

# PANDEMİ SÜRECİNDE ÖĞRENME VE BİLGİ ÜRETME SÜREÇLERİMİZ: SWOT ANALİZİ

## Abdullah Saymer

Tıp Doktoru, Profesör, Türk Toraks Derneği Üyesi

Pandemi boyunca, klinisyenler süreç ve hasta yönetimini bilimsel kanıtlara dayandırmaya çalışmıştır. Bilimsel veri akışının çok hızlı ve çok yüksek debili olması heyecan verici olmakla birlikte, bu verilerin izlenmesi aynı oranda güç olmuştur. Pandemi öncesi döneme göre bilgiyi güncel tutmak ve, daha önemlisi, kendi deneyimimizi biriktirmek, değerlendirmek ve ileriye dönük sonuçlar çıkarmak için çok fazla enerji ve zaman ayırmak gerekmiştir. Yine de, yayınlanan bu bilimsel çalışmalar ve klinik gözlemler sayesinde SARS-cov-2 enfeksiyonu hakkında birkaç ay önceye göre kendimizi çok daha donanımlı hissetmemiz ve bu donanımla hastalarımıza (ya da, daha genel anlamda pandemi yönetimine) daha güvenle yaklaşabilmemiz mümkün olmaktadır. Diğer yandan, bu bilgi akışının güvenilirliğini ve birikimini zorlayan etkenlerle de karşılaşmıştır:

- Özellikle pandeminin ilk yarısında yayınlanan ve çoğunluğu Çin kaynaklı olan bilimsel çalışmaların büyük oranda gözlemsel nitelikte ve yanlılığa açık olması, titiz ve bağımsız hakem değerlendirmesinden geçmemeleri nedeniyle, pek çoğunun sunduğu veriler, izleyen daha nitelikli çalışmalarla desteklenmemiştir. Ancak pandeminin ikinci yarısında çok daha büyük hasta popülasyonlarında yapılan, daha nitelikli bilimsel çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır.
- Sağlık Bakanlığı'nın uygulamaları sık değişmiştir. Bunlara örnek olarak tanı testlerinin (PCR) istenme koşullarındaki, temaslıların taranma ilkelerindeki, tanıda kullanılan kitlerdeki ve bu kitlerin kurumlar tarafından edinilmesindeki, tanı merkezlerinin (yetkilendirilmiş laboratuvarların) sayısındaki ve seçilme süreçlerindeki değişiklikler gösterilebilir.
- Temel tanı yöntemi olan PCR testi, gerçek yaşamda, COVID-19 ön tanısıyla izlenen hastaların yüzde 40-70'inde pozitif bulunmuştur. Bu görece düşük oranlarda, örneğin alınmasındaki hatalar, transportu ve işleme konmasındaki aksaklık ve gecikmelerin de payı olduğu düşünülmektedir. Pek çok hekim, pek çok hastada mikrobiyolojik kanıt olmadan, klinik yargıya dayanarak karar vermek ve tedaviyi yönetmek durumunda kalmıştır. Bu güçlüğe, zaman zaman

Pandemi boyunca, klinisyenler süreç ve hasta yönetimini bilimsel kanıtlara dayandırmaya çalışmıştır. Bilimsel veri akışının çok hızlı ve çok yüksek debili olması heyecan verici olmakla birlikte, bu verilerin izlenmesi aynı oranda güç olmuştur.

PCR kitlerinin değişmesine bağlı tanı zorlukları eklenmiştir. Diğer yandan, PCR (-) olmakla birlikte klinik ve radyografik bulgularla COVID-19 tanısı konulan hastaların genel olarak PCR (+) hastalara göre daha iyi bir klinik seyir gösterdiği gözlenmiştir.

