



COVID -19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) TANI VE TEDAVİ REHBERİ



ANKARA 2025



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

COVID-19
(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)
TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Kasım 2025, Ankara

Uluslararası Standart Kitap Numarası (ISBN): 978-975-590-987-5

Sağlık Bakanlığı Yayın No:1371

Baskı: 1. Baskı

Basım Yeri ve Yılı: Ankara, 2025

Link:

Bu eser, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanmış ve yayımlanmıştır.

Her türlü yayın hakkı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden kısmen dâhi olsa alıntı yapılamaz, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.

Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi “Kitabın Adı, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Yayın No, Basıldığı İl ve Yayın Tarihi” şeklinde olmalıdır.

Ücretsizdir. Parayla satılamaz.

HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ YAYIN KOMİSYONU

Uzm. Dr. Hamit Harun BAĞCI

Doç. Dr. Mustafa Kemal BAŞARALI

Dr. Kanuni KEKLİK

Uzm. Dr. Tuğba Güler SÖNMEZ

Uzm. Dr. Hüsnîye ŞİMŞEK

Uzm. Dr. Fehminaz TEMEL

Doç. Dr. Can Hüseyin HEKİMOĞLU

Uzm. Dr. Rıdvan ERDİN

Meryem SAYGI

Genel Müdür

Doç. Dr. Muhammed Emin DEMİRKOL

Genel Müdür Yardımcısı

Doç. Dr. Erdoğan ÖZ

Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Sistemleri Dairesi Başkanı

Uzm. Dr. Mehmet BALCI

Editörler

Doç. Dr. Şuayıp BİRİNCİ

Doç. Dr. Muhammed Emin DEMİRKOL

Doç. Dr. Erdoğan ÖZ

Uzm. Dr. Mehmet BALCI

Yazarlar

Uzm. Dr. Mehmet BALCI

Uzm. Dr. Tuğba Meliha Fatma ERCAN

Uzm. Dr. Dilek ÜNALAN

Uzm. Dr. Elif ÇELİK

Uzm. Dr. Esra YÜKSEKKAYA

Katkı Sunanlar

Prof. Dr. Ateş KARA

Prof. Dr. Ferit KUŞÇU

Prof. Dr. Hasan TEZER

Prof. Dr. Hülya AKAN

Prof. Dr. Neziha YILMAZ

Prof. Dr. Seçil Günher ARICA

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

Prof. Dr. Serap ŞİMŞEK YAVUZ

Prof. Dr. Sevgi KALAYOĞLU BEŞİŞİK

Prof. Dr. Şua SÜMER

Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ

Doç. Dr. Belgin GÜLHAN

Doç. Dr. Güle ÇINAR

Doç. Dr. Mehmet Enes GÖKLER

Doç. Dr. Mert KUŞKUCU

Doç. Dr. Rıdvan KARAALİ

Doç. Dr. Yeşim TOK

Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre BULUT

Uzm. Dr. Filiz Banu ÇETİNKAYA ETHEMOĞLU

Uzm. Dr. Mehmet Alperen ÖZÇELİK

Uzm. Dr. Merve YILDIZ

Uzm. Dr. Revasiye GÜLEŞEN



ÖNSÖZ

Bulaşıcı hastalıklar, bakteri, virüs, parazit veya mantar gibi patojen mikroorganizmaları neden olduğu, doğrudan veya dolaylı bulaş ile kişiden kişiye yayılabilen hastalıklardır. Günümüzde kitlesel iletişim ve etkileşimin belirgin artması başta solunum yolu ile yayılan hastalıklar olmak üzere bulaşıcı hastalıkların hızlı yayılım ihtimalini artırmaktadır. Bu nedenle bu hastalıkların kontrolü, tanı, tedavi ve korunma yöntemlerinin geliştirilerek takibinin yapılması olası kitlesel etkileri önlemek açısından önemli olup bu konuda ulusal ve uluslararası birçok program yürütülmektedir.

Yakın tarihte SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 (Koronavirüs) enfeksiyonu, solunum yolu ile bulaşarak 2020-2023 yılları arasında dünyada ciddi sorunları da beraberinde getiren bir pandemiye neden olmuştur. Hastalık her yaş grubunu etkileyebilirken kliniği hafif-orta şiddette enfeksiyonun yanı sıra ağır-kritik döneme kadar ilerleme riski taşımaktadır. Ülkemizde koruyan, geliştiren ve üreten sağlık modeli vizyonu kapsamında geliştirilen ve uygulanan etkin halk sağlığı müdahaleleri, aşılama programları, koruma ve kontrol önlemleri ile hızlı ve etkin müdahale sağlanarak ağır hastalık ve mortalite hızı birçok ülkeye göre daha kısa sürede kontrol altına alınmıştır. Zaman içerisinde dünyada artan toplumsal bağışık neticesinde günümüzde SARS-CoV-2 enfeksiyonu pandemi dönemini tamamlamış olsa da dünyada ve ülkemizde endemik olarak görülmeye devam etmektedir. Tüm bu sebeplerin yanı sıra süreçte yeni varyantların gelişmesi nedeniyle rehberin yeni bilimsel bilgiler çerçevesinde güncellenmesine ihtiyaç duyulmuştur.

