

COVID-19 HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİ VE TEDAVİSİ: BİLİM VE BİLİM ETİĞİ AÇISINDAN ELEŞTİREL BİR İRDELEME*

Banu ÇAKIR**, Volkan KORTEN***, Hasan YAZICI****

Öz: COVID-19 pandemisiyle mücadelede ülkemiz ve global bağlamda başarılı olamadığımız ağı. Mücadeleyi yönetenlere ve bilim insanlarına toplum güveni giderek aşıyor. Yazımızın amacı salgın yönetiminin hem genel epidemiyoloji kuralları, hem de eldeki nesnel tedavi verileri açısından bilim ve bilim etiği ışığında ve özellikle ülkemizde gözlenenler açısından eleştirel bir irdelemesini yapmaktır. Bu bağlamda: 1. Toplumda bulaş yükünü saptamakta çok önemli bir araç olan filyasyon ülkemizde halen uygulandığı gibi sadece ileriye değil, geriye dönük olarak da uygulanmalı; 2. Salgının gidişini toplumla paylaşırken tüm ülke bazında veriler yerine her bir veriye nasıl erişildiğini açıkça belirten, dar coğrafi bölgelere ait ve bilimsel denetime olanak veren veriler açıklanmalı; 3. Salgınla başarılı bir mücadelede başta sivil toplum örgütleri olmak üzere salgının etkilediği tüm paydaşlarla karşılıklı yardımlaşma yollarını açıp karşılıklı güveni sağlamak titizlikle gözetilmelidir. Tedavide doğrudan hastalık nedeni olan virüse karşı etkili bir ilaç henüz geliştirilememiştir. Halen tedavide kullanılan ilaçlardan dexametazon'un ağır hastalarda 28 günde ölümcüllüğü azalttığı bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Bir antiviral ajan olan remdesivir'in hastalık süresini bir miktar kısalttığı ve iyi bir olasılıkla ölümcüllüğü de yine bir miktar azalttığı gösterilmiş olup, ancak değişik hasta gruplarında etkisini ayrıntılı olarak gösteren araştırmalar henüz yoktur. Bunlar yanında ülkemiz dahil bazı ülkelerde yaygın olarak kullanılan hidroklorokin ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olup, bu ilacın COVID – 19 tedavisinde işe yaramadığı gibi kimi hastada kardiyak yan etkiler nedeniyle tehlikeli olabileceği yönünde kesin bilimsel veriler bulunmaktadır. Yine ülkemizde yaygın olarak kullanılan favipiravir isimli influenza ilacının bilimsel olarak olumlu etkisi henüz gösterilmemiştir. Özetle, gerek ülkemiz gerekse de global açıdan COVID-19 mücadelesinde bilimsellik ve bilim etiği açısından sorunlar vardır. Unutmamız gereken kötü örneğin örnek olmaması gerektirir.

Anahtar sözcükler: COVID-19, şeffaflık, veri sunumu, filyasyon, remdesivir

The Epidemiology and Management of Covid-19 Disease: A Critical Appraisal of The Science and Scientific Ethics

Abstract: It is apparent that we are neither locally or globally successful in our fight against the COVID-19 pandemic. The public faith is gradually being eroded in the managers of this fight as well as in the scientists involved. The aim of this paper is a critical appraisal of mainly the local aspects of this fight in accordance with epidemiologic and therapeutic principles informed by science and its ethics. In this line we propose: 1. Case-tracking is the most important tool in assessing the burden of infection in the population. Retrospective rather than solely prospective tracking, as locally used, should be started; 2. In sharing the pandemic information with the public: Crude data are not useful. Instead data about the smaller settlement units as how and from they were collected well as the actual definitions of various entries in the data set should be shared, allowing a scientific evaluation of these data; 3. Special care should be given to keep open the dialogue between the various stakeholders of this pandemic, to secure their help and win their trust. There is yet no specific treatment against the virus that causes COVID-19. Among the various medications used in its management dexamethasone has been scientifically shown to decrease the mortality rate at 28 days among the severely ill patients. Remdesivir has been shown to decrease the hospital stay, again in severely affected patients in randomized controlled studies. It very probably decreases mortality as well while its efficacy among different patient subsets are yet to be shown. There has been a plethora of studies with hydroxychloroquine, still widely used in our country and in some other countries, which have convincingly shown that it has no significant therapeutic efficacy. Another agent currently used in our country is favipiravir, an anti-influenza agent for which an efficacy of its use in COVID-19 is yet to be shown. In brief, there are problems both locally and globally in terms of a scientific approach and ethics in our fight against COVID-19. The global nature of these problems however, should never be an excuse for our decisions locally.

Key words: COVID-19, transparency, data presentation, case-tracking, remdesivir

Giriş

COVID - 19 pandemisi tüm gücüyle devam ediyor. Tedavisinde etkileri kanıtlanabilmiş çok az sayıda ilaç var. Aşı çalışmaları yoğun, umut verici gelişmeler de var ancak global bağlamda ne derece etkili

olacaklarını kestirebilmek için sabırlı olmak gerek. Bütün bunlar yanında pandeminin süregeldiği ülkelerin büyük çoğunda toplumun pandemiyle savaşa, özellikle maske ve mesafe kurallarına uyumu

* Yazar adları alfabetik olarak sıralanmıştır.

**Prof. Dr., Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Halk Sağlığı AD, Ankara (ORCID No: 0000-0001-6645-6527)

***Prof. Dr., Marmara Üniv. Tıp Fak. Enfeksiyon Hast.ve Klinik Mikrobiyoloji AD (ORCID No: 0000-0002-9991-814X)

****Prof. Dr., Academic Hospital, İstanbul (ORCID No: 0000-0001-6436-1639)

Geliş Tarihi / Received: 29.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 11.04.2021

oldukça yetersiz. Herhangi bir toplumsal felaketle mücadelede en önemli silah olan toplumun yöneticilere ve bir yerde bilime güveni korkarız giderek aşınıyor. Güven aşınmasının ilk olumsuz çıktısı ise doğal olarak pandeminin yönetilemez bir hale gelmesi.

Söz konusu güven aşınmasının ikinci, pek de üzerinde durulmayan bir çıktısı toplumda *ortak akıl* etkisinin azalması (Yazıcı, 2020). Churchill'in ünlü "Savaş askerlere bırakılmayacak kadar ciddi bir iş-tir." sözünün temelinde yatan da budur. Ülkemiz de dahil olmak üzere birçok ülkede pandemi'nin idaresi politikacılar ve bir grup az sayıda hekimle yürütülmeye çalışılmaktadır. Hele ülkemiz gibi merkez otoriteye geleneksel olarak aşırı bel bağlanmış toplumlarda *ortak akıl* hemen tamamen sahnedeki çekilmiştir. Halbuki fizikçilerden aşçılara, hukukçulardan zerzevatçılara kadar hepimizin, herkesin aklına, pandemiyle mücadelede gereksinim var. Sakın sadece çok seslilik ve demokrasi çağırısı yapıyoruz sanmayın. Altını çizmek istediğimiz ortak akıl gereksiniminin pandemiyle savaşta olabildiğince faydacı ve işlevsel olduğu.

COVID -19 mücadelemizde toplum güveni ve ortak akıl yanında üçüncü yaşamsal öge bilim kurallarına ve etiğine titiz bir uyum. Yazımızın ana amacı işte bu yaşamsal ögeler ışığında, epidemiyoloji kuralları ve ilaç çalışma/televi uygulamaları açısından ve özellikle ülkemiz bağlamında bir irdeleme yapmak.

Salgın kontrolünde epidemiyologların, devletlerin ve sivil toplum kuruluşlarının rolü – COVID 19 pandemisinde ne oldu, ne olmalı?

2019 sonunda Wuhan (Çin)'de ortaya çıkıp aylar içinde pandemiye dönüşmüş olan COVID-19 salgınının aralarında kuşkusuz bizim de bulunduğumuz çok sayıda ülkeyi hazırlıksız yakaladığı kesindir. Söz konusu hazırlıklı olmamak hali sadece salgınla mücadelede yetersiz mali kaynak, araç, gereç kısıtlılığından ibaret olmayıp, en az azından bunlar kadar önemli aşağıda sıralamaya çalıştığımız bir dizi kavram vardır.

1. Bulaşıcı hastalık salgınlarında semptomu olan, tedavi gerektiren hastalar kadar, medikal tedavi gerektirmeyen, hatta semptomu olmasa da "bulaştırıcılık" özelliği olan kişilerin tanımlanmasının önemi ve filyasyon. Artık biliyoruz ki COVID -19 hasta ve taşıyıcıları enfeksiyonu bulaştırabiliyor. Bulaştırma süresi ortalama 10.9 (standart sapma=3.95) gün olup, bulaş semptomların ortaya çıkmadan evvelki 1-3 gün içinde başlamaktadır (Biggerstaff ve ark., 2020).

Presemptomatik, özellikle asemptomatik kişilere bağlı bulaş, kişinin toplum içinde "fark edilmeden" gez(ebil)mesi nedeniyle, enfeksiyonun hızla yayılmasına neden olacaktır (CDC, 2020). İnfekte kişilerin bir alt kısmı çok (süper) bulaştırıcı olarak salgının yayılımını arttırmaktadır. "Çok bulaştırıcılık" bulaştırıcının biyolojik özelliklerinden ziyade yüksek sesle konuşmak, bir gecede çok sayıda bara gitmek gibi, sosyal davranışlarıyla ilgilidir (Cave, 2020; Lyond-Smith ve ark., 2020). Bu nedenle, çok bulaştırıcı kişiler yerine çok bulaştırıcı olay ve ortamların varlığından bahsedilmesi ve bu ortamların belirlenmesine çalışılması önemlidir (Endo ve ark., 2020 Wang ve ark., 2020; Cheng ve ark., 2020).

