



DOSYA

EDİTÖR: İSMAİL GÖNEN

Pandemi



Pandemi bize neler öğretti?

Önder Ergönül*

Yaşanan pandemi süreci, birden bire gündemi değiştirdi.
Bu yılın ilk yarısında gündemin ağırlıklı olarak ilk maddesi pandemi oldu
ve yıl sonuna kadar da öyle olacak.

PANDEMİNİN ÖNEMİ

Pandemiden hemen önceki durumu hatırlayalım. Tıp alanında en çok konuşulan konular aşuların etkin olup olmadıkları, sağlıklı beslenme alanında farklı öneriler ve alternatif tıp uygulamalarıydı. Popüler sağlık alanının temel konuları bunlardı. Ancak yaşanan pandemi süreci, birden bire gündemi değiştirdi. Bu yılın ilk yarısında gündemin ağırlıklı olarak ilk maddesi pandemi oldu ve yıl sonuna kadar da öyle olacak. Hiç beklenmedik şekilde ölümlerin olması günlük yaşamı tamamen değiştirdi. Ülkelerin ekonomileri çöktü, sosyal politikalar değişti.

Önemli enfeksiyon hastalıklarının tarih boyunca dünyanın seyrini değiştirdiği bilinir. Örneğin, ilk aklagelen 10 hastalık veba, kolera, verem, çiçek, firengi, sıtma, ebola, HIV/AIDS, influenza ve sarı hummadır¹. Bugünden bakıldığında COVID-19, burada sıralanan bazılarından daha da önemli oldu bile. İspanyol gribi olarak bilinen influenza, 1918 yılında yaklaşık 30 milyon kişinin ölümüne neden olmuş ve yaklaşık 2 yıl sürmüş bir pandemiydi. İspanyol gribinden ölen insan sayısının, birinci dünya savaşında ölen insan sayısı ile eşit hatta bazı kaynaklara daha fazla olduğu söylenir. On yıl önce yaşadığımız domuz gribi

salgını da 21. Yüzyıldaki ilk pandemiydi. İçinde yaşamakta olduğumuz COVID-19 pandemisi ise, ikinci dünya savaşından bu yana görülen en büyük global felaket olarak kabul edildi.

PANDEMİ NASIL BAŞLADI?

Geçtiğimiz yılın Aralık ayında, Çin'in Wuhan kentinde ciddi seyirli zatürre hastalarında artış olduğu saptandı. Önceden bilinen grip benzeri hastalıklardan daha ağır seyretmesi dikkat çekiciydi. Yapılan araştırmalar sonucunda etkenin 2003 yılında Uzak Asya'da ortaya çıkan SARS (Ciddi Akut Solunum Yolu Sendromu) ve 2012 yılında Arap yarımadasında ortaya çıkan MERS (Ortadoğu Solunum Yolu Sendromu) ile aynı grupta yer alan koronavirüs ailesine ait bir virüs olduğu belirlendi². Etkenin adı, SARS-CoV-2 (Ciddi Akut Solunum Yolu Sendromu-Coronavirus-2), hastalığın adı COVID-19 (Koronavirüs hastalığı-19) olarak belirlendi. Bazı çevreler tarafından etkenin bir laboratuvar kazasına bağlı ortaya çıktığı iddia edilse de, bilim çevrelerinde bu görüş kabul edilmiyor, bir zoonotik hastalık etkeni olarak doğadan ve muhtemelen yarasalardan veya başka hayvanlardan geçtiği kabulüyor.

Başlangıçta etkenin Çin'e sınırlı kalacağı beklenirken, beklenen olmadı ve

virüs kısa süre içinde kuzey yarıkürede yer alan ülkelere, başta gelişmiş Avrupa ülkeleri ve daha sonra da Amerika kıtasındaki ülkelere hızla yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü, ilk önce halk sağlığı acil durumu (30 Ocak 2020), daha sonra da pandemi (11 Mart 2020) ilan etti. Aynı aileden SARS, sadece 9000 kişi, MERS ise 3500 kişiyle sınırlı kalırken, 2020 yılının Haziran ayında 7 milyon kişi SARS-CoV-2 ile enfekte oldu ve 500.000 kişi hayatını kaybetti. Ölüm oranı dünya genelinde % 6-7 olarak belirlendi.