Güncellenen bu rehber, ülkemizde etkin mücadele programı yürütülen SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısı, tedavisi, kontrol ve izolasyon önlemleri hakkında sağlık çalışanlarımıza son bilimsel veriler ışığında yol göstermek amacıyla yazılmıştır. Rehberin yazımında emeği geçen tüm bilim insanlarımıza ve Bakanlık çalışanlarımıza teşekkür ederim.

Prof. Dr. Kemal Memişoğlu
T.C. Sağlık Bakanı

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ.....	1
1.1.Viral Yapı ve Patogenez.....	1
1.2.Bulaşma Zinciri	2
1.3.Dünyada ve Türkiye’de COVID-19 Pandemisinin Seyri	2
1.4.SARS-CoV-2 Mutasyonları, Varyantların Gelişimi ve Aşı Etkinliği	4
1.5.Erişkin Hastada Ağır COVID-19 Gelişme Riskini Arttıran Durumlar	7
1.6.Çocuk Hastada COVID-19 Risk Sınıflandırması	10
2.KLİNİK ÖZELLİKLER.....	11
2.1.Vaka Tanımları.....	11
2.2.Klinik Bulgular	12
2.3.Erişkin Hastada Klinik Evreleme	14
2.4.Yenidoğanda COVID-19 Kliniği.....	19
2.5.Çocuk Hastada Klinik Evreleme	19
2.6.Olası Komplikasyonlar	20
3.LABORATUVAR TESTLERİ VE TANI	33
3.1.Örnek Seçimi	33
3.2.Örneklerin Taşınması ve Saklanması	33
3.3.Laboratuvarda Biyogüvenlik Uygulamaları	34
3.4.Test Yapılacak Kişiler	34
3.5.Mikrobiyolojik Testler.....	34
3.6.Biyokimya Testleri	35
3.7.Görüntüleme Yöntemleri.....	36
4.COVID-19 HASTA YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ.....	37
4.1.Erişkin Hastada COVID-19 Hasta Yönetimi.....	37
4.2.Çocuk Hastada COVID-19 Hasta Yönetimi.....	47
5.ENFEKSİYON KONTROLÜ VE İZOLASYON.....	51
5.1.Ayaktan İzlenen COVID-19 Hastasında İzolasyon, Süreleri ve İzolasyonun Sonlandırılması.....	51
5.2.Hastanede Yatırılarak İzlenen COVID-19 Hastalarında İzolasyon Süreleri ve İzolasyonun Sonlandırılması	52
5.3.COVID-19 Hastalarının Temaslılarının Yönetimi	53
5.4.SARS-CoV-2 Enfeksiyonun Önlenmesi için Geliştirilen Aşılar, Yan Etkileri, Koruyuculuk	53

5.5.Sağlık Kurumlarında SARS-CoV-2 Enfeksiyonlarının ve Yayılımının Önlenmesi, İzolasyon ve Enfeksiyon Kontrolü	56
5.6.Toplu Yaşam Alanlarında SARS-CoV-2 Enfeksiyon Kontrolü ve Çevre Temizliği	58
5.7.Morg ve Defin Hizmetleri	59
6.KAYNAKLAR.....	60

