

Ethical Aspects of Drug Therapy and Vaccine Applications in The COVID-19 Process
COVID-19 Sürecinde İlaç Tedavisinin ve Aşı Uygulamalarının Etik Boyutu

Prof. Dr. Zeliha YAZICI¹

Özet

COVID-19 için yapılan aşı çalışmaları sonucunda bir yıl gibi kısa bir sürede, birden fazla aşı onay almış ve uygulanmaya başlanmıştır. Ancak ne yazık ki mevcut aşuların etkinliği, etki süresi ve güvenilirliği konusunda elimizde henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Şu ana kadar COVID-19 tedavisinde, klinik öncesi ve klinik çalışmaları yapılan ve yayınlanan ilaçların ve tedavi rejimlerinin hangisinin daha etkin ve daha güvenilir olduğu konusu da tartışmalıdır. Etik açıdan, aday bir aşı veya ilaç, güvenli ve etkili olduğu bilimsel olarak kanıtlandıktan sonra tedavide kullanılabilir. Bu konudaki olası kaygılar ancak lisanslı aşı ve ilaçların kullanılması ile giderilebilir. Birçok ülkede aşı ve ilaç geliştirme ve uygulamasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) standartları benimsenmiştir. Ülkemizde bu konudaki denetlemeler T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yapılır. Bu makalede, yeni geliştirilen COVID-19 aşuları ve COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar, özellikle aşı ve ilaç geliştirme ve uygulama aşamalarında yapılan araştırmalarda uyulması gereken etik kurallar kapsamında, kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Etik kurallar, Aşular, İlaçlar

Abstract

As a result of vaccination studies for COVID-19 in a short span of one year, more than one vaccine was approved and started to be applied. However, unfortunately, we do not have sufficient data on the effectiveness, duration of action and safety of existing vaccines yet. It is

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, yazici@biruni.edu.tr

also controversial which of the drugs and treatment regimens that have been pre-clinical and clinical studies and published in the treatment of COVID-19 are more effective and safer. From an ethical point of view, a candidate vaccine or drug can be used in treatment after it has been scientifically proven to be safe and effective. Potential concerns in this matter can only be resolved by using licensed vaccines and drugs. In many countries, World Health Organization (WHO) standards have been adopted in vaccine and drug development and application. In our country, audits on this issue are carried out by T.R. Ministry of Health, Turkey Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. In this article, the newly developed COVID-19 vaccines and the drugs used in the treatment of COVID-19 are briefly reviewed within the scope of ethical rules to be followed in researches conducted especially during the vaccine and drug development and application stages.

Keywords: COVID-19, Ethical rules, Vaccines, Drugs

Giriş

Aşı ve ilaç uygulamasında etik “aşırı ve ilacı geliştirme” safhasında başlar. Etik açıdan aday bir aşının veya bir ilacın tedavide kullanımı güvenli ve etkili olduğu kanıtlandıktan sonra söz konusu olabilir. Aşılar ve ilaçlar çok benzer şekilde geliştirilir, test edilir ve yönetilirler. Aşı ve ilaç geliştirme, kamunun ve özel sektörün katılımıyla, normal koşullarda, genellikle 10-15 yıl süren, uzun ve karmaşık bir süreçtir. Bu süreç standart prosedürler ve yönetmelikler ile yürütülür. Bu prosedürler ve yönetmelikler hazırlanırken etik kurallar (olması gerekenler) göz önünde bulundurulur. Ancak uygulama (gerçekleşen) her zaman “olması gereken” ile birebir örtüşmeyebilir. Birçok ülke, aşı ve ilaç geliştirmede Dünya Sağlık Örgütü (WHO) standartlarını benimsemiştir (CIOMS/WHO, 2002). Aşıların ve diğer ilaçların düzenlenmesi ABD’de FDA (The Food and Drug Administration, Gıda ve İlaç Dairesi), Avrupa Birliğinde EMA (European Medicines Agency, Avrupa İlaç Ajansı), Türkiye’de T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından denetlenir (Lilienfeld, 2008; Kayaalp, 2002). Bu makalede özellikle aşı ve ilaç geliştirilmesinde ve geliştirilme safhasında yapılan uygulamalarda uyulması gereken etik kurallar ele alınmış ve bu kurallara göre geliştirilen Covid-19 aşıları ve Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar kısaca gözden geçirilmiştir.