EN ÇOK KİMLER ETKİLENDİ?

Bu kadar çok sayıda insanın etkilenmesi öngörülmemişti. Bu süreçte oldukça ilginç gözlemlerimiz oldu. Bunlardan en sarsıcı olanı, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'nın gelişmiş kapitalist ülkelerindeki yüksek ölüm oranlarıydı. Pandemi, büyük ülkelerin büyük şehirlerini vurdu. Büyük şehirlerde yaşayan sosyo-ekonomik açıdan dezavantajlı gruplar en çok etkilenen kesimler oldu. Amerika Birleşik Devletleri'nde polis şiddetiyle siyah bir sivilin öldürülmesi üzerine başlayan ırkçılık karşıtı protestoları COVID-19 pandemisi zemininde ortaya çıktı. Bu açıdan 2020 yılının başından bu yana, yoksul kesimlerin yaşamakta olduğu orantısız dezavantajlı durumun dışavurumu oldu.

Batının gelişmiş kapitalist ülkelerindeki ölüm oranlarının yüksek olmasının önemli nedenleri var. Hastalık, başka

* Prof. Dr.,

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü,
Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) Yönetim Kurulu Üyesi,
Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK) Yönetim Kurulu Üyesi,
Bilim Akademisi Üyesi

diğer benzer hastalıklarda olduğu gibi, kalp hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıkları olan kişileri daha çok etkiliyor ve bu kişilerde daha ölümcül seyrediyor. Yaş arttıkça bu gibi kronik hastalıklar arttığı için yaşlı nüfusta ölüm oranı daha fazla oluyor. Bu nedenle, özellikle İtalya'da yaşlı bakım evlerinde ölümler çok fazla oldu. Türkiye'nin ise nüfus piramidinin genç olması avantaj oldu. Diğer yandan yaşlılara önem veren bir kültür içinde olmak da inkar edilemez bir avantaj sağladı.

Hasta olanların hastaneye yetişmeleri ve uygun bakıma ulaşabilmeleri gerekiyordu. Hastalığın ağır seyretmesi durumunda yoğun bir destek tedavisi ve gerekirse solunum desteği için özel cihazlar kullanılmalıydı. Büyük şehirlerin hastanelerinin koordine olmaları gerekiyordu. Bunu bazı ülkeler başarabildiler. Sağlık sistemlerinde hastane yatak sayıları uygun olan ve hastaneler arasında koordinasyonu sağlayabilen ülkeler başarılı oldular. Türkiye bu ülkelerden biriydi.

Gerekli olduğunda laboratuvar tanısının konulabilmesi için test yapılması önemliydi. Laboratuvar kapasitesi yüksek olan ülkelerde ölüm oranları daha düşük oldu. Her ülke pandemiden önceki kapasitesi oranına göre bir yanıt oluşturdu. Yanıt kapasitesinin önemli bileşenlerinden birisi de laboratuvar olanaklarıydı. İlk başlarda, laboratuvar test kapasitemiz

yüksek değildi ama sonradan yüksek test sayısına ulaşılabildi. Ayrıca, bazen gereksiz kullanılmasından yakındığımız bilgisayarlı tomografiler burada işe yaradılar.