2. COVID-19 pandemisi yönetiminde en emek yoğun ve toplumun primer ve sekonder korunması açısından etki potansiyeli en yüksek yaklaşım filyasyon (bulaş kaynağı ve hastanın temaslarının bulunup, izlenmesi) uygulamalarıdır. Temaslı takibi ileriye veya geriye dönük olabilir. Uygulama ülkemizde (SB COVID-19 web sayfası- rehberler) semptomu olan ve PCR test pozitifliği saptanan kişilerin son 3 (revize rehberlerde son 7 gün) içinde temas ettiği kişilerin saptanması; bu kişilerin yaşam alanlarına gidilerek, semptom sorgulaması yapılması, semptom varsa (revize rehberlerde değişmiştir) test yapılması ve test sonucu/temas yakınlığına göre bu kişilerin kendilerini ev ortamında izole etmesi şeklinde olmuştur. Test pozitif olanlara ilaç başlanmakta, aile hekimleri tarafından periyodik olarak telefon ile izlemleri, gerekli görürlerse hastane yatışları yapılmaktadır. Bu şekli ile yapılan uygulama "ileriye dönük bir temaslı takibidir". Söz konusu uygulamada semptomlardan 1-3 gün öncesinde bulaşıcılığın başladığı esas alınarak, bulaştırma potansiyelinin başından itibaren kimlerle temas edildiği anlaşılmasına çalışılmakta ve bu kişilerin erken dönemde yakalanması ve salgın zincirinin kırılması esas alınmaktadır. Oysa ki temaslı kişiler enfekte olsalar dahi tespit anında semptom vermeyebilir/testi yanlış negatif çıkabilir. Bu uygulamada karantina, takip ve test tekrarına orantılı olarak bulunan enfekte birey sayısı azalır çoğalacaktır (Biggerstaff ve ark., 2020). Öte yandan, hasta olduğu tespit edilen kişinin (en uzun inkübasyon dönemi) son 14 güne dek (ortalama 5-7 gün) temas durumunun incelenerek, hastalığı "kimden aldığı"nın tespiti de mümkündür. Bu tür bir geriye dönük temaslı takibi (*retrospective contact tracing*) hastalığın bulaştığı kaynağın bulunması ile enfeksiyon kümelerinin (*clusters*) tespiti açısından önemlidir (Biggerstaff ve ark., 2020; Endo ve ark., 2020; Kwok ve ark., 2020). COVID-19 hastalığı kümeleşme gösteren bir salgındır; enfekte

olan her birey aynı sayıda kişinin enfekte olmasına neden olmamakta; kabaca enfekte bireylerin beşte dördü salgının ilerlemesine neden olmamaktadır. Buna karşın kümeleşme alanlarında, ortamda bulunanların %80 kadarı enfekte olabilmektedir (**Bourdeaux ve ark., 2020; Kwok ve ark., 2020**). Geriye dönük temaslı takibinde ortak bir küme saptanırsa (düğün, asker uğurlama, geniş aile yemekleri) bu ortamda bulunan diğer kişilerin de enfekte olması mümkündür; tespit edildiklerinde zincirin uzaması önlenemez. Öte yandan, o kümede yer alan herkeşe ulaşılsa bile bu tür kümeleşmelerin ne olduğu öğrenildiğinde yerel önlemler alınabilir. Bu tür çalışmalarda "yakın temaslı" teriminin de değişebileceği anlaşılmıştır. Örneğin, 15 dakikadan uzun süre, maskesiz ya da yakın temas olmasa da, yüksek sesle şarkı söylenen, dans edilen kapalı mekanlarda uzun süreli birlikte olma durumunda maske takılsa dahi enfeksiyon bulaşının yüksek olduğuna (50-500 kişi) dair Japonya çalışmaları vardır (**Bourdeaux ve ark., 2020**). COVID-19 pandemisinde süper bulaştırıcı durumların tespitinde bu tür geriye dönük filyasyon çalışmalarının bulaşı tespit gücünün 2-3 kat daha yüksek olduğu hesaplanmıştır (**Wang ve ark., 2020; Endo ve ark., 2020; He ve ark., 2020**). Kısa ca halen ülkemizde yapılan filyasyon çalışmalarına geriye dönük bir temaslı takibi eklenmesiyle "yakalanan" enfekte birey sayısının artırılması ve daha önemlisi bu tür kümeleşmelerin zaman, mekan ve oluşmalarının nedenleri incelenerek, alternatif çözümler önerilmesi uygun olacaktır.

Bakanlık açıklamalarında basit üreme katsayısı ile v (kişiye özel bulaştırıcılık katsayısı) çoğu durumda karıştırılmış ($R_0=16$, $R_e= 9$ ve 5 şeklinde), bazı ortamlarda 50-60 kişiye varan bulaşlar olduğu (v) belirtilmiş ve (asker uğurlama, düğün, taziye toplantıları benzeri) bu durumlar ile ilişkili bazı "süper bulaştırıcılardan" bahsedilmiş ise de bu durumlarda temaslı takibinin nasıl yapıldığı, yapılmış ise ileriye ve/veya geriye dönük temaslı takiplerinin vaka tespit yüzdeleri üzerinden göreceli etkileri tartışılmamıştır (**HASUDER, 2020; TTB.a ve b, 2020; TUBA, 2020**).

Filyasyon çalışmaları ile ilgili önemli bir konu da, tanı için kullanılan testler ile tarama amaçlı kullanılan testler ayrımının farkıdır. Tarama testleri, tanı için kullanılan zaman ve (örnek alımı ve testler için) uzman insan gücü gerektiren testler yerine; kişilerin bulunduğu yerlerde alınabilecek, uygulaması kolay, sonuçlanma süresi hızlı ve bireyler açısından kabulü kolay testler olmalıdır. Ülkemizde temaslı takibinde tanı (PCR) testlerinin kullanılması, özellikle sonucun

çıkmasına kadar geçen sürenin uzunluğu kişilerin erken dönemde karantina/izolasyona alınması ve tedavinin başlanması açısından istenmeyen durumlara neden olmaktadır. Özellikle kümelerin incelenmesinde seçiciliği yüksek testler ile grubun taraması, şayet test pozitiflikleri çıkarsa duyarlılığı yüksek testler ile bu grupların incelenmesi benzeri duruma uygun değerlendirmeler yapılması hem zaman, insan gücü ve maliyet açısından değerli olacaktır; hem de PCR test gücünün boşa harcanmasının önüne geçebilecektir.

Bütün bunlar yanında ülkemizde bugüne dek yapılmış filyasyon verileri bildiğimiz kadarıyla henüz açıklanmamıştır. Oysa bu verilerin bilimsel bazda ortak akıl tarafından irdelenmesinin gerek güncel salgının incelenmesi ve kanıtı dayalı müdahaleler gerekse de ileride olabilecek benzer salgınlar açısından ne denli önemli olacağı açıktır.

3. Devam eden bir salgında salgının gidişatına ham (crude) sayılar ile karar verilemez. Artan sayıların yaş, cinsiyet, bölge özelinde incelenmesi; tanı kriterleri, yapılan inceleme, test) sayısı; bakım imkanları; raporlama kriterlerinde değişiklikler vb. açısından karşılaştırılabilir kılınması gereklidir (**Garcia ve ark., 2020; Edwards ve Lessler, 2020**). Kolayca anlaşılabilen gibi COVID-19 örneği yaş, cins ve sosyo ekonomik düzey gibi hastalık ortaya çıkış ve seyrinde çok belirgin farklılıklar gösteren bir hastalıkta en azından bu detaylara girmeden verilecek ham veriler hem yerel hem de global olarak hastalığın izlenmesini zorlaştıracak ve en az bunlar kadar önemli (yazının girişinde önemini vurguladığımız salgınla savaşta yaşamsal olarak nitelendirdiğimiz) ortak aklın işlevselliğine olanak vermeyecektir.

Sağlık Bakanlığı dışında ham sayılar haricinde detaylı veriye ulaşamama; bölgesel ya da kişisel risk değerlendirmelerinin yapılamaması; yüksek riskli mekanlar ve korunma önlemlerinin (düğünleri erteleme, okul açılma kararları, yaşlıların aylarca evde tutulma kararlarının) ulusal verilere değil, literatür bilgisi/diğer ülke örneklerine göre alınması olmuştur. Temmuz ayı sonrasında açıklanan günlük verilerde farklı tanımlar kullanılması, ülke özelinde pandeminin seyrindeki eğilimlerin analizini çok zorlaştırmıştır (**Demirbilek ve ark., 2020; SB web sayfası; HASUDER, 2020; TTBa,b, 2020**). COVID-19'la mücadelede verilerinin zaman içinde ve toplumlar arasında karşılaştırılabilir ve izlenebilir şekilde paylaşılması yaşamsaldır (**Forman ve ark., 2020**).

4. Resmi verilerde pandemi verilerinin genel toplam olarak verilmesi yeterli değildir. Verilerin olabildiğince dar coğrafi bölgeler (örneğin il, hatta ilçe) bazında da verilmesi ve gerekli düzenlemelerin buna göre yapılması yaşamsaldır. Bu kapsamda, il özelinde düzenlemeler ve epidemiyolojik incelemeler hayattır. Yerel veriler ayrı ayrı verilmediğinde salgının kontrolü, takibi ve ileriye dönük önlem planlamasının çok zor olacağı açıktır (Rothman ve ark., 2008; TÜBA, 2020; CDC, 2020). Salgının lokalize olduğu, k katsayısının düşük olduğu durumlarda kümelerin bulunması ve ileriye/geriye dönük temaslı takibi yapılırken; daha homojen dağılımlarda ve yüksek vaka sayılarında kapatma/sınırlama uygulamaları daha uygun olacaktır.

İhtiyaç analizleri ve müdahale etkililik değerlendirmeleri için çoğunlukla dar coğrafi bölgeleri veya belirli toplum katmanlarını inceleyen araştırmalara ihtiyaç vardır (Çakır, 2020). Toplum tabanlı çalışmalar, klinik araştırmalardan çok farklı olup, anket ve örnek alımları için kişilerin yaşam alanlarına gidilmesi, seçilen örneklem için temsiliyet koşullarının sağlanması, analizlerde olası tasarım etkilerinin kontrolü, bilgilerin kişi beyanına dayalı olarak alınması kaynaklı yanlılığın (bias) kontrolüne yönelik yöntemler açısından karmaşık olup, yine böyle çalışmalarda insan gücü yoğunudur. Bu nedenle, çalışma hedeflerinin iyi belirlenmesi; mümkünse temaslı takibi ve hastane verileri ile birleştirme imkanlarının kullanılması; prevalans tayini yapılacak ise eş zamanlı, hane halkı çalışmalarının buna entegre edilebilmesi ya da kişisel korunma/bulaş vb. konularında farkındalık değerlendirmeleri eş zamanlı yapılarak maliyet-etkililik artırılabilir; gereksiz (zaman, insan gücü, finans) harcaması ve veri toplayıcılarında COVID-19 bulaş/taşıma riski önlenir (Çakır, 2020; Gray ve ark., 2020; Maziarz ve ark., 2020).

5. Salgınla ilgili resmi verilerde diğer çok önemli bir sorun toplumun bilgisine her gün sunulan verilerde girdilerin neyi simgelediklerinin açıkça belirtilmemesidir. Yakın bir geçmişte Sağlık Bakanlığınca vaka denilince PCR testi pozitif olan insanların anlaşılması gerektiğini ancak bu vakalar arasında COVID-19'a ait yakınmaları olanlara hasta denildiği söylenmiştir ve günlük bakanlık bildirimlerinden vaka tanımı kalkmış ve yerine hasta tanımı gelmiştir. Bu değişiklik tepki uyandırmış ve Sağlık Bakanlığı'na vaka sayılarını sorduğunu bildiren ülkemizde pandemiye yakından bilimsel olarak izleyen bir akademisyene (Prof. Dr. Mehmet Ceyhan) kendisine "Hocam, bu tam pozitif vaka sayısı değil. Ancak sadece hastaneye yatan sayısı da değil" şeklinde ne anlama geldiği

anlaşılamayan bir yanıt verilmiştir. Bunun üzerine Prof. Ceyhan "Bakanlık rakamları gizliyor demiyorum ama açıkladığı rakamların ne anlama geldiğini açıklamıyor" diye bir açıklama yapmıştır (Ceyhan, 2020). Yine verilerin ne anlama geldiği hakkında diğer bir girdi zatürre oranlarıdır. Ağır hasta sayısı artarken zatürre oranının düşmesi anlaşılammaktadır (Yazıcı, 2020). Zatürre oranıyla ilgili ilginç bir açıklama çok yeni olarak (25 Kasım, 2020) Sağlık Bakanı tarafından yapılmış ve her PCR testi pozitif hastaya verilen favipiravir ve hidroklorokin isimli ilaçların zatürre oranını düşürdüğü ve ağır zatürreye yakalanan hastaların genellikle bu ilaçları kullanmamış hastalar olduğu söylenmiştir. Ancak halen her PCR pozitif hastaya verilen bu iki ilacın enfeksiyon bulaşmış insanlarda zatürreyi önlediğine dair aşağıda da değineceğimiz gibi, bilimsel bir kanıt yoktur. Söz konusu oran düşüşü aksi kanıtlanmadıkça ilaç etkisinden bağımsız bir düşmedir ve büyük olasılıkla test sayısının artmasıyla artan hafif seyreden vaka/hasta sayısına bağlıdır.

