir tedavisi yoktur. Şu ana dek elde edilen deneyimlerle tedavi yanıtı oluşturmuş ajanlar çeşitli rehberlerde tartışılmış ve ülkelerde farklı uygulamaların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Dünyada Çin deneyimi nedeniyle ön planda kullanılan hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyonu yeni kılavuzlarda yan etkiler ve mortalite avantajı oluşturmaması nedeniyle önerilmemektedir. Türkiye'de Favipiravir antiviral tedavisi ön plana çıkarken ABD'de Remdesevir ön plana çıkmıştır."

Türk Tabipleri Birliği bu raporla açık biçimde hidroksiklorokinin kullanımına karşı çıkmıştır. Sözü edilen rapor kapsamında FDA'ın remdesivir'e sadece ağır pnömoni olgularında acil durum kullanım onayı verdiğini, NHI'in ise hidroksiklorokin ve favipiravir kullanımını önermediğini belirtmiştir. Ayrıca söz konusu rapor, Dünya Sağlık Örgütü'nün, yürüttüğü çalışmalara dayanarak hidroksiklorokinin mortalite üzerinde herhangi bir olumlu etkisi bulunmadığını açıkladığını da ifade etmiştir. Dördüncü Ay Raporu, dünya

genelinde ayaktan izlenen hastalara antiviral tedavinin gerekli olmadığının kabul edildiğini vurgulamaktadır. Ancak bu raporun kamuoyu ile paylaşılmasından 21 gün sonra Sağlık Bakanlığı tarafından güncellenen rehberde, (yukarıda da ifade edildiği gibi) "erken başlanan ilaçların daha etkili olduğuna ilişkin genel bilgilere dayanarak" hidrosiklorokin tedavisi ayaktan izlenecek asemptomatik olgulara dahi önerilmeye devam edilecektir.

Aslında pandeminin başından beri her iki yapının erişkin hasta tedavisine yaklaşımı eleştirel düşünme ve kanıt temelli bir farklılığa dayanmaktadır. Türk Tabipleri Birliği, ilk olarak İkinci Ay Raporu'nda da ifade ettiği gibi tedavi seçeneklerine ait verilerin ihtiyatlı ve eleştirel bir gözle okunmasını, hızla kanıta yönelik araştırmaların planlanmasını ve tedavinin bu araştırma verilerine dayanması gerektiğini vurgularken; Sağlık Bakanlığı ise tedavi seçenekleri hakkında sürdürülen araştırmaların çelişkili sonuçlarını paylaşmaktan imtina ederek, her hastaya önerdiği tedavi önerisini erken başlanan tedavinin etkili olduğuna dair kanıtı olmayan bir düşünceye dayandırmaktadır.

Öte yandan 10 Temmuz 2020 tarihinde yayımlanan Dördüncü Ay Raporu'nun bir bölümü de "COVID-19 Salgınının Yönetiminde Radyolojik Yöntemler: Artıları, Eksileri" başlıklı bir yazıya ayrılmıştır. Bu bölümde radyolojik yöntemler, Türkiye ölçeğinde yaşanan sorunlar da dikkate alınarak ayrıntılı olarak tartışılmış ve Sağlık Bakanlığı rehberleri analiz edilerek akılcı radyolojik yaklaşımın oluşması için atılan ve atılması gereken adımlar özetlenmiştir.

Ayrıca Dördüncü Ay Raporu'nda bağımsız bir bölüm olarak "İlaç Çalışmaları, COVID-19 Tedavisinde İlaç Tartışmaları, İlaç Araştırmaları, Etik Boyut" konusuna da yer almıştır. Bu bölümde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların tamamı hakkında gerek ülkemiz gerek dünyada sürdürülen tartışmaların patent ve siyasi arka plan durumu ele alınmıştır. Söz konusu bölüm, COVID-19'daki ilaç önerilerinin teknik bir mesele olmadığını, herhangi bir ilacı önerme ya da önermemenin ekonomik ve politik bir sorun olduğunu ortaya koyarak hekimlerin eleştirel analizlerini geliştirmeyi amaçlamıştır.