Ülkelerin ve şehirlerin nüfus yoğunlukları önemli oldu. Hatta, aynı şehir içinde nüfusun daha yoğun olduğu semtlerde hastalığa yakalanma olasılığı daha yüksekti. Çünkü, hastalığın başkalarına geçmesi esas olarak insandan insana damlacıkların bulaşması sonucu oluyordu. Büyük şehirlerde, emekçilerin yoğun oldukları mahallelerde, gençlerin veya çalışan nüfusun ister istemez bir araya gelmesi, marketlere gitmeleri, sosyalleşmek için buluşmaları ve nihayet çalışmak zorunda olmaları bulaşma riskini artırdı ve enfeksiyonun yaygınlaşmasına neden oldu. Kentlerin sosyal sınıfsal yapısı önemli oldu. Pandemi, yoksul kesimleri daha çok vurdu ama varlıklı kesimlerin kaygıları daha yüksekti.

BİLİM VE SİYASET

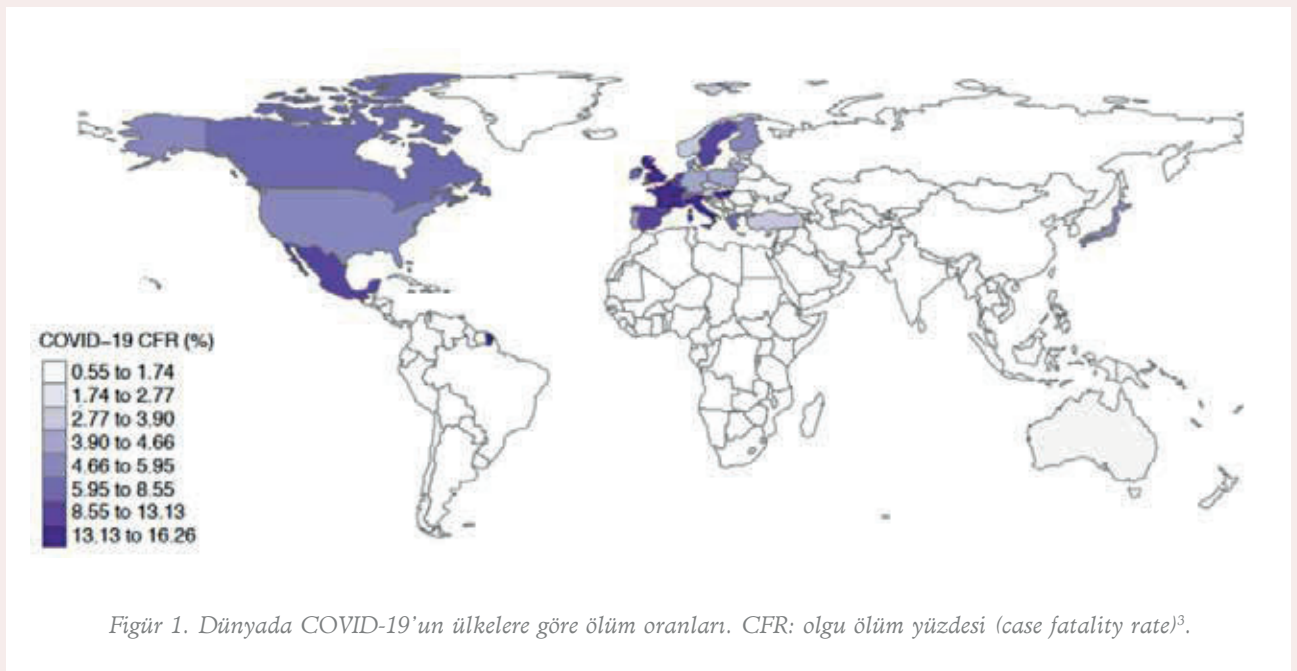
Pandemi, tüm ülkelerde siyaseti yakından etkiledi. Pandeminin başından bu yana önemli darboğazları vardı. Enfeksiyonun tanısında, tedavide ve enfeksiyon kontrolünde önemli sıkıntılar yaşandı. Bilimin hızlıca yanıt veremediği alanlar vardı ve boş kalan yerler hızlıca dolduruluyordu.