6. Sağlık Bakanlığının tüm mücadele plan ve uygulamalarını merkezde toplama çabası doğru olmamıştır. Merkezle düzenli iletişim sağlayabilen il pandemi kurullarının oluşturulması iyi olmuştur. Ancak illerin kendi durum değerlendirmeleri ve araştırmalar yapmasında yaşanan kısıtlılıklar; ulusal COVID-19 verilerin çok az sayıda ve seçilmiş uzman ile paylaşılıyor olması, ilgili planlama ve uygulamalarda akademi ile iletişimin Bilimsel Kurul dahilindeki akademisyenler dışında sınırlı olması; Bilimsel Kurul önerilerinin yüzde kaçının uygulamaya geçtiği; Bilimsel Araştırmaların kimler tarafından hangi konularda yapıldığı bilgisinin paylaşılmaması, yapılacak araştırmaların etik kurullardan önce Bakanlığa ait bir ön değerlendirmeden geçirilmesi koşulu konması, ret edilen çalışmaların nedenlerinin açık olmaması, kabul edilen çalışmalar için veri eldesinin aylar sürmesi, yapılan ulusal çalışmalara ait bulguların ancak yayımlandıktan sonra görülebiliyor olması; Bakanlık personelinin kimi örnekte düzenli raporlamalar ile toplum ve bilim insanlarını resmi olarak haberdar etmek yerine hakemli dergilerdeki yayınlarda isim olarak yer almayı seçmeleri bilim insanları arasında Sağlık Bakanlığının veri paylaşımının şeffaflığı konusunda güven kaybına neden olmuştur. Unutulmamalıdır ki, şeffaflık toplumsal güvenin temelidir. Öte yandan verilerin yeknesak olarak tek merkezden gelir olması bilimselliğin temelinde ve vazgeçilemez ögesi olan eşdeğerlendirmeyi de olabildiğince zorlaştırmaktadır. Örneğin, bir büyük akademik hastanemiz bazında (diyelim Cerrahpaşa veya Hacettepe) aylar içinde verilerin

değişimi bilimsel güvenilirlik açısından çok değerli bilgi verecektir.

7. Pandemi mücadelesi dinamik bir süreçtir ve yönetimin başarısı pandemi sürecinde oluşabilecek değişikliklere uyum ile paralel olacaktır. COVID-19 pandemisinin daha uzun süre küresel bir sağlık sorunu olarak devam edeceği açıktır. Süreç içinde soru ve sorunların şekil değiştirmesi de olasıdır (**Anwar ve ark., 2020**). Pandeminin dünyada 10. ayını geride bıraktığımız dönemde toplumdaki en önemli soru "aşı ne zaman gelecek?" haline gelmiştir. Oysa ki, sağlık ekibinin soru zinciri çok uzun ve çalışılması gerekli bir çok alan vardır: COVID-19 geçirmiş kişilerde uzun dönemli bakım nasıl olmalı? Uzun dönemde kalıcı sağlık sorunları yaşanacak mı? Başka bulaşıcı veya kronik hastalıklara yakalanma riskleri nasıl olacak? Çocuklar başta olmak üzere birden çok kez SARS-CoV-2 enfeksiyonu gelişirse bu durum bağışıklık sistemini nasıl etkiler ve diğer enfeksiyonlara yatkınlığı değiştirir mi? Halen COVID-19 nedeniyle ertelenen, eksik kalan bakım hizmetlerinin kronik hastalıkları olanların bakımında yarattığı sorunların yakında ortaya çıkması kaçınılmazdır. COVID-19 tedavisinde endikasyon dışında kullanılan ilaçlar, aşı denemeleri, plazma uygulamaları vb. nin olası advers etkileri kadar hastaların altta yatan hastalık ve ilaçlar ile etkileşimi derinlemesine çalışılmalıdır. Birinci basamak bakım, koruyucu hekimlik uygulamaları (aşılama, prenatal bakım) ve diğer hastalıkların tedavisinde salgın sönse dahi hastaneye gelme sıklığı eskisi kadar olur mu ya da toplum sağlık sistemini kullanmakta çekince gösterir mi vb. konuları incelenmelidir. Bunun için, uzun dönemli, sistematik, multidisipliner, mümkünse çok uluslu, kollaboratif kohortlar oluşturmak ve prospektif takipler yapılması önemlidir (**Çakır, 2020**).

Etkili ve güvenilir aşı(lar) üretilip, dağıtımına geçmeden önce öncelikli grupların tanımlanması, neden bu grupların seçildiğinin gerekçelendirilmesi, aşı sayısı arttıkça nasıl bir dağıtım yapılacağından önceden belirlenmesi ve bu kararların toplum tarafından bilinmesi önemlidir. Bu süreçte sosyolog, antropolog, iletişim ve medya uzmanları ile toplum liderlerinin katkı ve katılımı değerlidir. Aşı üretim sürecinin kısıtlılığı ve faz III çalışmaların kısa izlem süreleri nedeniyle aşı yapılan kişilerin kayıt edilmesi ve uzun dönemli izlemi yoluyla aşı(lar)ın etkililik ve güvenilirlik verilerinin toplanması gerekecektir. Bu nedenle, COVID-19/aşı sürveyans sistemlerinin kurulması ve işletilmesi konusundaki planlamalar erken dönemde yapılmalıdır. Kitlesele aşılama başlanması

sonrası aşı advers etkileri ve gerçek yaşam etkililiğinin periyodik olarak takibi ve raporlanması da aşı faz çalışmaları kadar gereklidir.

8. Pandemi tek taraflı bir mücadele ile başarılı olunamaz. Mücadelenin yerel, ulusal ve küresel olarak desteklenmesi, var olan ve yeni gelişen teknoloji ve aşı/ilaç benzeri kaynakların adil bir şekilde, yüksek riskli gruplar başta olmak üzere, paylaşılması önemlidir (**Alwan ve ark., 2020**). Bunları sadece devlet kurumları üzerinden değil, akademiden, özel sektörden ve sivil toplumdan destek alarak yapar. Salgın ile mücadelede kişisel görüş, deneyim, beklenti, umut, düşünce benzeri sübjektif değerlerin yeri yoktur. Pandemi bilimsel yöntemler ile yönetilmelidir. Bilim zaman içinde değişebilir, "yeni doğrular" gelişebilir; ancak, farklı uzmanların aynı konuda aynı zaman diliminde çelişen mesajlar vermeleri toplumun bilime olan güvenini sarsacaktır. Küresel boyutta COVID-19 ilişkili bilgi üretilmesine katkı sağlamak ve güncel bilgiyi takip etme bu çelişkiyi önleyecektir. Güncel bilgiler çok sayıda farklı kurumsal yapı altında derlenmekte ve okuyucuya sunulmaktadır (**ISC, 2020; CDC, 2020; WHO, 2020**); dergilerin COVID-19 pandemisinde yayınlarına erken dönemde ve açık erişim sağlaması yeni bilgilere erişimi kolaylaştırmıştır (**Chen Q ve ark., 2020**).

Pandemi mücadelesinde en etkili paydaşlardan biri sivil toplumdur. Sivil toplum yazımızın başından beri vurguladığımız ortak akılın vazgeçilemez öğesidir. Kamuya bağlı olmayan ve kazanç beklentisi olmayan, sivil toplum kuruluşları (STK) dışında, meslek grupları, gönüllü yardım organizasyonları, mesleki dernekleri vakıflar, işçi birlikleri, inanç tabanlı organizasyonlar benzeri ortak özellikteki üyelerinin ortak (etik, kültürel, inanç, politik, bilimsel vb.) değerleri, beklenti, amaçları çevresinde birleşmiş tüm yapılar sivil toplum başlığı altında toplanabilir. Sivil toplum kurulma hedefleri, mensuplarının özelliklerine göre, COVID-19 konusunda yeterli farkındalık yaratmak, korunma müdahalelerine uyumu destekleme, kamuoyu yaratma, savunuculuk, üyelerinin sağlık haklarının korunmasını desteklemek, varsa medyada, yönetimde aksayan yönleri görerek düzelmesi konusunda müdahaleler önermek, bunları desteklemek konusunda çalışabilir. Ortak çalışma alanlarının tanımlanması, farklılıkların etkilerinin izlenmesi, görüş alışverişi ve yardımlaşma imkanları yaratılabilir. Nitekim COVID-19 pandemisinde küresel sivil toplum, halkın temel ihtiyaçlarının (hijyen, besin, çocuklara süt, konut, sağlık) karşılanması, maske dağıtımı, ücretsiz test imkanları, ilaç desteği;

mülteci/etnik grup/yaşlılar/engelli ve bakıma muhtaç gruplar benzeri özelliği olan grupların desteklenmesi; insan haklarının savunulması, aile içi başta olmak üzere şiddetin önlenmesi ve mağdurların korunması; eğitim açığının kapatılmasına yönelik yerinde/online eğitim programları ve gerekli malzemelerin sağlanması; toplumun pandemi konusunda bilgilendirilmesine yönelik infografikler/iletişim portalleri oluşturmak, tercüme imkanları sağlanması, basılı materyal hazırlanması, dağıtılması; kamu-bilim insanları-medya-sosyal medya-yerel kişilerden gelen karışık ve tutarsız mesajlar, söylentiler, yanlış inanç/uygulamaların azaltılması konusunda iletişim grupları ve yayınları oluşturmak; özellikle gençler için başa çıkma ve liderlik eğitimleri verilmesi; çalışan aile çocuklarının bakımı için hijyenik bakım üniteleri kurulması; ev tabanlı üretim ve kazanç imkanları sağlanması; maddi destekler; ev karantina ve izolasyondakilerinin ihtiyaçlarının karşılanması; gönüllü olarak bireysel koruyucu ekipman dikmek, hazırlamak, dağıtmak; hazır videolar ve konuya özel webinar, seminer, ücretsiz telefon hatları ile kişilerin sorularını cevapla, tartışma, kapasite geliştirme programları düzenleme; kıyafet, oyuncak, ev eşyası vb. toplayarak bunları ihtiyaç sahiplerine dağıtmak benzeri çok sayıda aktivite ile pandemi mücadelesine doğrudan katkı vermiştir (UN, 2020; EESC, 2020). Pandemi süresi uzadıkça ve vaka/ölüm sayıları arttıkça bu ve benzeri aktivitelerin daha da artacağı; akut dönem sonrasında da toplumun "yeni normal" yaşama geçmesi ve uyumunu destekleyeceği açıktır (Mullard ve Aarvik, 2020; World Economic Forum, 2020).