Son olarak Türk Tabipleri Birliği raporlarında ilk kez Dördüncü Ay Raporu'nda COVID-19 konusundaki aşı çalışmaları "COVID-19 Pandemisi Sürecinde Aşı Çalışmalarının Politik Arka Planı" başlıklı yazı ile irdelenmiştir. Pandeminin birinci yılını tamamladığımız şu günlerde gerek ülkemiz gerekse dünya genelinde yaşanan aşı stok sorunu ve aşı milliyetçiliklerinin ne kadar hayati bir sorun olduğunu deneyimliyoruz. Oysa TTB tarafından yayımlanan Dördüncü Ay Raporu yaklaşık 7 ay önce aşının bir "kamu malı" olması perspektifiyle yaşanabilecek bu sorunları gündeme getirip analiz etmiş ve olası sorunlara yönelik çözüm önerileri geliştirmiştir.

14 Ağustos 2020 tarihinde yayımlanan Beşinci Ay Değerlendirmesi'nde ise hidroksiklorokin tedavisinin dünyadaki tüm araştırma bulgularının aksi biçimde Sağlık Bakanlığı rehberinde neden yer aldığının açıklanmaya muhtaç olduğu belirtilmiştir. Söz konusu değerlendirme yazısında hidroksiklorokin tedavisi hakkında Dünya Sağlık Örgütü'nün yürüttüğü bir araştırmanın ilacın yan etkileri nedeniyle durdurulduğu da vurgulanarak, Sağlık Bakanlığı'nın bu ilaç önerisi hakkındaki ısrarının anlaşılmaz olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca bu görüş yazısında Sağlık Bakanlığı'nın uhdesinde 150 bin kişiye ait hidroksiklorokin tedavi verileri olduğu ve bu verilerin insanlık için açıklanması gerektiği vurgulanmıştır. Benzer biçimde Türkiye'de yaygın olarak kullanılan ancak dünya genelinde araştırma sonuçları çok kısıtlı bulunan favipiravir tedavisi sonuçlarının da açıklanmasının insanlık için önemi hatırlatılmıştır.

20 Eylül 2020 tarihinde kamuoyuna açıklanan Türk Tabipleri Birliği Altıncı Ay Raporu'nda ise COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral tedavi seçenekleri geniş ve ayrı bir bölüm olarak ele almıştır. Bu bölümde hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir ve lopinavir/ritonavir ilaçları hakkında o güne kadar yayımlanmış tüm araştırmalar analiz edilmiş, her birisinin sonuçları aktarılmış ve hiçbir tedavi seçeneğinin COVID-19 hastalığı için tümüyle etkili olmadığı ortaya konulmuştur. Bu bölümde Sağlık Bakanlığı rehberlerinde rutin olarak önerilen hidroksiklorokin için "aksini bildiren yeni randomize kontrollü çalışma sonuçları olmadıkça COVID-19'un asemptomatik, hafif, orta, ağır formlarının tedavisinde veya profilaksisinde kullanılmaması" gerektiği; favipiravir'in ise "pnömonili ve/veya riskli COVID-19 olgularının tedavisinde kullanılabileceği" belirtilmiştir. Aynı yazıda Türkiye'de hiçbir zaman Sağlık Bakanlığı rehberinde tedavi seçeneği olarak yer verilmeyen remdesivir'in "orta/ağır seyirli COVID-19 pnömonilerinde kullanılabileceği" vurgulanmıştır.

Söz konusu açık bilimsel kanıtlara rağmen Altıncı Ay Raporu'nun ardından yayımlanan Sağlık Bakanlığı rehberlerinde de hidroksiklorokin bir tedavi seçeneği olarak yer almaya devam etmiş, remdesivir tedavisine ise yer verilmemiştir.

Aşı konusu da tıpkı dördüncü ayda olduğu gibi Altıncı Ay Raporu'nda da bağımsız bir bölüm olarak yer bulmuştur kendisine. Bu yazıda COVID-19 aşıları, toplumun birkaç ay içerisinde aşına olacağı klinik araştırma fazları, aşıların üretim biçimleri, farklılıkları, üreticileri, yerli aşı ve "aşı milliyetçiliği" konusunu da içerecek bir yetkinlikte analiz edilmiştir.

12 Ekim 2020 tarihinde kamuoyuna açıklanan Yedinci Ay Değerlendirmesi'nde de tedavi konusu bir kez daha *"Tedavi algoritması gözden geçirilmeli, yapılan araştırmalarda tedavide yeri olmadığı belirtilen ve ciddi yan etkileri bilinen hidroksiklorokin tedaviden çıkarılarak, hafif olgularda favipiravir, orta-ağır olgularda remdesivir antiviral tedavi olarak rehbere alınmalıdır"* cümlesiyle yer almıştır.