1. Aşı ve ilaç geliştirme fazları ve etik kurallar

Bir aday aşının veya aday ilacın insanlarda tedavi amaçlı kullanılabilmesi için Faz 0 (Klinik öncesi) Faz I, Faz II ve Faz III aşamalarını geçmesi gerekir (Tablo 1). Faz çalışmalarının ve üretim süreçlerinin bilimsel ve etik ilkelerden taviz verilmeden yürütülmesi, istenmeyen yan etki bildirim, takip ve değerlendirme sisteminin işletilerek verilerin bilimsel platformda şeffaf bir şekilde paylaşılması kaçınılmazdır.

Tablo 1. Aşı ve ilaç geliştirmede yapılması ve tamamlanması zorunlu araştırma fazları.

Keşif	
Tarama	İlk aşama
Klinik öncesi testler (Faz 0)	(Etkinlik ve güvenilirlik)
Faz I	Sağlıklı gönüllülerde etkinlik ve güvenilirlik
Faz IIa	
Faz IIb	Hastada etkinlik ve güvenilirlik
Faz III	
Ruhsatlandırma	
Faz IV	Son aşama

1.1.Klinik öncesi çalışmalar (Faz 0)

Klinik öncesi çalışmalarda, aday aşının veya ilacın etkinlik ve güvenirliliğinin insanlarda denenmeden önce değerlendirilmesi amaçlanır. İlk aşama laboratuvar ve hayvan çalışmalarının da dahil olduğu keşif çalışmalarını içerir. Bu aşamada bilim insanları, aşılar için bir hastalığı önlemeye veya tedavi etmeye yardımcı olabilecek doğal veya sentetik antijenleri tanımlar. Bu antijenler, virüs benzeri partikülleri, zayıflatılmış virüsleri veya bakterileri, zayıflatılmış bakteriyel toksinleri veya patojenlerden türetilen diğer maddeleri içerebilir. İlaç için ise hem normal fizyolojik süreçlerde hem de hastalık süreçlerinde rol oynayan reseptörler, enzimler, iyon kanalları, taşıyıcı moleküller gibi hedeflere yönelik yaklaşımlar tasarımıda önemlidir.

Aday aşının güvenirliliği ve immünojenitesi veya bir immün yanıtı tetikleme yeteneği, doku veya hücre kültürü sistemleri ve hayvan testleri kullanılarak değerlendirilir. Bu çalışmalar sonucunda insanlarda oluşabilecek olası hücresel tepkiler, güvenli başlangıç dozu ve aşının güvenli bir şekilde uygulanması konularında ön bilgi edinilir. Ayrıca hayvanları aşıladıktan sonra hedef patojen ile enfekte edilerek istenen bağışıklık tepkisi ölçülür. Yeterli immün yanıt alınamayan aday aşı asla bu aşamayı geçemez. Aday ilacın ise güvenirlilik kapsamında akut, subakut ve kronik toksisite çalışmaları, genel ve spesifik organlara olan etkileri, reproduktif toksisite testleri, mutajenisite ve karsinojenisite araştırmaları yapılır.

Hayvanlarda yapılan tüm bu çalışmalar için “Kurumsal Hayvan Bakımı ve Kullanımı Komitesi” (Institutional Animal Care and Use Committee) diğer bir deyişle "Hayvan Etik Kurulu" tarafından denetlenen kurallara uyulması ve kuruldun onay alınması zorunludur. Klinik öncesi çalışmalar normal koşullarda genellikle 1-2 yıl sürer. Bu çalışmaların tümünün “İyi Laboratuvar Uygulamaları” (Good Laboratory Practice, GLP) kılavuzuna uygun olması gerekmektedir. Üretimle ilgili teknolojik çalışmaların ise “İyi Üretim Uygulamaları” (Good Manufacturing Practice, GMP) kurallarına uygun olması şarttır. Klinik öncesi çalışmalar tamamlandıktan sonra klinik araştırmalara geçilir. Genellikle özel bir şirket olan bir sponsor tarafından aday aşı veya ilaç ile ilgili tüm veriler bir dosyada toplanarak onay için klinik araştırmanın yürütüleceği kurumun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunulur. Daha sonra Türkiye’de T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’na başvurulması gerekir. Amerika Birleşik Devletleri’nde FDA’ya (İlaç ve Gıda Dairesi) "Investigational New Drug" (Araştırılan Yeni İlaç) başvurusunun yapılması gerekir. Onay süresi 30 gündür ((Kayaalp, 2002).