Sivil toplum kuruluşları (örn., Türk Tabipleri Birliği, tıpta uzmanlık dernekleri) ve medya kuruluşları bilimsel gelişmeleri takip ederek, devletin COVID-19 ilişkili uygulamalarını geliştirmeye yönelik değerlendirmeler de yapmıştır. Geliştirilmesi gerekli alanlar konusunda devletin kısıtlı veri paylaşımı; standart olmayan bilgilendirme süreçlerinin yarattığı karışıklık; "normalleşme" süreçlerinin kanıta dayalı yapılmaması; karar süreçlerine paydaş katılımının kısıtlı olması; akademi desteğinin alınmaması; uzmanlık alanlarının yeterince ve uygun kullanılmaması; rehberlerin uluslararası güncel kanıtlar ile uyumlu olmaması; ulusal temsiliyetteki çalışmalar da dahil olmak üzere Sağlık Bakanlığı çalışmalarının yürütücülerinin açıklanmaması, yöntem ve raporlarının paylaşılmaması yer almıştır (TTBa.b, 2020; HASU- DER, 2020; Pala ve ark, 2020).

Öte yandan ve çok önemli olarak medya mensupları da özellikle sosyal medyada yer alan ve hızla

yayılarak, toplumda misinformasyon ve panik yaratan, bilimsel olmayan iddialara kanıtlar ve uzman kişi görüşleri ile açıklama getirmek gibi bir sorumluluğu da üstlenmelidir (Anvar ve ark., 2020; Tasnim ve ark., 2020).

Pandemi mücadelesi çok sektörlü, toplumun aktif katılımı ile yürütülebilecek, bilim desteğinde ilerlemesi gereken, bilime de doğrudan ve dolaylı birçok katkı sağlayacak bir süreçtir. Bugün bildiklerimizin bundan 5 yıl sonra ne kadarının aynı/benzer kalacağını kestirmek zor olsa da, bu süreç tamamlandığında sürecin adil, hakkaniyetli, etik olarak işlemiş olması; kişiler ve kurumlar arası güven ve saygı yitirilmeden halkın sağlığı ve iyilik haline en az hasarla geçirilmiş olması için herkesin kendine düşen sorumluluğu tam olarak yerine getirmesinin önemi açıktır. Sektörler ve meslek grupları arası işbirliği, destek, paylaşım gerektirecek bu sürecin tüm aşamalarının bilim ışığında ve şeffaf olarak işletilmesi hayatidir.

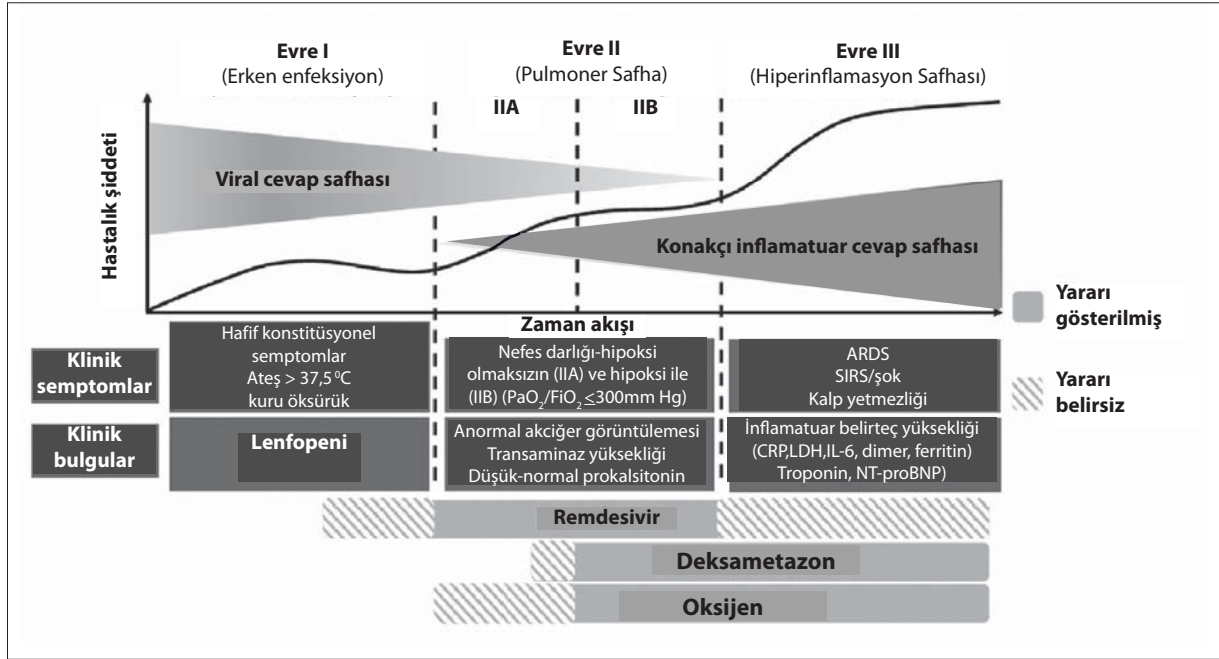
COVID-19 ilaçları ve tedavi protokolleri – COVID-19 pandemisinde dünyada ve ülkemizde ne oldu, ne olmalı ?

Küresel bir pandemiye yol açan SARS-CoV-2 virüsünün yol açtığı tabloyu tedavi edebilmek için ilk anlardan itibaren hekimler birçok yöntem başvurmuşlardır. Hastalar hastalığın şiddetine göre ayakta veya hastanede tedavi alabilmekte, bir kısmı ise yoğun bakım izlemi gerektirmektedir.

Hızlı bir şekilde hastalığın farklı evrelerinde farklı patogenezlerin olduğunun anlaşılması üzerine, klinisyenler özgül ilaçlar çıkana dek virüsü ve onun yol açtığı tabloları baskılamayı amaçlayan potansiyel ilaçları değerlendirmeye başladılar. Çoğu kez invitro veya küçük, randomize olmayan açık çalışmalara dayanarak, kimi zaman çaresizlik içinde değişik tedavilere yönelindiği görülmektedir. Pandeminin başında çok sayıda ağır hasta görülmesi, birçok ülkede sağlık sisteminin zorlanması, hastaların ve hekimlerin ümitsizliğe kapılmaları nedeni ile bu bir ölçüde kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir.

COVID-19 için geliştirilmiş özgül bir ilaç henüz bulunmadığından bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar üç grupta toplanabilir: A- Antiviraller (daha önceden varolan ve farklı amaçla yeniden kullanılan), B- İmmun-temelli tedaviler, C- Ek tedaviler (National Institutes of Health (NIH), 2020).

Hastalığın değişik evrelerindeki olası patogenez göz önüne alındığında antivirallerin viral replikasyonun



Şekil 1. COVID-19 hastalık evreleri ve potansiyel tedavi hedefleri

Kaynak: Siddiği ve ark. 2020

ön planda olduğu ilk 7-10 gün, immun-temelli tedavinin ise 7-10 günden sonra hiperinflamasyon evresinde daha önemli etki yapacağı varsayılabilir (Şekil 1).

Antiviraller

1. Hidroksiklorokin (HCQ) ve Klorokin (CQ)

Bir miktar in-vitro aktivitesinin tespit edilmesi ve bilinen immunmodülatör etkileri nedeni ile HCQ ve CQ pandeminin başında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Yao ve ark., 2020). İkisi arasında HCQ, CQ'den daha etkili olduğu ve daha az yan etkiye sahip olduğu için tercih edilmiştir. Fransa'da çok hızlı bir şekilde derlenen ve sosyal medyadan hızla yayılan 36 hasta içeren küçük randomize olmayan bir çalışma, aralarında gelişmiş Batı ülkelerinin de yer aldığı birçok ülkede HCQ'in kullanımını (tek başına veya azitromisin ile kombine olarak) yeterli kanıt olmadan körüklemiştir (Gautret, 2020). Bu çalışmada en ağır hastaların çalışma dışı kaldığı, metodolojik sorunlar yüzünden çıkarımların doğru olmadığı yönünde çok sayıda değerlendirme gelmesi üzerine dergi yayın sonrası düzeltici makaleler yayınlamak zorunda kalmıştır. Buna rağmen kesin bir yararı gösterilmeden ve potansiyel toksisitesine rağmen birçok ülkede HCQ yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çok daha sonra da bu çalışmadaki kıdemli araştırmacı makaleye çok fazla yük bindirildiğini, amaçlarının bir seçeneğe dikkat çekmek olduğunu açıklamıştır. Durumun aciliyeti

nedeni ile ülkeler ilaç stoklamaya, birçok kişi profilaktik olarak kullanmaya, romatoloji hastaları ilaçlarını bulamamaya başlamıştır. Bu ülkeler arasında Türkiye de bulunmaktadır. İşe politikacılar da karışmış, örn., ABD Başkanı Trump ilacı potansiyel tedavi olarak desteklemiş ve stoklama emri vermiştir. Birçok itiraza rağmen ABD'de FDA tarafından 28 Mart 2020'de 'acil kullanım onayı' da verilmiştir. Yüzlerce randomize olmayan ve gözlemsel çalışma yanında DSÖ, NIH ve Recovery grubu gibi büyük organize gruplar da HCQ'nin etkisini değerlendirmeye aldılar. Recovery grubunun büyük randomize çalışmasında 1561 hastada HCQ ve standard izlem arasında 28 günlük mortalite açısından bir fark bulunmadı (%27 ve % 25, RR= 1.09, 95% GA=0.96-1.23) ve HCQ hastanede yatış süresini kısaltmadı (Recovery Collaborative Group - Hydroxychloroquine, 2020). Bunun üzerine çalışmanın HCQ içeren kolu kapatıldı. DSÖ'ün çok sayıda ilacı değerlendiren SOLIDARITY çalışması ve ABD'de NIH çalışması da erken değerlendirmelerde bir fayda görmediklerinden HCQ kolunu kapattılar (WHO Solidarity trial consortium, 2020). ABD'de Food and Drug Administration (FDA) de 15 Haziran 2020'de acil kullanım onayını kaldırmış ve 1 Temmuz'da CQ ve HCQ kullanımının COVID-19 hastalarında kullanımının ciddi kalp ritim bozuklukları, böbrek hasarı ve karaciğer problemleri/yetmezliği ile kan ve lenf sistem bozukluklarına neden olduğuna dair güvenilirlik raporlarını sunmuş; klinik çalışmalar ve hastane dışında CQ