TTB Dokuzuncu Ay Raporu 14 Aralık 2020 tarihinde açıklanmış ve aşı çalışmalarında gelinen son durum ülke ve dünya ölçeğinde ele alınmıştır. Bu güncelleme yazısının bir bölümü ise yakın zaman içerisinde hekimlere yönelebilecek sorulara ayrılmış ve "Sıklıkla Sorulan Sorular" başlığı altında geniş halk kesimlerinden hekimlere yönelebilecek olası soruların yanıtları verilmiştir. Dokuzuncu Ay Raporu benzer bir yaklaşımı tedavi konusunda da sergilemiş ve Türkiye'de farklı uzmanlık alanlarının yetkin temsilcilerine hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, kortikosteroid, antisitokin-antiinflamatuar tedaviler ile koagülopati yönetimine dair hekimlerin merak ettiği soruları yöneltmiştir.

20 Ocak 2020 tarihinde yayımlanan Onuncu Ay Raporu'nun tamamı ise Türkiye'nin aşılama faaliyetine başlaması da göz önüne alınarak hemen tümüyle aşı konusuna ayrılmış ve pandemiden orta-uzun vadede çıkış seçeneğini yaratacak bu konu aşıya erişim, acil kullanım onayı, aşı çeşitleri, aşılama hizmetleri, çocukların aşılanması, aşı sonrası istenmeyen etkiler, önceliklendirme, aşı tereddüdü, aşı haberciliği gibi yönleriyle analiz edilmiştir.

Türk Tabipleri Birliği tarafından yayımlanan son rapor 11 Şubat tarihlidir. Pandeminin onbirinci ayında yayımlanan bu raporda da aşı konusu bir güncelleme makalesi olarak Türkiye ve dünya geneli uygulaması olarak yeniden ele alınmıştır.

Sözün Sonu:

COVID-19 pandemisinin geçen bir yıllık dönemi dikkate alındığında gerek Sağlık Bakanlığı gerekse Türk Tabipleri Birliği tarafından yayımlanan rehber, rapor ve değerlendirmelerin erişkin hasta tedavisi konusunda değerli olduğu ve önemli bir boşluğu doldurduğu görülmektedir.

Bununla birlikte Sağlık Bakanlığı'nın rehberleri antiviral tedavi önerileri konusunda zaman içerisinde şekillenen bilimsel kanıtlarla çelişecek kimi bilgileri içermiştir. Türk Tabipleri Birliği rapor ve değerlendirmeleri ise antiviral tedavi seçenekleri konusunda sürecin başında daha ihtiyatlı ve eleştirel bir tutum sergilemiş, zaman ilerledikçe bilimsel kanıtların ışığında özellikle hidroksiklorokin konusunda karşıt bir konuma geçmiştir. Her iki yapı arasındaki bu farklılık aslında temelde eleştirel düşünme ve kanıt temelli öneri geliştirme tutumlarındaki ayrışmanın bir yansımasıdır. Erişkin tedavisi konusunda Türk Tabipleri Birliği kanıta yönelik araştırmaların planlanmasını ve tedavinin bu araştırma verilerine dayanması gerektiğini; Sağlık Bakanlığı ise tedavi seçenekleri hakkında dünyada sürdürülen araştırmaların çelişkili sonuçlarını paylaşmaktan imtina etmek, kendi verilerini paylaşmamak ve erken başlanan tedavinin etkili olduğuna dair kanıtı olmayan bir düşünceyi temel almıştır.

Kaynaklar

1. Öztürk R. COVID-19 salgınında rehber ve algoritmalar. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi. 2020; 56: 30-32. https://www.sdplatform.com/Dergi/1349/COVID-19-salgininda-rehber-ve-algoritmalar.aspx (Erişim Tarihi: 26.02.2021)
2. Türk Tabipleri Birliği. COVID-19 Pandemisi Değerlendirme Raporları. https://www.ttb.org.tr/kollar/COVID19/yayin_liste.php?Guid=1e54b472-de5f-11ea-a538-cd82211f39c1 (Erişim Tarihi: 27.02.2021).
3. Türk Tabipleri Birliği. COVID-19 Pandemisi 3. Ay Değerlendirmesi. https://www.ttb.org.tr/haber_goster.php?Guid=31e5e190-ac8d-11ea-8f74-358911b765d4 (Erişim Tarihi: 27.02.2021).
4. Türk Tabipleri Birliği. COVID-19 Pandemisi 7. Ay Değerlendirmesi. https://www.ttb.org.tr/haber_goster.php?Guid=87945eee-0c7f-11eb-8c8a-efeed974bb4d (Erişim Tarihi: 27.02.2021).
5. Türk Tabipleri Birliği. COVID-19 Pandemisi 8. Ay Değerlendirmesi. https://www.ttb.org.tr/haber_goster.php?Guid=194309e4-241d-11eb-a1e1-3f428dfd4b81 (Erişim Tarihi: 27.02.2021).