TABLÖLAR

Tablo 1.Dolaşımda Olan Güncel SARS-CoV-2 Varyantları	6
Tablo 2.Ağır COVID-19 Gelişme Riskini Orta Düzeyde Arttıran Hastalık ve Durumlar.....	7
Tablo 3.Ağır COVID-19 Gelişme Riskini Yüksek Düzeyde Arttıran Hastalık ve Durumlar....	8
Tablo 4.İmmünoşuprese Hasta Sınıflaması.....	9
Tablo 5.Çocuklarda COVID-19 Risk Sınıflandırması	10
Tablo 6.COVID-19 ile İlişkili Semptomlar ve Görülme Sıklıkları.....	13
Tablo 7.Uzamış COVID Olgularında En Sık Bildirilen Semptom ve Bulguların Sistemlere Göre Dağılımı.....	16
Tablo 8.Uzamış COVID-19 Düşünülen Hastaların Değerlendirme ve Takibinde Kullanılabilecek Standart Tarama ve Derecelendirme Skorlamaları	17
Tablo 9.Çocuklarda COVID-19 Enfeksiyonunun Hastalık Şiddeti Sınıflaması	20
Tablo 10.Çocuklarda Takipne Sınırları	20
Tablo 11.MIS-N Tanı Kriterleri	23
Tablo 12.MIS-C Tanı Kriterleri	26
Tablo 13.MIS-C Yönetiminde İmmünomodülatör Tedavi	28
Tablo 14.Multisistemik İnflamatuvar Sendromda Olgunun Durumuna Göre İmmünomodülatör Tedavi Yaklaşımı	30
Tablo 15.Ağır COVID-19 Düşündürebilecek Laboratuvar Bulguları	38
Tablo 16.COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Antiviraller	40
Tablo 17.Ağır COVID-19'un Tedavisinde Kullanılan, İmmün Sistem Üzerinden Etkili Olan Ajanlar	41
Tablo 18.COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Antikoagulan Ajanlar	42
Tablo 19.Çocuklarda COVID-19 Tedavisinde Kullanılması Önerilen Antiviraller	50

ŞEKİLLER

Şekil 1.SARS-CoV-2 Yüzey Proteinleri	1
Şekil 2.Dünyada Toplam COVID-19 Vaka Sayısı En Yüksek İlk 10 Ülke ve Türkiye Verileri3	
Şekil 3.Dünyada Bildirilen COVID-19’a Bağlı Ölüm Sayısı En Yüksek İlk 10 Ülke ve Türkiye Verileri.....	3
Şekil 4.COVID-19 Kliniğinde Tromboemboli Proflaksi ve Tedavi Yaklaşımı.....	43

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACE-2:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2
ACR:	American College of Rheumatology
ADAMTS-13:	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13
AF:	Atrial Fibrilasyon
ALT:	Alanin Transaminaz
AMI:	Acut Myocardial Infarction (Akut Miyokart Enfarktüsü)
APACHE:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)
aPTT:	Activated Partial Thromboplastin Time (Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı)
ARDS:	Akut Respratuvar Di-stres Sendromu
AST:	Aspartat Transaminaz
AT:	Antitrombin
BAL:	Bronkoalveolar Lavaj
BNP:	B-tipi Natriüretik Peptid
BSL:	Biosafety Level (Biyogüvenlik Seviyesi)
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CAPA:	COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (Koronavirüs ilişkili Pulmoner Aspergillosis)
CAR-T:	Chimeric Antigen Receptor T-cell (T Hücre Kimerik Antijen Reseptörü)
CCL-2:	C-Motive Chemokine Ligand 2 (C Motif Kemokin Ligand-2)
CD4:	Cluster of Differentiation-4
CDC:	Centres for Diseases Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi)
COVID-19:	Coronavirus Disease-19 (Koronavirüs hastalığı-19)
CrCl:	Creatinine Clearance (Kreatinin klirensi)
CRP:	C Reaktif Protein
DIC:	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DMAH:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DOACs:	Direct Oral Anti-Coagulants (Direk Oral Antikoagülanlar)
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DVT:	Derin Ven Trombozu
ECDC:	European Centres for Diseases Control and Prevention (Avrupa Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi)
ECMO:	Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
eGFR:	estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)
EKG:	Elektrokardiyogram