Bu çerçevede, bir ilaç politikacıların da ilgi alanına girdi. Hidroksiklorokin (HK) Coronavirus-19 hastalığında en çok

“

Pandemi, tüm ülkelerde siyaseti yakından etkiledi. Pandeminin başından bu yana önemli darboğazları vardı. Enfeksiyonun tanısında, tedavide ve enfeksiyon kontrolünde önemli sıkıntılar yaşandı.

”



Figür 1. Dünyada COVID-19'un ülkelere göre ölüm oranları. CFR: olgu ölüm yüzdesi (case fatality rate)³.

tartışılan ilaç oldu. Amerika Birleşik Devletleri Başkanı Trump, ilacın etkili olduğunu doğrudan ilan etti. Acaba gerçekten öyle miydi? Bu konuda bilim insanları ne diyordu? Çalışmalar nasıldı? Bu gibi soruların yanıtlanmasına fırsat kalmadan, hidroksiklorokin tarafında yer alanlar ve karşısında olanlar şeklinde bir kutuplaşma yaşandı. İleride bu ilacı, bilimin kutuplaşmasına bir örnek olarak hatırlayacağız.

BİLİMİN POLİTİZE OLMASINA TARİHSEL BİR ÖRNEK: COVID-19 TEDAVİSİNDE HİDROKSİKLOKOKİN

Uzun yıllardan bu yana sıtma tedavisinde kullanılan bir ilaç. Koronavirüs tedavisinde de sıtma ilacı olarak anıldı. Marsilya'dan Didier Roul ve ekibi, HK'i sıtmanın yanısıra pek çok başka infeksiyon haftalığının tedavisinde kullanılmasını önerdiler. Virüsün hücre zarına yapışması ve endositoz yaparak hücre içine girişini birden çok mekanizmayla engelleyerek etkisini gösterdiği iddia edilmektedir⁴. Ayrıca bağışıklık sistemi üzerine de etki yaparak, özellikle COVID-19 hastalığında görülen enflamasyona karşı etkili olduğunu da ileri sürenler vardır.

Daha önce laboratuvar ortamlarında koronavirus ailesinden SARS-CoV ve MERS'e karşı etkili olduğu gösterildi. Ancak her hastalık için de, klinik çalışmalarda deneme şansı olmadı. Yıllar sonra, COVID-19 pandemisinin ortaya çıkmasıyla, SARS ve MERS deneyimlerinden hareketle, 2020 yılının Şubat ayında klorokin hızlıca laboratuvar ortamında denendi⁵. Önceki denemelere benzer şekilde, SARS-CoV-2 virüsünün hücre içine girişini engellediği gösterildi. Aynı etki, klorokinin yanısıra hidroklorokin için de gösterildi. Aynı etkiyi göstermelerine rağmen, hidroklorokinin daha az toksik olduğu ileri sürüldü ve bu nedenle, klinikte klorokin yerine hidroklorokin kullanılmaya başlandı⁶. Çin'den başlayarak, dünyanın tüm ülkelerinde kullanıldı. Ülkemizde de, COVID-19 için en sık kullanılan ilaç oldu.

Bugüne kadar SARS ve MERS infeksiyonunda sınırlı hasta sayısı nedeniyle yapılamayan klinik çalışmalar artık yapılabilir. COVID-19 Çin'de ilk



ortaya çıktığında bile yeteri sayıda hasta vardı ve bu nedenle pek çok randomize kontrollü çalışmalar başlatıldı. Bu arada, salgın Avrupa'ya sıçradı. Avrupa'da salgının yayılmasının başlarında, 20 Mart 2020'de HK'nin yaygın kullanılmasına katkı koyan bir yazı yayınlandı⁷. Marsilya'dan Didier Raoult ve ekibinin bu yazısı normal şartlarda bu dergide yayınlanamazdı. Ama insanlık hazırlıksız yakalanmıştı ve uygun bir antiviral olmaması, pandeminin darboğazlarından biriydi. Bu yazı, hak ettiğinden çok fazla ilgi gördü. Daha sonra yazının yayımlandığı derginin editörler kurulu adına açıklama yapıldı ve yazının standart kalitenin çok altında olduğu belirtildi.