COVID-19 AŞILARI

Esin ŞENOL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

SARS-CoV-2 enfeksiyonu için önleyici aşılar

2019 yılı aralık ayında, sonradan SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Sendrom-Coronavirus-2) olarak tanımlanan yeni bir koronavirüs, Çin'in Wuhan kentinde artan pnömoni olguları ile başlayan bir salgına yol açmış, kısa süre sonra da hızla tüm dünyaya yayılarak bir pandemiye dönüşmüştür.

7 Ocak 2020'de, bu hastaların bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısından gerçek zamanlı ters transkriptaz polimerize zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemi ile izole edilen etken tanımlanarak, ilk genom dizisi 10 Ocak'ta virological.org'da yayımlanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 30 Ocak 2020'de COVID-19 hastalığını "Uluslararası Acil Durum", 11 Mart 2021'de ise "pandemi" olarak ilan etmiş; bu tarihlerden sonra da salgın başladığı kıtanın dışına, tüm kıta ve neredeyse tüm ülkelere yayılarak, milyonlarca kişinin hastalanmasına, ölmesine, işsiz ve okulsuz kalmasına yola açmıştır.

Bu süre boyunca tek ve en gerçekçi umut ise hastalığı önleyici ve şiddetini azaltan bir aşının bulunması olmuştur.

Bir aşı bulunmaması durumunda, ülkelerin geniş çaplı ve yeterli süre kapanmalar için gönüllü olmadıkları gerçeği de dikkate alındığında, dünya nüfusunun %40-70'i etkilenene kadar salgının süreceği, bu sürenin yıllara uzayacağı ve duyarlı gruplar başta milyarlarca ölüme yol açabileceği öngörülüyordu.

Aşıların geliştirilme süreçleri

Pandemi ya da acil halk sağlığı tehdidi olan koşullar olmadığında, bir hastalık için aşı geliştirilmesi yıllarca süren, klinik öncesi testler ve Faz-1, Faz-2 ve Faz-3 olarak tanımlanan ardışık klinik test süreçlerinden oluşur.

Preklinik çalışmalarda, hayvan deneyleri ile immunojeniste olup olmadığına bakılır.

SARS-CoV-2, için insan dışı primat modelleri kullanılmaktadır. Primatlar önce aşılanmakta sonra virüse maruz bırakılmaktadır.

Bu aşamada önemli bir toksisite olmaksızın, antikor yanıtı oluşturan aşılar için klinik çalışmalara başlanılmaktadır.

Faz-1: İnsan çalışmalarının ilk aşamasıdır, 18-55 yaş arasındaki 20-100 arasındaki az sayıda gönüllüde güvenlilik çalışmaları yapılırken bir yandan immunojeniste de bakılmaktadır.

Faz-2: Etkinlik ve güvenlilik daha geniş grupta araştırılır. Yüzlerce gönüllüde kısa süreli yan etkiler ve immunojenite bakılır.

Faz-3: Az sayıda aşı bu aşamaya ulaşır, binlerce insanda, etkinlik ve yan etki bakılır. Etkinlik önceden belirlenmiş bir kriterle, aşı alan ile plasebo alan arasındaki hastalıktan korunma farkıdır.

Bu aşamadaki çalışma sonucu hesaplanılan "etkinlik" formülü şöyledir; (aşılanmamış olanlarda atak hızı – aşılanmışlarda atak hızı /aşılanmamışlardaki atak hızı) X 100.

COVID-19 aşı çalışmalarında, Faz-1 ve Faz-2 veya Faz-2 ve Faz-3 çalışmaları çoğunlukla birleşik olarak sürdürülmektedir.