ve HCQ kullanılmaması konusunda öneride bulunmuştur (**US FDA, 2020**). Fiolet ve ark., 25 Temmuz 2020'e dek bulabildikleri 839 makaleden HCQ ve CQ içermeyen bir kontrol grubu bulunan ve belirli bir düzeyi tutturarak randomize veya gözlemsel 29 çalışma ile yaptıkları sistematik gözden geçirme ve meta analizde HCQ'in hastanede izlenen COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltmadığı, azitromisin ve HCQ'nin birlikte kullanımında ise önemli derecede mortalite artışına yol açtığını belirtmektedir (**Fiolet ve ark., 2020**). Kasım 2020'de yayınlanan büyük randomize-kör, 479 hasta içeren çalışmada da HCQ kullanımı plaseboya göre 14. gündeki klinik durumda herhangi bir iyileşmeye yol açmamıştır (**Self ve ark., 2020**). İlaç, profilaksiste kullanıldığında da bir yarar sağlamamıştır (**Boulware ve ark., 2020**). Bütün bu gelişmeleri değerlendiren Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) HCQ'nin tek başına veya azitromisin ile birlikte kullanımına kuvvetle karşıdır (**Bhimraj ve ark., 2020**). National Institutes of Health (NIH) rehberi de önermemektedir (**National Institutes of Health, 2020**). Bu bilgi birikimine rağmen Kasım 2020'de bile ülkemizdeki rehberden HCQ'nin çıkarılmamış olması ve halen hastalara (ev ortamında dahi) verilmeye devam edilmesi, klinisyenlerin çoğunluğu tarafından hayretle karşılanmaktadır (**TC Sağlık Bakanlığı, COVID-19, Erişkin Hasta Tedavisi, 9 Ekim 2020**). Bu süreç küçük, randomize olmayan çalışmalar ve vaka serilerinin iyi planlanmış randomize çalışmalara yönelten öncül çalışmalar olarak değerlendirilmesi ve karar verici mekanizmalarda kullanılmaması yönünde çok anlamlı bir ders olarak değerlendirilmelidir.

2. Remdesivir

Remdesivir daha önce Ebola tedavisi için geliştirilmeye çalışılmış ve SARS-CoV-2'e karşı in-vitro aktivitesi gösterilmiş intravenöz verilebilen bir ilaçtır. Viral RNA-bağımlı RNA polimeraza bağlanarak viral replikasyonu inhibe eder. Yakın zamanda FDA tarafından erişkin ve 12 yaşından büyük çocuklarda COVID-19 tedavisi için hastalık şiddetine bakılmaksızın onaylanmıştır. Kortikosteroidlerle birlikte kullanımı çok iyi çalışılmamasına rağmen klinik çalışmalardan çıkan sonuçlara bakarak bazı durumlarda birlikte kullanımı önerilmektedir. Cyclodextrin taşıyıcısı nedeni ile GFR'si < 30 mL/dk olan renal fonksiyon bozukluğu olanlarda önerilmemektedir. NIH destekli çok merkezli, çift kör, randomize ACTT-1 çalışmasında iyileşmeye dek geçen zamanı 15 günden 10 güne kısaltmış ve 15. günde daha yüksek oranda klinik iyileşme sağlamıştır (**Beigel, 2020**). Fayda en belirgin olarak hastanede yatan ve destek oksijen ihtiyacı olan alt grupta tespit edilmiştir. Bu grupta

29. günde mortalite de daha az bulunmuştur (remdesivir %4.0'e karşı plasebo %12.7, hazard ratio [HR]=0.30, %95 GA= 14-0.64). Yüksek akım oksijen ve daha fazla destek gerektiren hastalarda (NIMV, MV veya ECMO) iyileşmeye dek geçen zaman veya mortalitede bir fark gözlenmemiştir. Ancak çalışma mortalite ve farklı ağırlıktaki subgruplar içindeki farkı gösterebilme gücüne sahip değildir. Destek oksijen tedavisi gerektirmeyen daha hafif hastalarda yararı gösterilememiş olmakla beraber bu gruptaki hasta sayısı yetersizdir. İlaç üreticisinin desteklediği diğer çok merkezli bir randomize çalışmada 5 ve 10 günlük tedavi süresi karşılaştırılmış ve klinik iyileşmeye dek geçen süre veya ortanca hastanede kalış günü açısından bir fark bulunamamıştır (**Goldman ve ark., 2020**). Mekanik ventilasyon veya ECMO gerektirmeyen hastalarda 5 günlük sürenin aynı klinik yararı sağladığı yorumuna varmak mümkündür. İleri destek gereken bu iki grupta klinik iyileşme yoksa 10 güne uzatılabilir. DSÖ'nün desteklediği değişik tedavileri karşılaştıran SOLIDARITY çalışmasında ara analizde remdesivir ve standard tedavi arasında bir mortalite farkı gösterilememiştir. Henüz bu çalışma yayınlanmadığından net bir sonuca varmak mümkün görülmemektedir (**WHO, 2020**). DSÖ 20 Kasım 2020'deki sürekli güncellenen tedavi dökümanında, yaptığı sistematik değerlendirme ve meta analiz sonucunda belirgin bir mortalite farkı görülmediğinden hastanede yatan hastalarda remdesivir kullanımını daha fazla bilgi ortaya çıkana dek önermemektedir (**WHO - living guideline, 2020**). Ülkemizde remdesivir Kasım-2020 itibari ile Sağlık Bakanlığı tedavi rehberinde yer almakta, Sağlık Bakanlığı elinde bulunan sınırlı sayıda ilaç, çok net olmayan kriterlerle hasta bazında istek yapılarak kullanılabilir (**TC Sağlık Bakanlığı, 2020**).

3. Favipiravir

Favipiravir influenza viruslarına karşı aktivitesi gösterilmiş ve Japonya'da bulunmuş bir ilaçtır. Remdesivir gibi viral RNA-bağımlı RNA polimeraza bağlanarak viral replikasyonu inhibe eder. Ancak in-vitro aktivitesi remdesivir ve HCQ'den daha düşük bulunmuştur ve farmakodinamik parametreler açısından dezavantajlı bir konumdadır (**Wang ve ark., 2020**). Pandeminin başında Çin'de ve bazı Asya ülkelerinde COVID-19 tedavisinde denenmiştir. Yayınlanan çalışmaların çoğu vaka serileri ve küçük randomize olmayan çalışmalardan oluşmaktadır. Pandeminin erken döneminde Çin'den yayınlanan az sayıda hasta içeren bir açık çalışmada viral klerensi 11 günden 4 güne indirdiğinin tespit edilmesi üzerine ilacın potansiyel kullanımına yönelik ilgi artmıştır

(Cai ve ark., 2020). Ancak günümüze dek çok az sayıda randomize çalışma yayınlanmıştır ve çalışma kalitelerinin yüksek olmadığı söylenebilir. Rusya'da yapılan açık-randomize bir çalışmada favipiravir HCQ veya CQ'e göre 5.günde viral klerensi belirgin arttırmıştır (%62'e karşı %36) (Ivashchenko ve ark., 2020). Diğer açık-randomize bir çalışmada da favipiravir hastaneye yatan hastalarda erken (1.gün) veya geç (6.gün) başladığında altıncı günün sonunda viral klerens farkı anlamlı bulunmamış (% 66.7 ve % 56.1 [aHR]=1.42, %95 GA=0.76-2.62), ancak ateş düşene dek geçen süre 2.1 gün ve 3.2 gün olarak erken grupta daha kısa olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Doi, 2020). Bu çalışmada %84.1 oranında geçici hiperürisemi tespit edilmiştir. Kasım 2020'e dek favipiravir ile ikna edici bir şekilde kliniğin kötüleşmesini engellediğini veya mortaliteyi azalttığını gösteren randomize, kontrollü, yeterli hasta içeren bir çalışma yayınlanmamıştır (Shrestha ve ark., 2020). Advers etki profili de yeterince ortaya konulamamıştır.

Favipiravir durumun acilliği ve vehameti nedeni ile ülkemizde önce Çin'den temin edilerek, sonra da yerli üretimle etkin olduğunu gösterir yeterli kanıt olmaksızın çok yaygın olarak kullanılmıştır ve kullanılmaya devam edilmektedir. Sağlık Bakanlığı rehberi favipiravire erken ve geç dönemde kullanılabilen temel 'Acil Kullanım İlaç' rolü biçmiştir. Ancak bu yapılırken gelişmiş ülkelerdekine benzer (örn., Recovery grubu gibi) ilacın etkinlik ve emniyetini ortaya koyabilecek büyüklükte prospektif, randomize kontrollü bir çalışma organizasyonu yapılmamıştır. Şu anda ülkemizde uluslararası kaydı yapılmış az sayıda randomize çalışmanın yürüdüğü görülmektedir. Bunlar ve diğer ülkelerdeki Faz III çalışmalarının sonucu merakla beklenmektedir.

4. Lopinavir/ritonavir ve diğer HIV proteaz inhibitörleri

Lopinavir/ritonavir ve darunavir/cobicistat pandeminin başlangıcında COVID-19'lu hastalarda çalışılmıştır. Kısa süre içinde darunavirin SARS-CoV-2'e karşı in-vitro etkisi olmadığı gösterilmiştir. Lopinavir/ritonavir'in bir miktar SARS-CoV-2'de bulunan 3CLpro isimli proteazı inhibe ettiği ortaya çıksa da anlamlı in-vitro etki için tolere edilen doz seviyeleri üstünde ilaç gerekmektedir. İlaç önemli oranda yan etki ve ilaç etkileşimlerine yol açmaktadır. Birkaç klinik çalışma etkinliğini göstermede başarısız olmuştur. Açık, randomize büyük bir çalışma hastanede yatan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacını veya 28 günlük mortaliteyi azaltabildiğini göstermemiştir

(Cao, 2020). Ayaktan izlenen hafif hastalarda yürüyen çalışmalar ise sonuçlanmamıştır. Bu grup hastalarda klinik çalışma kapsamı dışında kullanımı önerilmemektedir (Bhimraj-IDSA, 2020; NIH, 2020). Pandeminin ilk aylarında ülkemizde de bazı merkezler tarafından kullanılmış olmasına rağmen, artık pek kullanılmamaktadır.

5. Diğer ilaçlar

Ivermectin: Genelde bir anti-paraziter ajan olarak kullanılan ivermectin'in SARS-CoV-2'e karşı bir miktar in-vitro aktivitesi vardır, ancak klinikte kullanılan dozların 100 misli ilaç alımı gerekmektedir. IDSA rehberi klinik çalışmalar dışında kullanımını önermemektedir.

A. İmmun-temelli tedaviler

COVID-19 seyrinde, özellikle de daha geç dönemde hiperaktif inflamatuvar yanıtın rolü ortaya çıktıktan sonra immün cevabı hafifletmeye yönelik ek tedaviler araştırılmaya başlanmıştır. Bu amaçla diğer immün veya inflamatuvar sendromlarda kullanılmakta olan birçok ilaç değerlendirmeye alınmıştır. En çok gündeme gelenler arasında kortikosteroidler, interlökin inhibitörleri, interferonlar, kinaz inhibitörleri ve insan kan ürünleri (konvalesan plasma ve immunglobulin ürünleri) sayılabilir.