Bu dönemde, Pubmed’de “COVID-19” anahtar kelimesi girildiğinde 52.000’den fazla yayın olduğu görülmektedir. Bu çalışmalar içinden izleyebildiklerimizden öğrendiklerimizin bir kısmı aşağıda özetlenmiştir:

- Hastalık yaşlılarda ve kronik hastalığı olanlarda daha ağır seyretmekle birlikte, genç nüfusta da sıklıkla gelişmektedir. Diğer yandan, enfekte hastaların kabaca yüzde 20 ile 80’inin asemptomatik (semptomsuz enfeksiyonu geçiren) ya da presemptomatik (tanı konulduğunda semptomu olmayan ama izleyen günlerde semptomları ortaya çıkan) olduğu gözlenmektedir (1). Genel olarak gençler daha yüksek oranlarda asemptomatik olmaktadır. Bu nedenlerle, pandeminin kontrolünde asemptomatik bireylere de tanı konulması ve gerekli izolasyon önlemlerini almalarının sağlanması çok önemlidir.
- Virusun yüzeylere temasla bulaşma riskinin görece düşük olduğu; buna karşılık, başlangıçta pek önemsenmezken, aerosoller yoluyla bulaşmasının da mümkün olduğu ve kapalı ortamlarda bulunanlar ve sağlık çalışanları için önemli bir risk oluşturduğu düşünülmektedir (2).Başta hidroklorokin ve ritonavir/lopinavir olmak üzere COVID-19 tedavisinde öncelikle kullanılan bazı antivirallerin etkili olmadığı görülmüş (3, 4); buna karşılık, influenza gibi başka viral enfeksiyonlarda hiç etkili bulunmayan, hatta kullanılmasının zararlı olabileceği belirtilen sistemik kortikosteroidler solunum yetmezliği olan COVID-19’lu hastalarda olumlu klinik sonuçlar sağlamıştır (5).
- Hastalığın aktif dönemi kabaca iki evreden oluşmaktadır. İlk hafta genellikle viral replikasyon ile ilişkili pnömoninin, izleyen dönemde ise virusa karşı yangının ön planda olduğu patolojik bir süreç ön plandadır (6). Bu ikinci evre, bazen sitokin fırtınası olarak tanımlanan çok yoğun bir yangısal aktivite ile seyredebilmektedir. Patolojik altyapıdaki bu farklılığın tedavi seçimlerinde (antiviral, immun plazma, antiinflamatuvar vb) dikkate alınması gereklidir.
- Virusa karşı gelişen bağışıklık konusunda hâlâ bilgi eksikliğimiz vardır. Her hastada aynı düzeyde nötralizan antikorlar gelişmediği, gelişen antikorların aylar içinde kaybolabileceği gözlenmektedir; buna karşılık, enfeksiyon sonrasında, rutin testlerle kolay değerlendirilemeyen hücresel bağışıklığın da geliştiğine ilişkin bilgiler vardır (7). Diğer yandan, giderek artan sayıda, önceden enfekte olup izlemde PCR (-) hale gelen ama ardından re-enfeksiyon ile yeniden başvuran hastalara rastlanılmaktadır (8-10). Bu hastalarda re-enfeksiyonun, antikorların kaybolmasından mı, yoksa virusun mutasyon geçirmesi sonucunda var olan immun yanıtın kaçabilmesinden mi kaynaklandığı henüz net bilinmemektedir. Hasta eğer yeterli hücresel bağışıklık oluşturabilmişse, bu tür re-enfeksiyonların gelişmesinin mümkün olabileceği, ama ağır seyretmemesi beklen-

Pandeminin kontrolünde asemptomatik bireylere de tanı konulması ve gerekli izolasyon önlemlerini almalarının sağlanması çok önemlidir.

İlk hafta genellikle viral replikasyon ile ilişkili pnömoninin, izleyen dönemde ise virusa karşı yangının ön planda olduğu patolojik bir süreç ön plandadır

mektedir. Bu konuda yeterli klinik bilgi ve deneyime henüz sahip olmadığımız anlaşılmaktadır.

Tüm bu genel klinik bilgilerin yanısıra, Türk toplumuna özgü klinik bilgilere (örneğin, ağır enfeksiyon ve mortalite için risk faktörleri, ilaç yan etkileri), ülkemizde uygulanan tedavilerin klinik sonuçlarına ve ülkemizin epidemiyolojik verilerine de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bilgilerin iki kaynağı olabilir. Birincisi, Sağlık Bakanlığı'nın ve Sosyal Güvenlik Kurumu'nun elinde çok büyük bir veritabanı oluşmuş olması gerekmektedir; ancak bu veritabanından bugüne (07.09.2020) dek hiçbir veri, bulgu ya da analiz sonucu paylaşılmamış, herhangi bir makale yayınlanmamıştır. İkinci kaynak, bu hastaları izleyen hekimlerin ellerindeki verilerdir. Bu verilerden araştırmalar ve yayınlar üretilmesi, bilindiği gibi, Sağlık Bakanlığı iznine bağlanmıştır. Bu izin zorunluluğu hem araştırmacılara zaman kaybettirmiş, hem de çok merkezli bağımsız araştırmalara (en azından bir kısmına) izin verilmemiştir. Bakanlığın izin kararında değerlendirmeye aldığı parametreler bilinmemektedir. Dolayısıyla, maalesef bu aşamada lokal verilerden büyük oranda yoksun olarak sağlık hizmetleri ve pandemi yönetimi sürdürülmektedir.