Aşı çalışmalarında hızlı sonuca ulaşmak bakımından önemli iki dönüm noktası, virüsün genomunun on gün gibi çok kısa bir sürede tanımlanılarak paylaşılması, diğeri de aynı virüs ailesinden, SARS-CoV-2 ile yakın benzerlikleri olan SARS-CoV-1 ve MERS-CoV için önceden yapılmış olan aşı çalışmalarından sağlanılmış olan veriler ve öğrenilenlerdir.

Her iki koronavirüs için aşı geliştirme süreçlerinde, klinik öncesi çok sayıda çalışma ve bazı küçük insan çalışmaları yapılmıştı.

Bu çalışmalarda ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda, virüsün yüzeyindeki dikensi çıkıntılarında bulunan ve hücredeki ACE2 reseptörlerine bağlanmayı sağlayan, S (spike) proteinin, uyarıcı hedef protein olduğu ve hangi immun cevapları uyardığında güvenilir ve etkin cevaplar oluşacağı belirlenmişti.

Bağlayıcı ve nötralizan antikorların, S1 bölümündeki reseptör bağlayıcı bölge olan RBD (Receptor Binding Domain) karşı geliştiği anlaşıldıktan sonra en etkin cevapların gelişmesi için nötralizan antikorlar, T-hücre cevapları olması ama virüs tarafından indüklenen bir immun-güçlendirilmiş cevap olmaması gerektiği belirlendi.

COVID-19 için aşı çalışmaları, hem daha önceki SARS-CoV-1 ve MERS-CoV aşı çalışma deneyimlerinden yararlanılarak hem de daha önce aşı geliştirmek için kullanılmış ve kullanılmamış farklı aşı mekanizmaları kullanılarak sürdürüldü.

İnaktif aşılar: SARS-CoV-2'nin hücre kültüründe üretilerek, kimyasal olarak inaktive edilmesiyle hazırlanılmaktadır. Böylece, kararlı olarak, doğal antijenik epitoplar ifade edilir.
İyi immun cevap oluşturmak için bu şekilde hazırlanılmış virüs, alüminyum veya farklı bir güçlendirici ile birleştirilmektedir.

Intramusküler (i.m) uygulanır.

Çin, Kazakistan ve Hindistan COVID-19 inaktif aşılarının geliştirildiği ülkelerdir.

Rekombinan protein aşılar: COVID-19 için, S protein, RBD (Receptor Binding Domain) veya VLP (Virüs Benzeri Partikül) gibi bağışıklık cevabını uyaracak hedef viral proteinlerin, memeli hücreleri, maya hücreleri, bitki veya böcek gibi hücre temelli bir sistemde sentezletilmesi ile elde edilirler. Canlı bir virüs gerekmediği için çok miktarda üretilebilme potansiyeli taşırlar.

Ancak, immun cevabın istenildiği şekilde uyarılması için uygun bir adjuvan kullanılmalıdır.
Bu platformda geliştirilen Novavax, saponin-temelli Matrix-M adjuvanı kullanılmıştır.

Faz-3 çalışmasını tamamlamış olan tek aşı Novavax olmakla birlikte, halen COVID-19 için geliştirilmekte olan aşıların %60'ı protein alt birim aşılarıdır.

Vektör aşıları: Yavaş çoğalan, inaktif veya çoğalmayan vektör aşıları bulunmaktadır.

COVID-19 için, adenovirüs gibi çoğalmayan bir virüs vektör olarak seçilip, hedef protein olan "S protein" vektöre sentezletilmek üzere geliştirilmiş aşılardır.

Adenovirüs vektör aşıları daha önce, HIV, tüberküloz, sıtma ve Ebola virüs için de çalışılmıştır.

Ancak, kullanılan vektör virüs insanda hastalık etkeni ise önceden bulunabilecek immunitenin, aşı etkinliğinde engel olabileceği düşünülmektedir. Bu engeli aşmak için, İngiltere'de çalışılan vektör aşısında, şempanze adenovirüs kullanılmıştır.

Bu platformdan iki adet vektör aşısı, adenovirus serotip 26 vektör aşısı (Ad26.CoV2.S; Johnson & Johnson) ve şempanze adenovirus vektör aşısı (ChAdOx; AstraZeneca) Faz-3 çalışmalarını tamamlamış, Johnson vektör aşısı FDA onayı almıştır.

İki aşı da hastalık nedeniyle hastaneye yatış ve ölümleri engellemekle birlikte, klinik hastalığı önlemek konusunda, özellikle varyant ile ilişkili olarak farklı etkinlik göstermiştir.