Etik kurullar başvuru dosyasını hem bilimsel hem de etik yönden inceler. Etik kurul onayı için özellikle dikkate alınması gereken kriterler:1) Çalışmaya katılan kişiler için riskin en az düzeyde olması, 2) Beklenen yararlı etkinin olası riske göre avantajlı olması, 3) Çalışmaya katılanların seçimi kurallara uygun ve adil olmalı, 4) Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmalı, 5) Güvenlik açısından elde edilen verilerin izlenmesi için hükümler olmalı, 6) Kişisel verilerin gizliliği sağlanmalı.

1.2.Faz I denemeleri

Tüm klinik çalışmalarda “İyi Klinik Uygulamaları” (Good Clinical Practice, GCP) kurallarına uyulması zorunludur. Klinik araştırmalara katılan tüm hekimler ve diğer sağlık çalışanları, Helsinki Bildirgesi kurallarına uymak zorundadır. Bu bildirmede beş temel kavram yer alır: 1)Kişiyeye ve onun özerkliğine saygı gösterme, 2)Yarar sağlama ve zarar vermeme, 3) Adillik, 4) Hastanın özel yaşamının gizliliğinin korunması, 5)Hastadan ve destekleyiciden elde edilen verilerin gizliliğinin korunması.

Faz I denemeleri, 20-80 arasında yetişkin sağlıklı gönüllülerde yapılır. Aşı çalışmalarında aday aşının güvenilirliğini değerlendirmek ve aşının tetiklediği bağışıklık tepkisinin türünü ve kapsamını belirleme amacıyla açık etiketli olarak yapılır. Araştırmacılar, deney grubunu aşıladıktan sonra katılımcıları patojenle enfekte ederek oluşturacakları bir “bağışıklık modeli” (challenge model) kullanabilir. Bazı durumlarda, bunun için patojenin zayıflatılmış veya

değiştirilmiş bir versiyonu kullanılır. İlaç araştırmalarında güvenirlik verilerinin yanı sıra doz aralığı saptanır, tolerans ve farmakokinetik özellikler incelenir. Bu alışmalar normal koşullarda ortalama 1-1.5 yılda tamamlanır. Sonuç başarılı bulunursa bir sonraki aşama olan Faz II çalışmalarına geçilir.

1.3.Faz II denemeleri

Aşılar için Faz II testinin amacı, aday aşının güvenirliğini, immünojenitesini, önerilecek dozları, aşılama programını ve uygulama yöntemini belirlemektir. 100-300 gönüllüde yapılan randomize ve plasebo grubu içeren çalışmalardır. İlaç denemelerinde de amaç etkinlik ve güvenirliktir. Hastalarda ilacın etkinliği belirlenir, yan etki profili araştırılır ve doz-cevap verileri toplanır ve en uygun ilaç uygulama yöntemi araştırılır. 20-200 gönüllü hastada yapılan pilot klinik deneyler tek merkezli ve standart ilaçla tek kr karşılaştırma ile yapılır (Faz IIa). Esas Faz II klinik deneyler ise 50-300 gönüllü hastada çok merkezli, standart ilaçla veya plasebo ile çift kör karşılaştırma yapılarak gerçekleştirilir.