Pandemi yönetiminde, daha spesifik olarak COVID-19 hastalarının tedavisinde, temel tercih, pandeminin başından itibaren, hastaların bir şekilde antiviral tedavi alması yönünde olmuştur. Bu nedenle, rehberler düzenli olarak güncellenmiş ve tüm hastalara tedavi verilmesi yaklaşımı benimsenmiştir. Buna karşılık, ağırlıklı olarak Batılı ülkeler, var olan ilaçların hiçbirinin etkinliği konusunda yeterli kanıt olmaması nedeniyle, farklı bir yaklaşımı benimsemişler, pek çok ülke ya da merkezde tedaviler hastalara bir klinik araştırma çerçevesinde uygulanmıştır. Bu durumda, hastaların bir kısmına plasebo (standart destekleyici tedavi), bir kısmına ise araştırma ilacı uygulanmıştır. Bu yaklaşım sayesinde, hangi tedavi yaklaşımlarının etkili (örneğin, solunum yetmezlikli hastalarda sistemik steroid), hangi ilaçların etkisiz olduğu (örneğin hidrosiklorokin, lopinavir/ritonavir), anti-sitokin tedavilerin (örneğin, tosilizumab) (11) mortaliteyi ne oranda azalttığı, ne oranda sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yol açtığı öğrenilebilmiştir. Randomize, plasebo kontrollü çalışmaların yanısıra, yine Batılı ülkelerde COVID-19 hastalarının kaydedildiği büyük veritabanlarına dayanan, hasta popülasyonunun büyüklüğü nedeniyle yüksek kanıt düzeyinde veri sağlayan retrospektif çalışmalar da yayınlanmıştır.

Üzüntüyle belirtmek gerekir ki, anlatılan nedenlerle, şimdiye dek, ülkemizden yüksek düzeyde bilimsel kanıt sağlayan araştırma yayınlanmamıştır. Zor koşullara karşın COVID-19 bilgi dağarcığına katkıda bulunan araştırmacılarımızı kutlamak gerekir. Bilim ve sağlık yönetiminin bu deneyimden ileriye dönük sonuçlar çıkarması umulmaktadır.

### Kaynaklar

1. Nikolai LA ve ark. Asymptomatic SARS-cov-2 infection: Invisible yet invincible. Int J Infect Dis 2020 Sep 3; S1201-9712(20)30706-2.
2. Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. Lancet Respir Med 2020 Sep; 8: 914-24

İzin zorunluluğu hem araştırmacılara zaman kaybettirmiş, hem de çok merkezli bağımsız araştırmalara (en azından bir kısmına) izin verilmemiştir. Bakanlığın izin kararında değerlendirmeye aldığı parametreler bilinmemektedir. Dolayısıyla, maalesef bu aşamada lokal verilerden büyük oranda yoksun olarak sağlık hizmetleri ve pandemi yönetimi sürdürülmektedir.

3. Fiolet T ve ark. Hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.022
4. Cao B ve ark. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020 May 7; 382: 1787-99
5. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJM0a2021436
6. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother* 2020. PMID: 32768971
7. Shah VK ve ark. Overview of immune response during SARS-cov-2 infection: lessons from the past. *Front Immunol* 2020. PMID: 32849654
8. To KK ve ark. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis* 2020. PMID: 32840608
9. Gousseff M ve ark. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound ? *J Infect* 2020. PMID: 32619697
10. Kang H ve ark. Retest positive for SARS-cov-2 RNA of recovered patients with COVID-19: Persistence, sampling issues or re-infection ? *J Med Virol* 2020. PMID: 32492212.
11. Somers EC ve ark. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020 Jul 11. DOI: 10.1093/cid/ciaa954