DNA aşıları: Aşının uygulandığı kişilerde, COVID-19 için "S protein" olan hedef proteini sentezletecek, hedef gen ve sentez uyarıcılardan oluşan, plazmid DNA uygulanması temeline dayanır. Kararlı plazmid DNA, *Escherichia coli*'de kolayca üretilebilir

RNA aşıları: İlk kez aşı geliştirmede kullanılan bir teknololoji ile geliştirilen bu aşılar, COVID-19 için geliştirilen ve üretilen ilk aşılar oldu.
Sentetik olarak üretilen ve bir lipid nanopartikül içine yerleştirilen mRNA aşıları, S proteinin kararlı formunu kodlamaktadır. Aşının uygulandığı kişi, verilen mRNA'dan S proteinini kodladığında immun cevap başlamaktadır.

Tamamen laboratuvar koşullarında üretildikleri için çok miktarda üretilebilme kapasiteleri vardır.

Pfizer-BioNTech ve Moderna tarafından geliştirilen mRNA aşıları, Faz-3 çalışmalarında klinik hastalığın önlenmesi için %90'dan fazla etkinlik göstermiştir.

Ayrıca istenilen şekilde T-hücre immunitesi geliştirdiği gösterilmiştir.

Her iki aşı da, iki doz uygulanmakla birlikte, Moderna aşısı ilk dozdan sonra %80, Pfizer -BioNTech aşısı ise %50 immunite geliştirmektedir. Ayrıca önceden enfekisyonu geçirenlerde, tek doz ile yeterli cevap oluşturacağına ilişkin veriler bulunmaktadır.

Bu teknoloji, başka hastalıklar için de yeni aşı geliştilmesi konusunda umut vermektedir.

Çocuklarda ve farklı varyantlarda çalışmalara başlanılmıştır.

COVID-19 aşıları ile ilişkili ilk insan çalışmaları, Mart 2020'de başlamıştır.

Mevcut durumun ciddiyeti ve etkileri dikkate alınarak, aşıların geliştirilme süreçleri kadar aşı onay süreçleri de hızlandırılmıştır.

Geliştirilmiş olan aşıların onayları için başvurdukları kuruluşlar olan FDA (Food and Drug Administration; Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi) ve EMA (European Medical Agency; Avrupa İlaç Ajansı) gibi uluslararası kuruluşlar, aşı onay süreçleri için olağan dönemlerdeki, Faz-3 sonrası 6 ay ile 2 yıl olan bekleme süresini, son gönüllü alımından sonra 2 aya indirmiş ve Acil Kullanım Onay (AKO) süreçlerini devreye sokmuşlardır.

FDA 30 Haziran 2020'de yayımladığı bir bildirge ile ilk kez 2013 yılında gereklilik durumları için yayınlanmış olan AKO'yu, COVID-19 için, Faz-3 çalışma ile etkinlik, kalite ve güvenlilik verilerinin ve koşulların sağlanması durumunda olmak üzere devreye sokmuştur.

Aslında, enfeksiyon önleyici aşılar için en az 3000 bin gönüllüde yan etki verisi istenilmektedir. Ama burada, etkinlik için yeterince iyi seçilmiş örneklem büyüklüğünün güvenlilik verisi için yeterli olacağı belirtilmektedir.

Etkinlik için, aşılananların hastalıktan korunduğunun ya da şiddetinin azaldığının gösterilmesi gerekmektedir.

Aşıların Faz-3 çalışmalarındaki gönüllü sayısı, genellikle otuz bindir çünkü çalışmalar için belirlenen altı aylık izlem süreci için bu sayının sonuca götüreceği tahmin edilmektedir.
FDA'nın etkinlik için asgari koşulu, %50 ve %95 Güvenilirlik Aralık (CI :Confidence Interval) içindeki alt sınırın ise en az %30 olmasıdır.

DSÖ'de etkinlik için asgari kriter olarak net %50 ama %70'in tercih edilir olduğunu ve yaşlılarda da etkinlik ile uyumlu sonuçlar önermektedir.

Bu bölümün yazıldığı, Mart 2021 tarihi itibariyle, FDA'dan bu şekilde, AKO ile onay alan iki m-RNA ve bir vektör aşısı, sırasıyla şunlardır;

- BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı)

- mRNA-1273 (Moderna COVID-19 aşısı)

- Ad26.COV2.S (Janssen COVID-19 aşısı)

Faz-3 çalışmalarını tamamlayan ve farklı ülkelerde kullanılmakta olan başka aşılar da bulunmaktadır.