I. Kortikosteroidler

Ciddi COVID-19'lu hastalar akciğer hasarına ve çoklu organ disfonksiyonuna yol açabilen sistemik inflamatuvar bir cevap geliştirebilirler. Kortikosteroidlerin bu zararlı etkileri önleyebileceği veya sınırlandırabileceği düşünülmüş ve hastalığın farklı evrelerinde değişik formlarıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu ana dek en çarpıcı sonuçlar Birleşik Krallıkta devletin sağlık kurumunun desteklediği 'The Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)' çalışmasında elde edilmiş olup, COVID-19 tedavisinde en anlamlı kanıtı dayalı yaklaşımı belirlemiştir (RECOVERY – Dexamethasone, 2020). Bu açık, çok merkezli, randomize büyük çalışma hastanede yatan hastalarda deksametazon ile standard tedaviyi karşılaştırmaktadır. Yirmisekiz günlük mortalite deksametazon alanlarda daha düşük bulunmuştur. Mekanik ventilasyona gidiş de daha azdır. Fayda çalışmaya alındıklarında hem mekanik ventilasyon uygulanan, hem de ek oksijen ihtiyacı olan hastalarda gözlenmiştir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda fayda daha belirgindir (mortalitede % 36 relatif azalma). Buna karşılık ek oksijen gerektirmeyen hastalarda bir fayda sağlamamıştır. Bu çalışmada oral veya intravenöz olarak 6 mg deksametazon 10.

güne veya hasta taburcu olana dek kullanılmıştır. DSÖ de dahil edilen vakaların çoğunu Recovery'nin oluşturduğu 7 randomize klinik çalışmayı bir meta analizde değerlendirmiş ve belirgin mortalite azalmasını rapor etmiştir (**WHO-React, 2020**).

Bunlar ve birçok diğer çalışmalar ışığı altında birçok uluslararası dernek ve kuruluş kortikosteroid kullanımını hastanede yatan ve değişik seviyelerde oksijen ihtiyacı olan hastalarda antivirallerle birlikte veya tek başına önermektedir (**NIH, IDSA, DSÖ, Sağlık Bakanlığı**). Bu amaçla öncelikle 6 mg deksametazon, bulunmadığı durumlarda da ise eşdeğeri diğer steroidler (örn., 40 mg prednisone, 32 mg metilprednisone veya 160 mg hidrokortizon gibi) önerilmektedir. Bu dozlardan farklı doz ve süreler ise deneysel kabul edilip, klinik çalışmalar dışında rutinde kullanılması pek de doğru değildir. Buna rağmen yeterli bir kanıt olmadan ve herhangi bir kaynak gösterilmeksizin Sağlık Bakanlığı'nın 7 Kasım 2020 rehber güncellemesinde 6 mg deksametazon'a 24 saatte cevap vermeyen hastalarda 3 güne dek pulse steroid verilebileceğini belirten bir ifade yer almaktadır (**TC Sağlık Bakanlığı, COVID-19, Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi, 7 Kasım 2020**).

II. İnterlökin 6 inhibitörleri

Bu grup ilaçları anti-IL-6 reseptör monoklonal antikorları (tocilizumab ve sarilumab) ve anti-IL-6 monoklonal antikorları (siltuximab) oluşturmaktadır. Tocilizumab, pandeminin başında daha yoğun olmak üzere, ülkemizde de hiperinflamasyon varlığında merkezlerin çoğunda kullanılmıştır. Kasım 2020'e dek yayınlanan çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir (**Parr, 2020**). Büyük bir retrospektif gözlemsel çalışma (**Gupta ve ark., 2020**), kör olmayan randomize bir çalışma (**Hermine, 2020**) ve üreticinin yürüttüğü çift kör başka bir çalışma (**F Hoffman-La Roche, Empacta, 2020**) bazı etkinlik parametrelerini karşılamış iken, biri üreticinin çift-kör çalışması olmak üzere (**F Hoffman-La Roche, COVACTA, 2020**), diğerleri (**Salvarani ve ark., 2020**) klinik iyileşme veya mortalite farkı gösterememiştir. Bu nedenlerle IDSA ve NIH rehberleri klinik çalışmalar dışında, rutin tocilizumab kullanımını önermemektedir. Sağlık Bakanlığı da pandeminin başında izin verdiği daha gevşek kullanım endikasyonlarını kısıtlamış ve son güncellemelerde makrofaj aktivasyonu sendromunun geliştiği, steroid tedavisine cevap vermeyen veya hızlı ilerleyen vakalarda 1 veya 2 doz kullanabileceğini belirterek kontrollü bir onay mekanizmasına bağlamıştır. Tocilizumab kullanılan hastalarda sekonder viral, bakteriyel, mikobakteriyel ve fungal

enfeksiyonlar artabilir, bu açıdan dikkatli olunması gerekmektedir (**Genentech, 2020**). Ayrıca gastrointestinal perforasyonlara da yol açabilmektedir (**Rojo, 2020**).

III. IL-1 reseptör antagonistleri

Anakinra, bir rekombinan IL-1 reseptör antagonisti olup tocilizumab ile aynı endikasyonla iv veya subkutan olarak kullanılabilir. Optimal doz ve süre henüz belli değildir. Genellikle tocilizumab'dan daha az sekonder enfeksiyona yol açtığına inanılmaktadır. COVID-19 seyrinde kullanıldığında daha az mekanik ventilasyon veya ölüm gibi olumlu sonuçlara yol açtığını iddia eden vaka serileri bulunmasına rağmen (**Huet, 2020; Cavalli ve ark., 2020**), rehberler kullanımını önermek veya karşı çıkmak için yeterli bilgi olmadığını belirtmektedir (**NIH, 2020**). Ülkemizde de kullanan merkezler olmasına rağmen, pahalı olması ve ideal doz ve sürenin belli olmaması nedeni ile kullanımı kısıtlıdır.

IV. Diğer immunmodülatörler

İnterferonlar ve kinaz inhibitörleri ile çok sayıda çalışma yürümekte olup, henüz klinikte kullanımı ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır.

V. Kan ürünleri

Konvalesan plasma: Önceki yıllarda başka viral hastalıklarda yararlı olduğu bilgisinden yola çıkarak, COVID-19'dan iyileşen hastaların plazmalarında bulunabilecek antikorların virüsü baskılayabileceği ve immun cevabı değiştirebileceği düşüncesi ile ilk vakaların görülmesinden 1-2 ay sonra ülkemizde de plasmaya büyük bir talep oluşmuştur. Ancak ideal olarak uygun bir konvalesan plasmanın hazırlanmasında yüksek titrede nötralizan antikor içerdiğinin belirlenmesi gerekmektedir. Ülkemiz koşullarında bu yapılamadığından körlemesine hazırlanması yoluna gidilmiştir. Yurtdışında olduğu gibi önce geç dönemdeki ağır hastalarda kullanılmış, teorik olarak erken dönemde viral replikasyonun fazla olduğu günlerde asıl etkisi beklendiğinden, zaman içinde potansiyel kullanımı Sağlık Bakanlığı Rehberinde de semptom başlangıcından sonraki ilk 7 günle sınırlandırılmıştır. Literatürde küçük randomize, randomize olmayan ve gözlemsel çalışmaların bazılarında oksijen ihtiyacının artışı ve mortaliteyi azalttığı belirtilse de, randomize kontrollü çalışmalar yarar veya zarar göstermemiştir (**Li 2020, Chai ve ark., 2020**). Nadir de olsa allerjik reaksiyonlar ve transfüzyon ile ilişkili advers etkiler görülebilmektedir. Teorik olarak antikora bağlı hastalığın kolaylaşması veya immun supresyon ortaya çıkabilir. Taramaya rağmen enfeksiyöz ajan nakli riski

de söz konusu olabilmektedir. IDSA rehberinde sadece klinik çalışma kapsamında kullanımı önerilmektedir. Klinikte gerçekten yararlı olabileceği bir alan antikor yapımında defekt olan bir grup hastadır (örn., anti-CD20 antikorlu hastalar).

Monoklonal antikorlar: SARS-CoV-2'nin spike proteinine karşı üretilen antikorlar, tek başlarına veya karışım olarak COVID-19 tedavisinde denenmektedir. Bunlardan biri (bamlanivimab) ile yapılan bir çalışma hastane dışındaki hafif-orta hastalara verildiğinde hastaneye yatışları azalttığını göstermiştir (**Chen, 2020**). IDSA rehberi bu ürünlerin henüz rutin kullanımını önermemektedir.

C- Ek tedaviler

1. Anti-trombotik tedavi: SARS-CoV-2 inflamasyon ve tromboza meyilli bir ortam oluşturmaktadır ve tromboembolik hastalık (örn., venöz tromboembolizm, pulmoner emboli ve mikrovasküler tromboz) insidansının arttığına yönelik raporlar bulunmaktadır (**Al-Samkari, 2020**). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda antikoagülasyona rağmen % 20'ler civarında pulmoner emboli rapor edilmiştir. Bazı merkezler ise daha düşük oranlar bildirmektedir. Artmış D-dimer düzeylerinin (>3 µg/mL, üst limitin 6-katı) 28 günlük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (**Tang ve ark., 2020**). Ancak COVID-19 izleminde koagülasyon parametrelerinin takibinin yararlı olduğunu veya tedavi dozlarında antikoagülan kullanmanın etkinlik ve emniyetini gösteren fazla prospektif bilgi bulunmamaktadır. Randomize klinik çalışmaların yokluğunda tromboz ve antikoagülasyonla ilgilenen birçok kuruluş hasta izlemine yardımcı olmak üzere rehberler yayınlamıştır. Öneriler bazı alanlarda benzer iken, bazı alanlarda ayrışmaktadır (**Flaczyk ve ark., 2020**). Tüm rehberlerin ortak özelliği yatan hastalarda profilaktik antikoagülan önermeleridir. Çoğu D-dimer ve diğer belirteçleri antikoagülasyon yoğunluğunda rehber olarak kullanmayı önermemektedir. Genellikle düşük molekül ağırlıklı veya fraksiyone olmayan heparin önerilmektedir (örn., 40 mg enoksaparin). Rehberlerin çoğu gösterilmiş veya yüksek şüpheli tromboembolik olay olmadıkça tedavi dozlarında antikoagülasyon önermemektedir. Ayaktan izlenen hastalara antikoagülasyon önerilmemektedir. Rehberler taburculuk sonrası antikoagülasyon gerekliliği ve süresi konusunda ise ayrışmaktadır. Sağlık Bakanlığı rehberindeki öneriler de zaman içinde değişmiştir. Son güncelleme (7 Kasım 2020), aktif kanama veya 25.000 altında trombositopenisi olmayan tüm yatan hastalarda tromboz profilaksisi verilmesi gerektiğini belirtmektedir. Rehber morbid

obez ve ağır dereceli COVID-19 da orta doz (2 x 40 mg enoksaparin) profilaksi önermektedir. Rehber düşük riskli hastalarda taburculuk sonrası 14-30 gün, yüksek riskli hastalarda ise (D-dimer > 2x üst limit, hareketsiz ve aktif kanseri olan hastalar) taburculuk sonrası 45 gün profilaksi önermektedir.