1.4.Faz III denemeleri

Faz III çalışmalarının amacı aday aşının veya ilacın etkinliğini ve güvenirliğini değerlendirmektir. alışmalar genellikle çok merkezli, çok uluslu, randomize ve çift kör olarak planlanır. Plasebo veya daha çok aktif kontrol kullanılır. Aşı alışmaları 1000-10000 gönüllüde aşı adayı plaseboya karşı test edilir (plasebo bir salin solüsyonu, başka bir hastalık için bir aşı veya başka bir madde olabilir). Daha küçük gruplarda ortaya çıkmayan bazı nadir yan etkiler için aşı adayını daha büyük gruplarda deneme de söz konusu olabilir (Plotkin et al. 2008). İlaç çalışmalarında hedef hastalığı olan 1000-5000 hasta gönüllü yer alır. Kontrol grubu olarak plasebo veya daha çok aktif kontrol kullanılır. Klinik çalışmaların bu fazının tamamlanması 3-4 yıl sürer.

Faz III sonuçları başarılı olursa Lisans Başvurusunda bulunulur. Ruhsat alındıktan sonra FDA ve diğer onay veren kurumlar, tesisleri teftiş etmek ve üreticinin g, güvenirlik ve saflık açısından birçok aşı ve ilaç testini gözden geçirmek dahil olmak üzere aşı ve ilacın üretimini izleme ve kendi testlerini yürütme hakkına sahiptir.

1.5.Faz IV denemeleri

Ruhsat sonrası sağlık kurumları ve üretici firma, aşyı veya ilacı güvenilirlik, etkinlik ve diğer potansiyel kullanımlar için test etmeye devam eder. Bu kapsamda elde edilen Faz IV verileri “Advers Etki Raporlama Sistemi” ve “Veri Bağlantı Sistemi” içinde yer alır.

2. COVID-19 için geliştirilen ve onaylanan aşı türleri

COVID-19'a karşı aşı geliştirilmesi, diğer herhangi bir aşının geliştirilmesinden çok daha hızlı olmuştur. Bir yıldan kısa bir süre içinde birkaç başarılı aşı duyurulmuş ve bazı ülkelerde kullanım için onaylanmıştır (Pfizer/BioNTech, Sinopharm, Sinovac, Oxford/AstraZeneca, Moderna, Sputnik V, Covaxin, Covishield). Ancak onay alan aşilar için çeşitli yaş gruplarında etkinlik ve güvenilirlik verileri tamamlanmamıştır. Tüm dünyada aşının yetmeyeceğine dair bir panik beklenirken, tam tersine aşiların yan etkileriyle ilgili bir panik yaşanmış, yeni üretilmiş, faz çalışmaları henüz tamamlanmamış, uzun dönem yan etkileri bilinmeyen bir aşının güvenli olmadığı yönünde birçok itiraz dile getirilmiştir. Dünyanın geri kalanında kullanılan aşilar adjuvan (skualen) içerirken ABD’de kullanılan aşiların adjuvansız olması da tartışmaya yol açmıştır.

2.1.Hızlandırılmış onay alan aşilar

Etkisizleştirilmiş veya zayıflatılmış virüs aşiları: Etkisiz hale getirilmiş veya zayıflatılmış bir virüs formunu kullanan, hastalığa neden olmamakla birlikte yine de bir bağışıklık tepkisi oluşturan aşilar. (Sinopharm, Sinovac, Covaxin ve Covishield)

Protein bazlı aşilar: Güvenli bir şekilde bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için COVID-19 virüsünü taklit eden zararsız protein parçalarını veya protein kabuklarını kullanan protein bazlı aşilar.

Viral vektör aşiları: Hastalığa neden olmayacak şekilde genetik olarak tasarlanmış bir virüsü kullanan, ancak güvenli bir şekilde bağışıklık tepkisi oluşturmak için korona virüs proteinleri üreten aşilar. (Sputnik V)

RNA ve DNA aşiları: Kendi başına güvenli bir şekilde bağışıklık tepkisi uyandıran bir protein üretmek için genetik olarak tasarlanmış mRNA (Pfizer/BioNTech ve Moderna) veya DNA (Oxford/AstraZeneca) kullanan son teknoloji aşilar (Baden, 2021; Muik, 2021).