Bu aşılar ve özellikleri Tablo'da verilmektedir.

Faz-3 aşamasına gelmiş ve tamamlanmış tüm aşıların, hayvan ve erken insan çalışmalarında emniyetli olduğu ve antikor oluşumunu sağladıkları gösterilmiştir.

Aşıların tümünde, ateş, titremeler, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, eklem eğrisi gibi sistemik yan etkiler gözlenmiştir. Bugüne kadar elde edilen verilere göre hiçbirinin ciddi yan etki oluşturmadığı gözlenmektedir.

Faz-3 çalışmalarını tamamlamış ve detaylı olarak yazmış ya da kısa bir rapor olarak bildirmiş tüm aşılar, semptomatik COVID-19'u önlemektedir.

Ancak aşıların, salgın dinamiğinde önemli rol oynayan, mikrobiyolojik olarak doğrulanan SARS-CoV-2 enfeksiyonunu yani bulaşmayı önleyip önlemediği ve aşılar ile gelişen bağışıklık süresi bilinmemektedir.

2020 yılının sonlarından itibaren önem kazanmaya başlamış varyantlar, aşıların etkililiklerini azaltabileceği endişesine yol açmaktadır.

İngiltere'deki B.1.1.7 varyantının aşıların etkisini azaltmadığı gösterilmektedir.

Güney Afrika'daki B.1.351 varyantı ile yapılan çalışmalarda, AstraZeneca aşısının nötralizan antikorlarının çok düşük etkinlik gösterdiği, korumayabileceği, Pfizer/BioNTech, Moderna ve Novavax aşılarının koruyuculuğu için en az iki doz gerektiği, iki doz aşı arasında aşı etkinliğinin az olacağı düşünülmektedir.

Aşı firmaları mevcut aşılar için özellikle B.1.351 varyantına karşı, S protein bileşenlerini yeniden tasarlamaktadırlar.

Sonuç olarak, bir yıldan uzun bir sürede, milyonlarca ölüme, işsizlik ve milyarlarca çocuğun okulsuz kalmasına yol açan pandemi sürecinin en olumlu gelişmesi, artık pandemiyi de bitirebileceğini, ağır hastalık ve ölümü azalttığını bildiğimiz emniyetli ve etkili aşıların bulunmuş olmasıdır.

COVID-19 kitle aşılaması, 2020 yılının aralık ayında, İngiltere'de başladı.

Tablo: COVID-19 aşıları genel

Üretici	Aşı Platformu	Durumu	Faz3 gönüllü sayısı	Doz sayı ve aralığı	Semptomatik hastalık için etkinlik	Ağır hastalık için etkinlik	Saklama koşulları
Pfizer/ BioNTech	mRNA	KO;US,EU ve UK	43.661	2 doz 3 hafta arayla	%95 Birinci dozdan 7 gün sonra ; %52	Aşı grubu: 1 (n≈18,000) Plasebo grubu: 9 (n≈18,000)	Derin dondurucu (–80 ve –60°C) Sonra 2 hafta dondurucu (–25ve -15°C) Sonra 5 gün buzdolabı (2- 8°C)
Moderna	mRNA	AKO : US, EU ve UK	30.351	2 doz 4 hafta arayla	%94.1 ikinci dozdan 14 gün sonra % 92.1 birinci dozdan 14 gün sonra	Aşı grubu: 0 (n≈6,000) Plasebo grubu 30 (n≈14,000)	Dondurucu (–25 ile –15°C) 30 güne kadar buzdolabı (2 - 8°C)
Astra Zeneca	Vektör	AKO :DSÖ /Covax, UK, Hindistan ve Meksika	30.000	2 doz Üretici:2. doz 4-12 hafta arayla öneriyor DSÖ:8-12 hafta arayla öneriyor	%70 2 doz arası 3 ay olduğunda etki %82.4	Aşı grubu: 0 (n≈14,000) Plasebo grubu: 2 (n≈6,000)	Buzdolabı (2-8 °C)
Johnson & Johnson/ Janssen	Vektör	AKO;US	45.000	1 doz	US: %72 Güney Amerika: %66 Güney Afrika: %57 28. gün	28 gün sonra; %85 49 gün sonra: %100	Buzdolabı (2-8 °C)
Novavax	Rekombinan protein		30.000	2 doz 3 hafta arayla	%89 %60 Güney Afrika	Aşı grubu 0, plasebo grubu: 1 (n toplam: 15.000)	Buzdolabı (2-8 0 °C)
Gam-COVID-Vac Sputnik V Gameleya Enstitütüsü	Vektör	AKO: Rusya, Belarus, Arjantin EMA başvurusu var Sırbistan , BAE, Cezayir Filistin Mısır	20.000	2 doz 3 hafta arayla	%92	Aşı grubu; 0 (n:15.000) Plasebo grubu: 20 (n: 15.000)	Sıvı form: Dondurucu (–18°C) Dondurulup kurutulmuş (2 -8°C)