2. Diğer ilaçlar: Famotidine, colchicine, vitamin D ve çinko. Bu ilaçların tedavide kullanımını destekleyecek klinik bilgiler çok yetersiz olup, kullanımları klinik çalışmalar ile sınırlı tutulmalıdır.

Hastalık şiddetine göre COVID-19 izlem önerileri

Hemen her ülke pandeminin başında ve daha sonraki aylarda sağlık altyapısına, ulaşabildiği ilaç seçeneklerine ve oluşan bilgi birikimine göre değişik hastalık şiddet kategorilerinde farklı izlem stratejileri oluşturmuştur.

Ülkemizde de Mart 2020'de vakaların tespit edilmesini takiben Sağlık Bakanlığı Rehberinde ayaktan ve yatarak izlenecek hastalar için tedavi önerileri yapıldığını ve ilerleyen aylarda bilgiler geliştikçe ve değişik ilaçlara ulaşım sağlandıkça güncellemeler yapıldığını görmekteyiz. Nisan 2020'deki tedavi rehberinde ayaktan izlenecek asemptomatik, komplike olmayan ve hafif pnömonili hastalara 5 gün HCQ önerilmiştir. Yatarak izlenen hafif pnömonili hastalara tek başına veya azitromisin ile kombine HCQ önerilmiş; ağır hastalarda favipiravir, bu iki ilaca ilave olarak veya HCQ yerine veya HCQ alırken kliniği ilerleyen hastalara önerilmiştir. İlerleyen aylarda yeterli favipiravir temin edilmesi üzerine ilacın kullanımını oksijen ihtiyacı olan hastalardan, teorik olarak daha etkili olabileceği viral replikasyonu devam eden erken dönemlere de kaymıştır. Haziran ayında HCQ ile kombine kullanıldığında kardiyak yan etkileri artırdığı kesinleşen azitromisinin rutin önerilerden çıktığını, 12 Ekim 2020 tarihinde yayınlanan rehberde tüm hastalık seviyelerinde HCQ ve/veya favipiravir seçeneğinin yer aldığını görmekteyiz.

Pandeminin başından beri sağlık otoritesi ülkemizde birçok gelişmiş ülkede uygulanan hafif veya ayaktan izlenen hastalarda tedavisiz izlem seçeneğine yönelmemiştir. Bunun nedenleri açık olmamakla birlikte sağlık okur yazarlığı pek de iyi olmayan bir toplumda tedavisi olmayan bir hastalıkta ilaçsız takibi anlatmanın zor olması, ayaktan izlenen hastaların nadiren ağırlaşabilmesi nedeni ile risk almama yönünde tercih kullanılması olarak düşünülebilir. Ancak gereksiz kullanılan tek veya kombine ilaçların toplumda hangi sıklıkta ve ciddiyette advers etkilere yol açtığı bilinmemektedir.

Artık Haziran ve Temmuz aylarına gelindiğinde gelişmiş ülkeler, çok sayıda ve yüksek kanıt düzeyinde çalışmaya dayanarak HCQ kullanılmaması yönünde öneriler yaparken, bu ilacın halen ülkemiz rehberinde yer alması ve hastalara verilmeye devam edilmesinin, özellikle de ülkemizden yüksek kanıt düzeyli bir çalışma üretilmemişken, savunulabilir bir yanı kalmamıştır.

Oksijen ihtiyacı olan hastalarda steroid tedavisinin olumlu sonuçlara yol açtığına anlaşılması ile birlikte bu tedavinin Sağlık Bakanlığı rehberine de girdiğini görmekteyiz. Diğer ek tedaviler (immün temelli veya kan ürünleri) de Bilim Kurulundaki sınırlı sayıdaki üyenin katkısı ile çoğu kez kaynak gösterilmeksizin, bazen uluslararası rehberler ile uyumlu, bazen kanıta dayalı olmayan önemli sapmalar göstererek yer almaktadır. Belki de bunda ilaç akışını hemen tamamen Sağlık Bakanlığı belirlediğinden, ilgili uzmanlık derneklerinin tedavi rehberi veya algoritmalarında yeterince yer almamış olmasının da rolü bulunmaktadır. Pandeminin bundan sonraki safhalarının kanıta dayalı ve kaynakların daha verimli kullanılmasını sağlayacak şekilde akademi, uzmanlık dernekleri ve meslek kuruluşları dahil tüm paydaşların katkılarını alarak yönetilmesi ve gelişmelerin şeffaf olarak paylaşılması dileğimizdir.

Son söz

COVID-19 pandemisinin gerek global gerekse de ulusal düzeyde olması gerektiği gibi yönetilemediği, hatta oldukça kötü yönetildiği ve bunda gerek yöneticilerin gerekse de bilim insanlarının sorumluluğu olduğu kanısındayız. Ancak buradan giderek "Pandemi verileri ve önlemleri tüm dünyada da çok tartışılır bir durumda" kolaycılığın sığınıp ulusal verilerimiz ve önlemlerimiz açısından gevşek davranamayız. Bu bağlamda Osmanlı hukukundan gelen çok güzel bir kuralımız var: "Kötü örnek, örnek olmaz."

Kaynaklar

Al-Samkari, H., Karp Leaf, R.S., Dzik, W.H., ve ark. (2020) COVID and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV2 infection. *Blood*,136(4):489-500.

Anwar, A., Malik, M., Raees, V., ve ark. (2020) Role of Mass Media and Public Health Communications in the COVID-19 Pandemic. *Cureus* 12(9): e10453. doi:10.7759/cureus.10453

Alwan, N.A., Burgess, R.A., Ashworth, S., Beale, R., Bhadelia, N., Bogaert, D., ve ark. (2020) Scientific consensus on the COVID-19 pandemic: we need to act now. *Correspondence. Lancet*, 396(10260),E71-E72.

Beigel, J.H., Tomashek, K.M., Dodd, L.E., Mehta, A.K., Zingman, B.S., Kalil, A.C., ve ark. (2020) ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. *N Engl J Med*, 383(19):1813-1826.

Bhimraj, A., Morgan, R.L., Shumaker, A.H., Laverigne, V., Baden, L., Cheng, V.C., ve ark. (2020) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*, 27:c1aa478. doi:10.1093/cid/c1aa478. Erişim Tarihi 22 Kasım 2020, <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>.

Biggerstaff, M., Cowling, B.J., Cucunubá, Z.M., Dinh, L., Ferguson, N.M., Gao, H., ve ark., for the WHO COVID-19 Modelling Parameters Group. (2020) Early insights from statistical and mathematical modeling of key epidemiologic parameters of COVID-19. *Emerg Infect Dis* Erişim Tarihi 10 Kasım 2020, <https://doi.org/10.3201/eid2611.201074>

Boulware, D.R., Pullen, M.F., Bangdiwala, A.S., ve ark. (2020) A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N Engl J Med*, 383(6):517-525. doi:10.1056/NEJMoa2016638.

Bourdeaux M (moderator). (2020) Retrospective contact tracing: How states can investigate COVID-19 clusters. A conversation with experts on how US states can implement retrospective contact tracing. Berkman Kelin Center for internet and society at Harvard University. Nov 12, 2020. Erişim Tarihi 14 Kasım 2020, <https://cyber.harvard.edu/events/retrospective-contact-tracing-how-states-can-investigate-covid-19-clusters>

Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., ve ark. (2020) Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007

Cakir, B. (2020) COVID-19 in Turkey: Lessons learned? *J Epidemiol Global Health*, 10(2):115-117. Erişim Tarihi 10 Kasım 2020, <https://doi.org/10.2991/jegh.k.200520.001>

Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., ve ark. (2020) A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*, 382(19):1787-1799.

Cavalli, G., De Luca, G., Campochiaro, C., ve ark. (2020) Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatology*, 2(6): e325-e331.

Cave, E. (2020) COVID-19 Super-spreaders: Definitional Quandaries and Implications. *Asian Bioethics Review*, 12:235-242. Erişim Tarihi 10 Kasım 2020, <https://doi.org/10.1007/s41649-020-00118-2>

CDC (Stephen B. Thacker) Library: COVID-19 Science Updates. Erişim Tarihi 10 Kasım 2020, <https://www.cdc.gov/library/covid19/scienceupdates.html?Sort=Date%3A%3Adesc>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) web page. (2020) Managing Investigations During an Outbreak. Updated July 31, 2020. Erişim Tarihi 12 Kasım 2020, <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s1130-managing-investigations.html>

cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/contact-tracing/contact-tracing-plan/outbreaks.html

Ceyhan, M. (2020) Erişim Tarihi 22 Kasım 2020, <https://www.yenicaggazetesi.com.tr/prof-dr-mehmet-ceyhandan-kafalari-karistiran-aciklama-saglik-bakanliginin-acikladigi-303299h.htm>

Chai, K.L., Valk, S.J., Piechotta, V., Kimber, C., Monsef, I., Doree, C, ve ark. (2020) Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*, 10:CD013600.

Chen, P., Nirula, A., Heller, B., Gottlieb, R.L., Boscia, J., Morris, J, ve ark. BLAZE-1 Investigators. (2020) SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*, 28:NEJMoa2029849.

Chen, Q, Allot, A, Lu, Z. (2020) Keep up with the latest coronavirus research. *Nature*, 579(7798):193.

Cheng, H., Jian, S., Liu, D., ve ark. (2020) Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*, 180(9):1156-1163. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020

Demirbilek, Y., Pehlivanlı, G., Özgüler, Z.Ö., Meşe, E.A. (2020) COVID-19 outbreak control, example of Ministry of Health of Turkey. *Turish Journal of Medical Sciences*, 50:489-494. doi: 10.3906/sag-2004-187.

Doi, Y., Hibino, M., Hase, R., Yamamoto, M., Kasamatsu, Y., Hirose, M., ve ark. (2020) A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*, 17;64(12):e01897-20.

Edwards, J.K., Lessler, J. (2020) What now? *Epidemiology in the wake of a pandemic. American Journal of Epidemiology*, kwaa159, Erişim Tarihi 12 Kasım 2020, <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa159>

Endo A., Abbott S., Erzen, I., Kamensek. T., Zibert. J. (2020) Key challenges in modelling an epidemic- What have we learned from the COVID-19 epidemic so far? *Zdr Var*, 59(3): 117-119.

European Economic and Social Committee (EESC) Web sayfası. (2020) Civil Society Response to COVID-19. Erişim Tarihi 15 Kasım 2020, <https://www.eesc.europa.eu/en/initiatives/civil-society-against-covid-19>

F Hoffman-La Roche Ltd. (2020) Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. July 29, 2020. Erişim Tarihi 22 Kasım 2020, <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm>

F Hoffman-La Roche Ltd. (2020) Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia September 18, 2020. Erişim Tarihi 22 Kasım 2020, <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>

Fiolet, T., Guihur, A., Rebeaud, M.E., Mulot, M., Peiffer-Smadja, N., Mahamat-Saleh, Y. (2020) Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of

coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, S1198-743X(20)30505-X. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022.