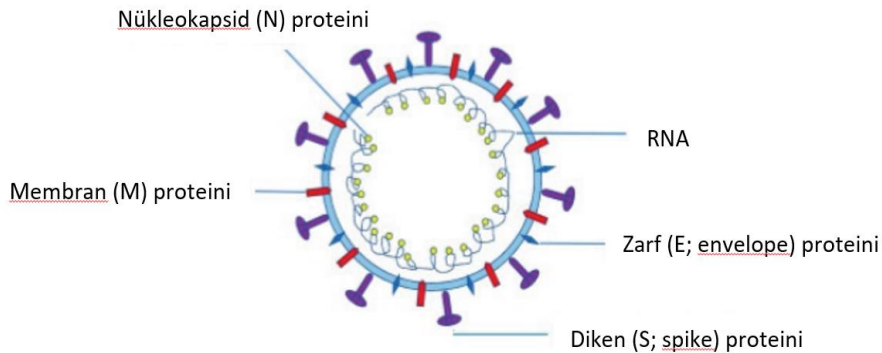
EKO:	Ekokardiyografi
EuroQol:	Batı Avrupa Yaşam Kalitesi Araştırma Topluluğu
FDA:	Food and Drug Administration (ABD Gıda ve İlaç Dairesi)
FiO2:	Fraction of inspired oxygen (Solunan Oksijen Fraksiyonu)
GBS:	Guillain-Barré Sendromu
GISAID:	Global Initiative on Sharing All Influenza Data (Global Influenza Veri Paylaşım Platformu)
GVHD:	Graft-Versus-Host Hastalığı
HADS:	Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası
hCoV-19:	İnsan koronavirüsü
HFNO:	High flow nasal oxigen (Yüksek Akımlı Nazal Oksijen)
Hgb:	Hemoglobin
HIT:	Heparin ilişkili Trombositopeni
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
hMPV:	İnsan metapnömovirüs
IDSA:	Infectious Diseases Society of America (Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği)
IES-6:	Impact of Event Scale-6 (Olay Etki Skalası-6)
IES-R:	Olay Etki Skalası-revize edilmiş
IFN-1:	İnterferon 1
IFR:	Infection Fatality Rate (Enfeksiyon Fatalite Oranı)
IgM, IgG, IgA:	İmmünglobulin M, İmmünglobulin G, İmmünglobulin A
IL-1β:	İnterlökin 1-beta
IL-6:	İnterlökin 6
IMV:	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
IV:	İntravenöz
IVIG:	İntravenöz İmmünglobulin
JAK:	Janus Kinaz
KKE:	Kişisel Koruyucu Ekipman
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
Maks:	Maksimum
MERS-CoV:	Middle East Respiratory Syndrom-Related Coronavirus
MIS-A:	Erişkinlerde (Adult) Multisistemik İnflamatuvar Sendrom
MIS-C:	Çocuklarda (Child) Multisistemik İnflamatuvar Sendrom
MIS-N:	Neonatal Multisistem İnflamatuvar Sendrom
MoCA:	Montreal Cognitive Assessment (Montreal Bilişsel Değerlendirme)
MODS:	Multiorgan Disfonksiyonu Sendromu
mRNA:	Haberci (messenger) RNA
NAAT:	Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
nCoV-2019:	Yeni koronavirüs-2019
NIMV:	Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon
NLR:	Nötrofil Lenfosit Oranı
NSAİİ:	Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar
NÜS:	Normalin Üst Sınırı

OAKB:	Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
PAI-1:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PaO2:	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PARDS:	Pediyatrik Akut Solunum Distres Sendromu
PASC:	COVID-19'un Post Akut Sekelleri
PCR:	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PEEP:	Positive End-Expiratory Pressure-Pozitif Son Ekspirasyon Basıncı
PO:	Peroral
PRESS:	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (Lökoensefalopati Sendromu)
PT:	Protrombin Zamanı
RNA:	Ribonükleik Asit
RSV:	Respiratuvar Sinsityal Virüs
RT-PCR:	Real-time PCR
SARS-CoV-2:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SC:	Subkutan
SIM:	Simbiyotik
SOFA:	Sequential Organ Failure Assessment (Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi)
SPO₂:	Periferik Kapiller Oksijen Satürasyonu
sTM:	Solubl Trombomodulin
suPAR:	Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (Çözünebilir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü)
SVO:	Serebrovasküler Olay
TAG-CO-VAC:	COVID-19 Aşı Bileşenleri Teknik Danışma Grubu
TNF-α:	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TORCH:	Toxoplazma, Others, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus
V/Q:	Ventilasyon/Perfüzyon
VILI:	Ventilator Induced Lung Injury (Ventilatör Kaynaklı Akciğer Hasarı)
VKI:	Vücut Kitle İndeksi
VOC:	Variants of Concern
VOI:	Variants of Interest
VSD:	Vaccine Safety Datalink (Aşı Güvenlik Veritabanı)
VTM:	Viral Transport Besiyeri
VUM:	Variants Under Monitoring
vWF:	von-Willebrand Faktör

1. GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

1.1.Viral Yapı ve Patogenez

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisine neden olan virüs ilk kez 2019 yılında tanımlanmış olup, önce yeni koronavirüs-2019 (nCoV-2019) veya insan koronavirüsü 2019-hCoV-19; ardından **SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2; Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2)** olarak isimlendirilmiştir. SARS-CoV-2, *Nidovirales* takımında, *Coronaviridae* familyasında *Orthocoronavirinae* alt ailesi içinde bulunan, tek zincirli, pozitif polariteli, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimine sahip, zarflı yapıda, genomları 25 ila 32 kb arasında değişen ve virionları 118-140 nm çapında olan, bilinen en büyük RNA virüslerindendir. *Orthocoronavirinae* alt ailesinde, *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* ve *Deltacoronavirus* olmak üzere dört cins bulunmaktadır. *Alphacoronavirus* ve *Betacoronavirus* yalnızca memelileri enfekte ederken; *Gammacoronavirus* ve *Deltacoronavirus* kanatlılar dahil daha geniş bir konak grubunu enfekte edebilir. SARS-CoV-2, hayvanlardan insanlara bulaşmış olan SARS-CoV ve MERS-CoV ajanlarının da içinde yer aldığı *Betacoronavirus* cinsi içinde bulunmaktadır. Virüsün yüzeyinde “corona”, yani “taç” olarak adlandırılan çubuksu uzantılar vardır. Diken veya spike (S), nükleokapsid (N), zarf (E) ve membran (M) proteini olmak üzere dört yapısal proteini bulunur, bu proteinler aynı adlarla anılan genler tarafından kodlanır (Şekil 1).



Şekil 1. SARS-CoV-2 Yüzey Proteinleri

SARS-CoV-2, konak hücrelere girmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerini kullanmaktadır. ACE-2 reseptörü, vücutta birçok sisteme ait hücre yüzeyinde bulunmakta olup yoğun bulunduğu sistemlerden biri solunum sistemidir. Bu nedenle başta solunum yolu olmak üzere ACE-2 reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu sistemler daha çok etkilenebilmektedir. SARS-CoV-2'ye karşı verilen immün yanıt; konağın yaşına, eşlik eden ek hastalıklarına, bağışıklık sisteminin durumuna ve reseptör duyarlılığına göre değişmektedir.

Bazı hastalarda aşırı proinflatuvar yanıtı karşılık (CCL-2 gibi bazı kemokinler, IL1, IL6, CRP artışı), yetersiz bir interferon yanıtı ile birlikte ağır hastalık gelişmekte; bazılarında ise dengeli bir inflamatuvar ve interferon yanıtı ile birlikte enfeksiyon hızla kontrol altına alınmaktadır.

SARS-CoV-2 virüsünün sentezlediği bazı proteinlerin hücredeki inflamazomları aktive edebilmesi veya IFN-1 sentezi ve sinyalizasyon yollarını bloke edebilmesi ağır seyirli hastalık gelişimini kolaylaştırmaktadır. Ek olarak, kişide interferon otoantikorlarının bulunması veya interferon/toll-like reseptör sinyalizasyon yollarındaki gen mutasyonlarının ağır hastalık patogenezinde rolü tanımlanmıştır. IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımıyla karakterize olan sitokin fırtınası, ağır/kritik hastalığa ilerleyen bir süreci başlatabilir. Bu sürecin sonunda, endotel tutulumu ve aktivasyonunun da katkısıyla akciğerdeki ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom-Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)’ye ek olarak diğer organ ve sistemlerde (kalp, karaciğer, böbrek, vb.) doku hasarı veya organ yetmezlik tabloları ve yaygın damar içi koagülasyon tabloları gelişebilir. Doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu enfeksiyon bölgesine gelen T ve B lenfositler aktive olarak virüse karşı hücresel ve IgM, IgG ve IgA antikorlarının üretilmesini içeren humoral bağışıklık yanıtını aktive eder. Bağışıklıkta her iki immün sistem de aktif rol almaktadır.

1.2.Bulaşma Zinciri

SARS-CoV-2 esas olarak kişiden kişiye damlacık ve belli koşullarda aerosol halindeki solunum parçacıkları yoluyla bulaşır. Bulaşma; genellikle enfekte kişi, sağlıklı kişiye yakın bir pozisyonda öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda virüs içeren solunumsal parçacıkların salınmasıyla gerçekleşir. Buna ek olarak SARS-CoV-2 kapalı ve yetersiz havalandırılan alanlarda aerosolize olarak havada asılı kalabilir ve hava yoluyla çok yakın olmayan kişilere de bulaşabilir ancak virüsün açık havada bu şekilde bulaşması nadirdir. Her türlü temasta, 30 dakikadan uzun süren görüşmeler veya daha yakın temaslar (örneğin aynı yatak odasını veya aracı paylaşmak) bulaşmayı belirgin şekilde artırır.