Canlı-zayıflatılmış aşular: Tek dozla güçlü koruma sağlayan aşılardır. Saklama koşullarının zorluğunun yanı sıra düşük olasılıkla da olsa hastalığa yol açabilme riski bulunmaktadır.

Alt ünite aşuları: Canlı kısım içermediği için güvenli aşılardır. Uygulamada immünizasyon için birden fazla doza gereksinim duyulabilir. Doğru protein kılıfın tespiti uzun çalışmalar gerektirdiği için geliştirilmeleri daha fazla zaman alır (The Our World in Data, 2021).

Türkiye’de uygulanmakta olan Sinovac aşısı FDA ve EMA’dan onay almamıştır. Faz I ve Faz II çalışmaları kurallara uygun olarak tamamlanmış ve bilimsel makale olarak yayınlanmıştır (Zhang, 2021). Ancak Sinovac aşısının Çin, Endonezya, Brezilya ve Türkiye yapılan Faz III çalışmalarından elde edilen veriler çelişkili görülmektedir. Onaylanmayan verilere göre etkinliği %50,4 ile %91,3 arasında değişmektedir. Bu konuda şu ana kadar bilimsel yayın bulunmamaktadır. 60 yaş üstü kişilerdeki etkinliği bilinmemektedir. Etkinliği düşük aşı uygulaması insanlarda asılsız güven duygusu oluşturabilir, bağışıklık oluşmayan kişiler hastalığı yayabilir ve hastalanabilirler (Simões, 2021).

FDA ve EMA’dan acil kullanım için onay alan Pfizer/BioNTech ve Moderna aşılarının etkinliği %94-95 olarak açıklanmıştır. Araştırma verileri yarısını 59-85 yaş grubunun oluşturduğu 45 binin üzerindeki kişiden elde edilmiş ve rapor olarak yayınlanmıştır. Oxford/AstraZeneca aşısı Faz III çalışmalarında % 60 üzeri etkinlik göstermiştir. Pfizer/BioNTech ve Moderna aşılarında enjeksiyon bölgesinde ağrı, baş ağrısı ve ateş gibi hafif yan etkilerin yanı sıra %1 den daha az olarak alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bazı yaşlılarda görülen ölümlerin aşı ile bağlantısı olmadığı belirtilmiştir. Bu aşular ile ilgili en önemli sorun uzun dönem etkilerinin bilinmiyor olmasıdır (Muik, 2021).

Aşı konusunda güvenlik ve etkinlikle ilgili önemli olan bir diğer konu da mutasyon sonucu oluşan, daha bulaşıcı olduğu belirtilen Covid-19 varyantlarıdır. Eldeki aşuların bazılarının bu varyantlar için de etkili olacağı ileri sürülse de aktivite kapsamı kesin olarak bilinmemektedir. Bu nedenle yeni varyantlara karşı aşuların test edilmesi ve büyük bir olasılıkla yenilenmesi gerekebilir.

3. COVID-19 tedavisinde kullanılan ve yeni geliştirilen ilaçlar

Halen Faz III çalışmalarında etkili bulunan iki antikor kokteyli pasif bir aşı olarak lanse edilen REGEN-COV (Casirivimab + İmdevimab) ve nötralize edici antikor Kombo (Bamlanivimab + etesevimab) dışında COVID-19 için spesifik etkili bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Pandeminin ilk dönemlerinden günümüze kadar Covid-19 tedavisinde gerek dünyada gerekse Türkiye’de “endikasyon dışı” ilaçlara başvurulmuştur (Tablo 2). Tablo 2’de yer alan Remdesivir daha sonra FDA tarafından onaylanmıştır. Ruhsatlı ilaçların ulusal ve/veya uluslararası ilaç düzenleme otoritesi tarafından onaylanmamış başka bir endikasyonlar için kullanılması "endikasyon dışı" kullanım olarak kabul edilir. Türkiye’de doktorlar tarafından endikasyon dışı kullanım için ilaç reçetelenmesi ulusal yasa ve düzenlemelere tabidir. Bu tür reçete yazımı vaka bazında izin alınarak yapılır. Normal koşullarda bir ilacın başka bir endikasyon için genelde uygulanabilmesi için yeni endikasyon ile ilişkili Faz III çalışmalarının yapılması gerekir. Buna rağmen pandemi döneminde Covid-19 tedavisi için T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen tedavi protokollerinde “endikasyon dışı” ilaçlara yer verilmiştir (Tablo 3) (Covid-19 rehberi, 2020). Yeni geliştirilen antikor kokteyli ve acil kullanım için onaylanan pasif bir aşı olarak lanse edilen REGEN-COV (Casirivimab + imdevimab, Regeneron) ve nötralize edici antikor Kombo (Bamlanivimab + etesevimab, Eli Lilly) ile yapılan Faz III çalışmaları hem virüsün bulaşmasını azaltabileceğini, hem de enfekte olanlarda viral hastalık yükünü azaltabileceğini gösteriyor (Regeneron, 2021; Fiercebitech, 2021).