Flaczyk, A., Rosovsky, R.P., Reed, C.T., Bankhead-Kendall, B.K., Bittner, E.A., Chang, M.G.

(2020) Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care*, 24(1):559.

Forman, R., Atun, R., McKee, M., Mossialos, E. (2020) 12 Lessons learned from the management of the coronavirus pandemic. *Health Policy*, 124:577-580. Erişim Tarihi 12 Kasım 2020, <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.05.008>

Garcia, M., Lipskiy, N., Tyson, J., Watkins, R., Esser, E.S., Kinley, T., (2020) Centers for Disease Control and Prevention 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) information management: addressing national health-care and public health needs for standardized data definitions and codified vocabulary for data exchange. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 27(9):1476-1487. Erişim Tarihi 12 Kasım 2020, <https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa141>.

Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Mailhe, M., ve ark. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 56:105949.

Genentech, Inc. ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use. San Francisco, CA: Genentech, Inc., 2020.

Goldman, J.D., Lye, D.C.B., Hui, D.S., Marks, K.M., Bruno, R., Montejano, R., ve ark. GS-US-540-5773 Investigators.

(2020) Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*, NEJMoa2015301 Erişim Tarihi 22 Kasım 2020, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301>

Gray, C.M., Peter, J., Mendelson, M., Madhi, S., Blackburn, J.M. (2020) COVID-19 antibody testing: From hype to immunological reality. *S Afr Med J*, 110(9):837-841. Erişim Tarihi 10 Kasım 2020, <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-743526>

Gupta, S., Wang, W., Hayek, S.S., ve ark. (2020) Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*, doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği (HASUDER) web sayfası. Halk Sağlığı Uzmanları Derneğinin Yeni Koronavirüs (COVID-19) Hastalığı Süreci ile İlgili Görüşleri 1-7. Erişim Tarihi 10 Kasım 2020, <https://korona.hasuder.org.tr/halk-sagligi-uzmanlari-derneginin-covid-19-sureci-ile-ilgili-gorusleri-7/>

He D., Huet, T., Beaussier, H., Voisin, O., ve ark. (2020) Ana-kinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatology*, 2(7):e393-e400.

International Science Council (ISC) web sayfası (2020). COVID-19 Global Science Portal Erişim Tarihi 9 Kasım 2020, <https://council.science/covid19/>

Ivashchenko, A.A., Dmitriev, K.A., Vostokova, N.V., Azarova, V.N., Blinow, A.A., Egorova, A.N., ve ark. (2020) AVIFA-

VIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*, doi: 10.1093/cid/ciaa1176

Kwok, K.O., Chan, H.H.H., Huang, Y., Hui, D.S.C., Tambayah, P.A., Wei, W.I., ve ark. (2020) Inferring super-spreading from transmission of clusters of COVID-19 in Hong-Kong, Japan, and Singapore. *Journal of Hospital Infections*, 105:682-685.

Lyond-Smith, J.O., Schreiber, S.J., Kopp, P.E., Getz, W.M. (2005) Superspreading and the effect of individual variation on disease emerge. *Nature*, 238:355-359. doi: 10.1038/nature04153.

Maziarz M., Zach M. (2020) Agent-based modelling for SARS-CoV-2 epidemic prediction and intervention assessment: A methodological appraisal. *J Eval Clin Pract*, Erişim Tarihi 12 Kasım 2020, <https://doi.org/10.1111/jep.13459>

Mullard, S., Aarvik, P. (2020) Supporting civil society during the COVID-19 pandemic. The potentials of online collaborations for social accountability. CHR. Michelsen Institute. U4 Anti-corruption Resource Centre Guide 2020:1 Erişim Tarihi 15 Kasım 2020, <https://www.u4.no/publications/supporting-civil-society-during-the-covid-19-pandemic.pdf>

National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Erişim Tarihi 20 Kasım 2020, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [20 Nov 2020].

NIH web sayfası. NIH halts clinical trial of hydroxychloroquine. Erişim Tarihi 8 Temmuz 2020, <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>

Pala, K., Cakir, B., Ergör, G., Hamzaoglu, O. (2020) Webinar. TTB "Salgınlarda Seroprevalans Çalışmaları" webinar. 18 Haziran 2020. Erişim Tarihi 15 Kasım 2020, https://www.ttb.org.tr/kollar/covid19/yazdir.php?Tablo=tbl_haber&Guid=c4d2dd98-b20d-11ea-a732-c115216aae2a

Parr, J.B. (2020) Time to Reassess Tocilizumab's Role in COVID-19 Pneumonia. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6557

Rothman, K.L., Greenland, S., Lash, T.L. (eds). (2008) *Modern Epidemiology*. Third edition. Lippincott, Williams and Wilkins. 2008 ISBN: 978-0-78-175564-1

RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Mafham, M., Linsell, L., Bell, J.L., Staplin, N., Emberson, J.R., ve ark. (2020) Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. Epub 2020 Oct 8.

RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W.S., Emberson, J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., ve ark. (2020) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*, NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

Rojo, M., Cano-Valderrama, O., Picazo, S., ve ark. (2020) Gastrointestinal Perforation After Treatment With Tocilizumab: An Unexpected Consequence of COVID-19 Pandemic. *Am Surg*, 86(6): 565-6.

Salvarani, C., Dolci, G., Massari, M., ve ark. (2020) Effect of

Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615.

Self, W.H., Semler, M.W., Leither, L.M., Casey, J.D., Angus, D.C., Brower, R.G., ve ark. (2020) Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Nov 9:e2022240. doi: 10.1001/jama.2020.22240. Epub ahead of print. PMID: 33165621; PMCID: PMC7653542.

Shrestha, D.B., Budhathoki, P., Khadka, S., Shah, P.B., Pokharel, N., Rashmi, P. (2020)

Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: arapid systematic review and meta-analysis. *Virol J*, 17(1):141.

Siddiqi, H.K., Mehra, M.R. (2020) COVID-19 illness in native and immunosuppressed states:

A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*, 39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.

Sorci, G., Faivre, B., Morand, S., (2020) Explaining among-country variation in COVID-19 case fatality rates. *Nature Scientific Reports*, 10:18909. Erişim Tarihi 12 Kasım 2020, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75848-2>. Edwards ve Lessler, 2020.

Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., Sun, Z. (2020) Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*, 18:1094-1099.

Tasnim, S., Hossain, M.M., Mazumder, H. (2020) Impact of rumors and misinformation on COVID-19 in social media. *J Prev Med Public Health*, 53(3):171-174. Doi: 10.2961/jpmph.20.09

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (SB-HSGM) (2019) *Pandemik Influenza Ulusal Hazırlık Planı*. Ankara, 2019. Erişim Tarihi 12 Kasım 2020, https://grip.gov.tr/depo/saglik-calisanlari/ulusal_pandemi_plani.pdf

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. (2020) Erişim Tarihi 12 Kasım 2020, <https://covid19.saglik.gov.tr>

T.C. Sağlık Bakanlığı web sayfası (2020). Covid-19, Erişkin Hasta Tedavisi, 9 Ekim 2020. Erişim Tarihi 22 Kasım 2020, <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>

T.C. Sağlık Bakanlığı web sayfası (2020), Covid-19, Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi, 7 Kasım 2020. Erişim Tarihi 20 Kasım 2020, <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>

Türk Tabipleri Birliği (TTB.a). (2020) COVID-19 Pandemi-si 4. Ay Değerlendirme Raporu. Erişim Tarihi 15 Kasım 2020 from:<https://www.ttb.org.tr/645yi6m>

Türk Tabipleri Birliği (TTB.b). (2020) COVID-19 Pandemi-si 6. Ay Değerlendirme Raporu. Erişim Tarihi 15 Kasım 2020, https://www.ttb.org.tr/yayin_goster.php?Guid=42ee49a2-fb2d-11ea-abf2-539a0e741e38

Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) (2020) COVID-19 Pandemi değerlendirme raporu. 17 Nisan 2020, Ankara. Erişim Tarihi 10 Kasım 2020, <http://www.tuba.gov.tr/files/images/2020/kovidraporu/Covid-19%20Raporu-Final+.pdf>

United Nations (UN) web sayfası. (2020) Civil Society Response to COVID-19. Erişim Tarihi 12 Kasım 2020, <https://www.un.org/en/civil-society/csos-response-covid-19>

U.S. FDA web sayfası. (2020) Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. June 15, 2020. Erişim Tarihi 16 Haziran 2020, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>

Wang, L., Didelot, X., Yag, J, Shi, Y., Liu, W., Gao, G. ve ark. (2020) Inference of person-to-person transmission of COVID-19 reveals hidden super-spreading events during the early outbreak phase. *Nature Communications*, erişim Tarihi, 12 Kasım 2020, <https://doi.org/10.1038/s4167-020-18836-4>.

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., Xiao, G. (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 30(3):269-271.

WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne, J.A.C., Murthy, S., ve ark. (2020) Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 324:1330-1341

WHO. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments: Update on hydroxychloroquine. Erişim Tarihi 18 Kasım 2020, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.

WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – Interim WHO SOLIDARITY trial results. UNPUBLISHED. Erişim Tarihi 22 Kasım 2020, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1.full.pdf>

WHO web sayfası. (2020) World Health Organization. Statement on the meeting of the International Health Regulations

(2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) - WHO, January 23, 2020 Erişim Tarihi 12 Kasım 2020, https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019?gclid=EAIAIQobChMILsnEyeTt7AIVmdwYCh2J4QJHEAAYASAAEgJs-_D_BwE

World Economic Forum (WEF). (2020) Three reasons why civil society is essential to COVID-19 recovery. Erişim Tarihi 15 Kasım 2020, <https://www.weforum.org/agenda/2020/05/why-civil-society-is-essential-to-covid-19-pandemic-recovery/>

World Health Organization web sayfası. (2020). Therapeutics and COVID-19: living guideline, World Health Organization. Erişim Tarihi 20 Kasım 2020, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729>.

World Health Organization (WHO) web sayfası. (2020) Global research on coronavirus disease (COVID-19). Erişim Tarihi 12 Kasım 2020, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2012>

World Health Organization (WHO) web sayfası. (2020) Coronavirus Disease 2019 Q&A. Coronavirus disease (COVID-19): Similarities and differences with Influenza. Erişim Tarihi 10 Kasım 2020, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-similarities-and-differences-covid-19-and-influenza>

World Health Organization. Regional Office for Europe (WHO-Euro) (2020). The COVID-19 pandemic: lessons learned for the WHO European Region: a living document, 15 September 2020. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334385>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., ve ark. (2020) In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*, 71(15):732-739.

Yazici, H. (2020) Turkuaz tablo üzerine notlar ve ortak akıl. <https://sarkac.org/2020/10/turkuaz-tablo-uzerine-notlar-ve-ortak-akil/>.