Hatta öyle ki, salgın döneminin başlarında, bilimsel açıdan yetersiz olan bu yazılara dayanarak sağlık çalışanları koruyucu amaçlı hidroklorokin kullandılar. Salgının başlangıç döneminde, 21 Mart 2020'de, Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği bir bildiri yayımlayarak, hidroklorokinin koruyucu amaçlı kullanılmaması gerektiği konusunda uyardı⁸. Bu veriler daha geniş olarak yayınlanacaktır. Ülkemizden bildirilen

bir yazıda hidroklorokin kullanan üç hastada ciddi aritmi geliştiği bildirildi. Bu üç hastadan ikisi, hidroklorokini profilaksi amacıyla kullanan hekimlerdi⁹.

HİDROKSİKLOKOKİN İLE İLGİLİ KLİNİK ÇALIŞMALAR

New York'ta 1446 hastanın dahil edildiği gözlemsel bir çalışmada, hidroklorokin alan ve almayan hastalar solunumun kötüleşmesi sonucunda nefes tüpü takılması veya sağkalım açısından karşılaştırıldı. Hidroklorokin verilmesinin sağkalım açısından bir yararı olmadığı bildirildi¹⁰. Yine New York'tan 25 hastaneden 1438 hastanın katılımıyla, HK ile birlikte azitromisin alan hastalar değerlendirildi. Bu çalışmada da, Azitromisin ile birlikte veya tek başına HK kullanımının ölüm üzerine bir etkisinin olmadığı bildirildi¹¹. Fransa'dan dört merkezin katıldığı bir çalışmada, oksijen ihtiyacı olan, ciddi seyirli hastalardan 84 HK alan ve 89 HK almayan karşılaştırıldı ve HK yararı görülemedi¹². Çin'den bildirilen, hafif ve orta seyirli 150 hastanın katıldığı bir çalışmada, HK kullanımı, standart tedavi ile, hastalar randomize edilerek



karşılaştırıldığında istatistik açıdan hid-roksiklorokin yararlı olduğu gösterilemedi¹³. Hatta bu yazıda, HK kullanan hastalarda belirgin olarak daha fazla yan etki gözlemlendiği bildirildi.

Yayınlanmış ilaç çalışmalarının yanısıra, şu anda klinik araştırmalar web sitesinde COVID-19 etkisine dair 500 civarında ilaç araştırması kayıtlıdır. Bu çalışmaların yaklaşık dörtte biri hidrosiklorokin ile ilgilidir ve sonuçlanmaları beklenmektedir. Ancak eldeki verilerimizle, gözlemsel ve az sayıdaki randomize çalışmalarla hidrosiklorokin yararlı olduğunu söyleyemeyiz. Bu çalışmalar yayınlandıkça daha doğru bilgiler elde edebileceğiz. Herşeye rağmen, yine de pek çok ülkede ilk sırada ilaç olarak kullanılmaktadır.

PANDEMİDEN NELER ÖĞRENDİK?

En başta, bize bilimin önemini öğretmiş olmalı. Kulaktan dolma bilgiler, hurafeler ve yalancı çözümler hızlıca önemini yitirdi. Pandemi başlamadan önce aşı karşıtlarının komplo teorileri popüler bilimin en gözde konularından biriydi. Pandemi başladıktan sonra bu kişilerin sesi duyulmaz oldu. Hatta, pandemi öncesinin aşı karşıtları bile, pandemi

sonrasında “bunun aşısı yok mu?” diye feryat ettiler. Bugünlerde günün ilk sorusu, “aşı ne zaman geliştirilecek” oldu. Umarım, burada bilim adına bir kazanım elde edebiliriz.