Tablo 2'nin devamı Türk Tabipleri Birliği dokümanları

Üretici	Aşı Platformu	Durumu	Faz3 gönüllü sayısı	Doz sayı ve aralığı	Semptomatik hastalık için etkinlik	Ağır hastalık için etkinlik	Saklama koşulları
Sinovac Coronovac	İnaktif	AKO: Çin, Brezilya, Kolombiya, Bolivya , Şili, Uruguay, Türkiye, Endonezya ve Azer-baycan		2 doz 14 gün arayla	Faz 3 verisi yayınlanmadı Rapor edilen etki; Brezilya: 2. dozdan 14 gün sonra % 50.38 hafif, %78 hafif-ağır Endonezya : %65 Türkiye: %83.5	Bilinmiyor	Buzdolabı (2-8 0 C)
Sinofarm	İnaktif	AKO: Çin, BAE, Bahreyn, Sırbistan, Peru, Zimbabve		2 doz 21 gün ara	Faz 3 verisi yayınlanmadı Rapor edilen etki :%79 ve %86	Bilinmiyor	Buzdolabı (2-8 0 C)

Güncel olarak farklı platformlardan yedi değişik aşı ile 115 ülkede aşılama sürüyor.

Toplum bağışıklığının sağlanabilmesi için bulaşma katsayası: Ro 2,5-3,5 ve %80 etkili olan bir aşı ile toplumun %75-90'ının, kısa bir sürede aşılanması gerekmektedir.

Aşıları doğrudan birbiri ile karşılaştıran çalışmalar bulunmadığı için, öneri, aşılardan hangisi ulaşılabilir ise yapılmasıdır.

Şu anda uygulanmakta olan aşıların uzun dönem güvenlik ve etkililik sonuçları izlenmektedir.

Kaynaklar

1. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen SD, Jin H-J et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. Military Medical Research. 2020;7(1):1-10.
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020;92(4):418-23.
3. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases-Wuhan, China 2019-2020. China CDC Weekly. 2020;2(4):61-2.
4. US Food and Drug Administration. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry.June 2020 https://www.fda.gov/media/139638.
5. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. April 2020. https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines.
6. Creech BC,Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines JAMA Published online February 26, 2021.
7. Anderson et al. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination, www.thelancet.com Vol 396 November 21, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32318-7.
8. Moore JP. Approaches for Optimal Use of Different COVID-19 Vaccines Issues of Viral Variants and Vaccine Efficacy JAMA Published online March 4, 2021.

Diyarbakır Salahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi çalışanı Esra ALAKUŞ'u COVID-19 nedeniyle kaybettik. Ailesine ve tüm sağlık camiasına başsağlığı diliyoruz
Esra ALAKUŞ
Türk Tabipleri Birliği
Cihan hastanesinin personeli koronaya yenildi
ACI KAYBIMIZ
Üyemiz Dr. Orhan ÇAŞKURLU'yu COVID-19 Sebebiyle Kaybettik
SAĞLIK CAMİASI YASTA
Gaziantep'te bir doktor daha koronavirüsten yaşamını yitirdi
COVID-19 MÜCADELESİNİN 1 YILINDA YAŞAMINI YİTİREN TÜM SAĞLIK ÇALIŞANLARINI ANIYORUZ
KAYSERİ'DE ECZ. CEM SEYHAN KORONAYA YENİK DÜŞTÜ
BİR FOTOĞRAFÇI DOSTUMUZU COVID-19 NEDENİYLE KAYBETTİK
Cuma KARA
SAMSUN ECZACI ODASI
VEFAT VE BAŞSAĞLI
TÜRK TABİPLERİ BİRLİ
MİLLİ EĞİTİM
TÜM RESMİ KURU
ETELERİ VER
sun'da eczacı
mia Yüksel
naya yenildi
ato.org.tr