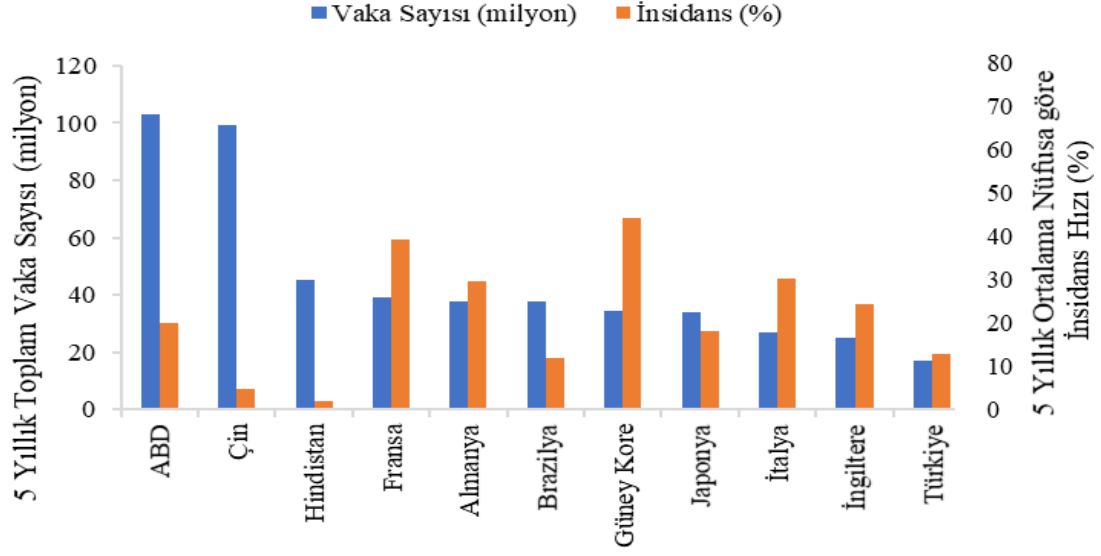
Kontamine yüzeylerle temas yoluyla COVID-19 bulaşması, beklenen bir enfeksiyon bulaşma yolu değildir. Virüs dışkıda atılsa da, fekal-oral yol bu virüs için bir bulaşma yolu değildir, bununla birlikte atık su/kanalizasyon sistemlerinde SARS-CoV-2 sürveyansı, toplumda SARS-CoV-2’nin yaygınlığını takip etmek için bir yöntem olarak kullanılabilir.

Asemptomatik kişilerden bulaşmalar, tüm bulaşmaların yaklaşık %19’unu oluştururken; semptomatik bireylerden bulaşma çok daha yaygındır. Hastalığın ortalama inkubasyon süresi 4-5 gün olup, 2-14 gün arasında değişmektedir. Hastalığın bulaştırıcılığı, semptomların görülmesinden iki gün önce başlar ve semptom başlangıcından sonra genellikle 7-10 güne kadar devam eder. Bu süre, bağışıklığı baskılanmış kişilerde 20 güne kadar uzayabilir. Enfeksiyöz doz kesin olarak bilinmemekte olup varyanta göre değişiklik gösterebilir.

1.3.Dünyada ve Türkiye’de COVID-19 Pandemisinin Seyri

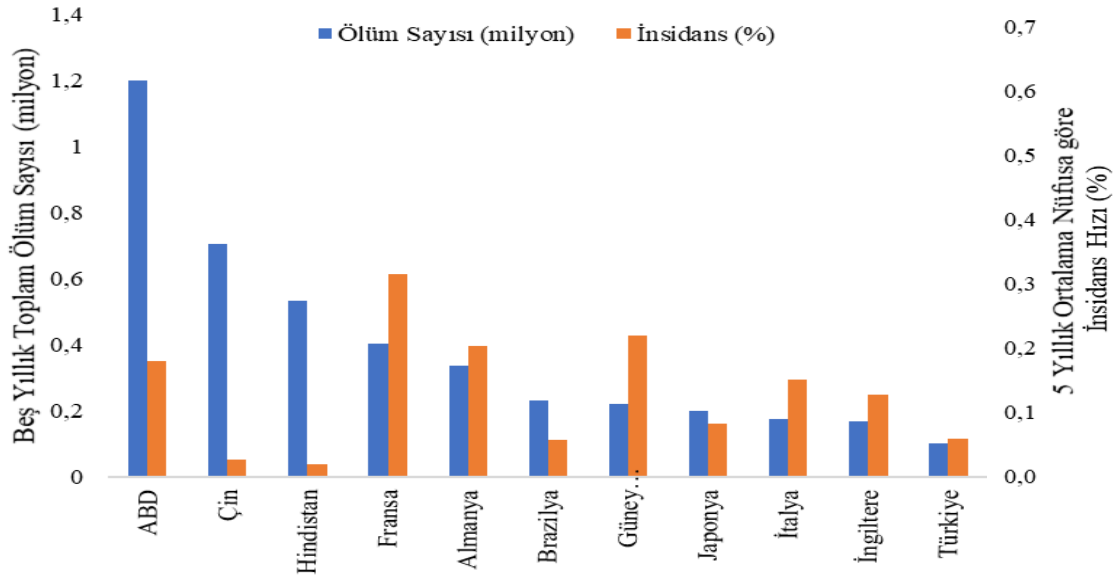
COVID-19’a ait ilk veriler Aralık 2019’da Çin’in Wuhan kentinde açıklanamayan pnömoni (zatürre) vakalarının bildirimine dayanmaktadır. Başlangıçta, viral pnömoni olduğundan şüphelenilen, sonrasında SARS-CoV-2’nin etken olarak tanımlanmasıyla ‘COVID-19 (Coronavirus Infectious Disease -19)’ olarak adlandırılan hastalık, Çin’de tanımlanan ilk vakadan sonra hızlı yayılım gösterdiği için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, 30 Ocak 2020’de “Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu” olarak deklare edilmiştir. Çin dışında 113 ülkeye daha yayılmasının ardından 11 Mart 2020’de bu durum, DSÖ tarafından