Aşı örneğine benzer şekilde pandemi, insanlık tarihinin önemli kazanımlarını yoğun olarak ve bir çırpıda bizlere yeniden hatırlattı. Yoğun insan nüfusunun yaşadığı kentlerin tasarımının sağlık açısından ne kadar önemli olduğunu gösterdi. Taşrada yaşayanlar pandemiden daha az etkilendi. Demek ki, bu durumda içinde yaşadığımız büyük kentlere daha çok özen göstermeli ve daha çok yaşanır kılmalıydık.

Pandemi sürecinde hastane kapasitelerinin ve donanımlarının önemi anlaşıldı. Sağlık insan gücümüzün muhteşem çalışkanlığı dünyaya örnek oldu. Disiplinle ve azimle çalışmanın en güzel örneğini verdiler.

Kentlerimizde yaşlı bakımevlerinin olması önemliydi ama aynı zamanda sosyal açıdan desteklenmeleri ve modernize edilmeleri gerekiyordu. Bu süreçte İtalya gibi olmaktan çok korktuk.

Sosyal mesafenin sağlanması için kent yerleşimlerinin rahat ve sakin olması, nüfus yoğunluğunun dağıtılması önemliydi. Çalışanlara rahat ve uygun sosyal mekanlar yaratılmalıydı.

Kronik hastalıkların daha az olması için kentlerde sağlıklı yaşam koşulları oluşturulmalıydı.

SONUÇ

Yoksulların, çalışanların ve sağlık çalışanlarının sağlığının önemsenmesi, kentlerimizin daha sağlıklı olması. Tüm bunlar pandemiden öğrenerek ileriye doğru kazanımlarla çıkacağımız konular olmalı. Tüm bu başlıkları kapsayacak bir şekilde, bilimsel kazanımlarla çıkmalıyız.

İtalyan gökbilimci Galile, sağlam temellere dayanan bilginin önünde hiçbir gücün duramayacağını öğretti bizlere. Bilgi güçtür, Fransız filozof Descartes böyle demişti. Cumhuriyet'imizin kurucusunun vurguladığı gibi, en güvenilir rehber bilimdir. Sağlık çalışanlarının bilimin rehberliğinde dayanışma içinde olmaları, üretmeleri ve çalışmaları en önemli güvencemiz olmuştur.

Referanslar

1. Sberman I. Dünyamızı değiştiren 12 bastalık. Türkiye İş Bankası, 2013. Çev. Emel Tümbay ve Mine Ang Küçüker, İstanbul.
2. Petrosillo N, Viceconte G, Ergönül Ö, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: Are They Closely Related?. *Clin Microbiol Infect* 2020 Jun; 26(6): 729-734. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.026.
3. Ergönül Ö, Akyol M, Tanrıseven C, Tiemeier H, Petrosillo N, Petersen E, Gönen M. The Key Epidemiologic Elements of the National Case Fatality Rates of COVID-19 Pandemic. *Clin Microbiol Infect* 2020. In press.
4. Fantini J, Scala CD, Chabinian H, Yabi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105960.
5. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020;30:269-71.
6. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery* 2020;6:16.
7. Gautret, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agent*, 20 Mart 2020.
8. Klimik Derneği, “Klorokin ve Hidrosiklorokin Covid-19 hastalarında ve profilakside kullanımı konusunda KLİMİK Derneği Görüşü”, 21 Mart 2020 (<https://www.klimik.org.tr/2020/03/20/hidrosiklorokin-covid-19-bastalarinda-ve-bastaligin-profilaksisinde-kullanimi-konusunda-klimik-dernegi-gorusu/>)
9. Zengin R, Sarıkaya ZT, Karadağ N, Çubadaroğlu Ç, Ergönül Ö, Kocağöz S. Adverse Cardiac Events Related to Hydroxychloroquine Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *Infect Dis Clin Microbiol* 2020; 1: 24-26.
10. Geleris J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*; 7 Mayıs 2020.
11. Rosenberg ES, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*, 11 Mayıs 2020.
12. Mabevas M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*
13. Tang W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*, 14 Mayıs 2020.