Tablo 2. Covid-19 tedavisinde kullanılan ve endikasyon dışı uygulanan bazı ilaçlar.

Grup	İlaçlar	Mekanizma	Doz
Viral RNA Polimeraz / RNA Sentez İnhibitörleri	Remdesivir (GS-5734)	Adenosin nükleotid analogu, ön ilaç, RdRp inhibitörü	Gün 1: 200mg, IV Gün 2-5 (veya 10): 100 mg / gün, IV
	Favipiravir	Guanosin Nükleozit analogu, Ön ilaç, RdRp inhibitörü	Gün 1: 2X1600 mg Gün 2-7 (veya 10): 2 × 600 mg/ gün
Viral Protein Sentezi İnhibitörleri	Lopinavir Ritonavir	Proteaz inhibitörü	Gün 1–10 (veya 14): 400 mg / 100 mg × 2 / gün, oral

Viral Giriş İnhibitörleri	Hidroksiklorokin	Virüs / hücre füzyonu için gerekli endozomal pH'ın artırılması ve SARS CoV (ACE2) hücrel reseptörlerinin glikosilasyonuna müdahale edilmesi	Gün 1–5: 2 × 200 mg / gün,oral
	Klorokin		Gün 1–5 (veya 10): 2 × 500 mg /gün,oral
İmmüno-modülatörler	Nitazoksanid	Viral replikasyonda konakçı tarafından düzenlenen yollarla etkileşim, sitoplazmik RNA algılamasını ve tip I IFN yollarını güçlendirmek	
	İvermektin	Viral replikasyonda konakçı tarafından düzenlenen yollarla etkileşim, sitoplazmik RNA algılamasını ve tip I IFN yollarını güçlendirmek	
	Tocilizumab	IL-6 Antagonisti	
	Anakinra	IL-1 Antagonisti	

Tablo 3. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen ilk Covid-19 tedavi protokolü

Hafif vakalarda (5 gün)	Ağır vakalarda (5 gün)
Hidroksiklorokin, 2x200mg/gün	Hidroksiklorokin, 2x400mg/gün, 2x200mg/gün
Azitromisin, 500mg veya 750 mg/gün	Favipiravir, 2x1600mg/gün, 2x600mg/gün
Oseltamir, 2x75mg/gün	Azitromisin, 500mg veya 750 mg/gün