pandemi (küresel salgın) olarak tanımlamıştır. Ülkemizde ise ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde raporlanmıştır.



Şekil 2. Dünyada Toplam COVID-19 Vaka Sayısı En Yüksek İlk 10 Ülke ve Türkiye Verileri

Dünya Sağlık Örgütü'ne beş yıllık sürede küresel olarak toplam 778 milyon vaka bildirimi yapılmıştır. Şekil 2, pandeminin başlangıcından itibaren Ağustos 2025 tarihine kadar toplam bildirilen vaka sayısına göre ilk 10 ülkeyi ve Türkiye verisini göstermektedir. Dünyanın en kalabalık ülkesi olan Hindistan, Çin ve ABD burada da listenin ilk üç sırasında görülmekte olup dünyadaki toplam vakalarının %30'dan fazlasını oluşturmuştur. Pandemi sonrası mortaliteye bakıldığında dünya çapında yaklaşık 7,1 milyon ölüm meydana geldiği görülmüş olup mortalite grafiği Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Dünyada Bildirilen COVID-19'a Bağlı Ölüm Sayısı En Yüksek İlk 10 Ülke ve Türkiye Verileri

Koronavirüs hastalığı pandemi dönemi yaklaşık üç yıl sürmüş ve 5 Mayıs 2023 tarihinde dünya genelinde kontrolün sağlanması üzerine uluslararası halk sağlığı acil durumu olmaktan çıkarılmıştır. 2020–2023 yılları arasındaki bu süreçte küresel ölçekte milyarlarca vaka tanımlanmış ve milyonlarca ölüm gerçekleşmiştir. Enfeksiyon fatalite oranı (IFR) çalışmalara ve ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte, aşılamanın olmadığı erken dönemde yapılmış çalışmaları içeren metaanalizlerde yaklaşık %0,30-1,00 olarak rapor edilmiş; ilerleyen süreçte yaygın aşılanma ve hastalığın geçirilmesiyle birlikte elde edilen bireysel ve toplumsal bağışıklık nedeniyle IFR'nin %0,06-0,10'e gerilediği görülmüştür.

Dünya Sağlık Örgütü, CDC (Centres for Diseases Control and Prevention -Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi) ve ECDC (European Centres for Diseases Control and Prevention - Avrupa Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi) verilerine bakıldığında pandemi sonrası hastalığın dünya genelinde belirli aralıklarla, endemiye yakın dalgalarla seyrettiği, ancak halen mevsimsel özellik göstermediği dikkat çekmektedir.

Pandemi sonrası diğer ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de endemik olarak COVID-19 görülmeye devam etmektedir. 2023 sonrası hastalık rutin solunum yolu enfeksiyonları sürveyansına dahil edilerek izlenmeye başlanmıştır. Günümüzde COVID-19'a bağlı hastane yatışları genellikle riskli gruplarda gelişen pnömoni veya hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle olmaktadır. Enfeksiyon, kış aylarında daha sık olmakla birlikte yaz ayları dahil yıl boyunca endemik olarak görülebilmektedir.