4. Sonuç

Covid-19 için yapılan çalışmalar sonucunda bir yıl gibi kısa bir sürede Faz III çalışmaları tamamlanan birden fazla aşı onay alıp uygulanmaya başlamıştır. Ancak ne yazık ki mevcut aşuların etkinliği, etki süresi ve güvenilirliği konusunda elimizde yeterli veri bulunmamaktadır. Özellikle RNA ve DNA aşularının uzun dönemde oluşturacağı yan etkilerinin bilinmezliği tedirginlik yaratmaktadır. Diğer taraftan son zamanlarda ortaya çıkan mutasyonlar sonrası eldeki aşuların yeni Covid-19 varyantlarına karşı etkisi de kesin olarak bilinmemektedir. Bu nedenle yeni varyantlara karşı aşuların test edilmesi gerekmektedir (Wu, 2021). Şu ana kadar klinik öncesi ve klinik çalışmaları yapılan ve yayınlanan ilaçların ve tedavi rejimlerinin hangisinin daha etkin ve daha güvenilir olduğu konusu da tartışmalıdır. Bu konuda vaka sayısı daha fazla olan, randomize, kontrollü, etik açıdan güvenilirliği yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir yıldan uzun süredir devam eden Covid-19 pandemisinin kontrol altına alınabilmesi ve hastalık Őiddetinin azaltılabilmesi aşı ile mümkün olacaktış gibi görünse de yapılan çalışmaları aşuların ömür boyu bağışıklık sağlayamayacağını göstermektedir. Oluřan mutasyonlar da göz önüne alındığında aşuların mevsimsel salgınları kontrol altına almada etkili olabileceği sonucuna varabiliriz. Buradan yola çıkarak Covid-19'a özel bir antiviral ilacın tedaviye katkısının aşuların daha fazla olabileceğini düşünebiliriz. Őüphesiz Őu anda, eldeki mevcut ilaçlar ve imkanlarla, Covid-19 tedavisinde “kişiye özgü tedavi” yaklaşımının en yararlı ve etik açıdan en doğru sečenek olduğunu söyleyebiliriz.

Kaynakça

Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., Diemert D., Spector S.A., Roupael N., Creech C.B. , McGettigan J., Khetan S., Segall N., Solis J., Brosz A., Fierro C., Schwartz H., Neuzil K., Corey L., Gilbert P., Janes H., Follmann D., Marovich M., Mascola J., Polakowski L., Ledgerwood J., Graham B.S., Bennett H., Pajon R., Knightly C., Leav B., Deng W., Zhou H., Han S., Ivarsson M., Miller J., and Zaks T. (2021). For the COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*, 384:403.

CIOMS/WHO: Council for International Organizations of Medical Sciences/World Health Organization . (2002). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* . Geneva, Switzerland. ISBN 92 9036 075 5.

Fiercebiotech, (2021) <https://www.fiercebiotech.com/biotech/eli-lilly-teams-up-pharma-rival-gsk-and-partner-vir-for-covid-antibody-cocktail-test>.

Kayaalp, S.O. (2002). *Klinik Farmakolojinin esasları ve temel düzenlemeler*. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., 2. Baskı. Sayfa: 11-257.

Lilienfeld D.E. (2008). The first pharmacoepidemiologic investigations: national drug safety policy in the United States, 1901-1902. *Perspectives in Biology and Medicine*. 51.2: 192-96.

Muik A., Wallisch A.K., Sanger B., Swanson K.A., Muhl J., Chen W., Cai H., Sarkar R., Tureci . , Dormitzer P.R., Sahin U. (2021). Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.426984>

Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>.

Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A.,(2008). *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia: Saunders, Chapters 3 and 73.

Regeneron, (2021). <https://www.nbcnews.com/health/health-news/regeneron-s-antibody-cocktail-effective-preventing-covid-19-company-says-n1255667>;

Simões E. (2021). New Brazil data shows disappointing 50.4% efficacy for China's CoronaVac vaccine Reuters, <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-brazil-coronavirus/new-brazil-data-shows-disappointing-50-4-efficacy-for-chinas-coronavac-vaccine-idUSKBN29H2CE>.

Covid-19 rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı, (2020).

https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.

The Our World in Data, (2021). Statistics and Research Coronavirus (COVID-19), COVID vaccination data. Vaccinations <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.

Wu K., Werner A.P., Moliva J.I., Koch M., Choi A., Stewart-Jones G.B.E., Bennett H., Boyoglu-Barnum S., Shi W., Graham B.S., Carfi A., Corbett K.S., Seder R.A., Edwards D.K. (2021). mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. BioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948>

Zhang Y., Zeng G., Pan H., Li C., Hu Y., Chu K., Han W., Chen Z., Tang R., Yin W., Chen X., Hu Y., Liu X., Jiang C., Li J., Yang M., Song Y., Wang X., Gao O., Zhu F. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.*, 21(2): 181–192.