1.4.SARS-CoV-2 Mutasyonları, Varyantların Gelişimi ve Aşı Etkinliği

Viral genomda gelişen mutasyonların birçoğu virüsün fonksiyonlarına etkisiz veya küçük etkiler yaratırken, bazı mutasyonlar virüsün yayılımı, hastalığın şiddeti, aşı veya ilaçların etkisi, tanı yöntemlerinin veya uygulanan halk sağlığı önlemlerinin yetersiz kalması gibi bazı önemli sonuçları da beraberinde getirebilir. SARS-CoV-2 majör varyantlarının birçoğunun, daha önce geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama ile gelişmiş antikorlardan kaçabilme özelliği kazandırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, virüste mutasyonlara bağlı gelişen varyant takibinin iyi yapılması, aşı içeriğinin belirlenmesi ve erken müdahale için önemlidir. Saptanan yeni varyantlar güncel olarak, dünya çapında genomik sürveyans çalışmaları yapan tüm ülkelerin varyant dizilerini yüklediği, açık erişimli <https://gisaid.org/> adresinde yer alan veri tabanından izlenebilir. Türkiye'de de pandemi döneminden itibaren varyant izlem çalışmaları genomik sürveyans yöntemiyle yapılarak aynı veri ağına gönderilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 4 Ekim 2023 tarihinde güncellenen ve şu an kullanılmakta olan varyant tanımları şu şekildedir (CDC ve ECDC de benzer tanımları kullanmaktadır):

1. Variants Under Monitoring (VUM): Halk sağlığı yetkililerine bir SARS-CoV-2 varyantının öncelikli izleme gerektirebileceğini bildirmek için kullanılan bir terimdir. Bu kategorinin temel amacı, bu varyant (ve onunla yakından ilişkili varyantların) dolaşımdaki diğer varyantlara kıyasla küresel halk sağlığı için ek bir tehdit oluşturup oluşturmadığını araştırmaktır.

2. Variants of Interest (VOI): Virüsün davranış biçimini veya insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkisini etkilediği bilinen yeni SARS-CoV-2 varyantını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu terim; virüsün yayılabilme, ciddi hastalıklara neden olma kabiliyeti ile ne kadar kolay tespit edilebileceği veya tedavi edilebileceği gibi özellikleri içerebilir. Yeni bir VOI, dolaşımdaki diğer varyantlara kıyasla daha yüksek yayılma kabiliyetine sahip olması nedeniyle de tanımlanabilir; bu durum varyantın küresel halk sağlığı için potansiyel bir risk oluşturduğunu göstermektedir.
3. Variants of Concern (VOC): Bir VOI tanımına uyan ancak diğer varyantlarla karşılaştırıldığında aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılayan SARS-CoV-2 varyantını tanımlayan bir terimdir. Bu kriterler şunlardır;
 - a. Hastalığın şiddetinde olumsuz bir değişikliğe neden olabilme,
 - b. COVID-19 veya diğer hastalıkları olan hastalara bakım sağlama konusunda sağlık sistemleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilme ve bu nedenle önemli kamu sağlığı müdahaleleri gerektirebilme,
 - c. Mevcut aşılardan ağır hastalıklara karşı koruma etkinliğinde önemli bir azalmaya sebep olma.

COVID-19, hastalığa karşı bireysel ve toplumsal bağışıklığın olmaması nedeniyle dünya genelinde hızla yayılmıştır; bu durum, virüsün genomunda mutasyon gelişme olasılığını arttırmıştır. Pandeminin erken döneminden itibaren başta S proteininde olmak üzere farklı bölgelerinde gelişen mutasyonlar ile SARS-CoV-2 daha bulaşıcı hale gelmiş, milyonlarca insanı etkilemiştir. COVID-19 pandemi sürecinde DSÖ tarafından VOC olarak kabul edilen ve küresel yayılım gösteren ilk beş varyant; Alfa, Beta, Gama, Delta ve Omicron olarak adlandırılmıştır. İlk olarak 14 Aralık 2020'de Birleşik Krallık'ta Alfa (B.1.1.7) varyantı, ardından 18 Aralık 2020'de ise Güney Afrika'da Beta (B.1.351) varyantı tanımlanmış; sonrasında Gama (P.-B.1.1.28.1) varyantı 6 Ocak 2021'de Tokyo'da Brezilya'dan gelen bir turistte gösterilmiştir. Aralık 2020'de ise virüsün hızla yayılan ve diğer tüm formlarının yerini alan Delta varyantı (B.1.617.2) ortaya çıkmış ve Kasım 2021'de Güney Afrika'da keşfedilen Omicron varyantı (B.1.1.529) ise Delta'yı da geride bırakarak en baskın varyant haline gelmiştir. O tarihten itibaren dünyada Omicron alt varyantları (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5, BA.2.75, BA.2.12.1, EG.5, BA.2.86, X.B.B.1, JN.1, KP.2, KP.3 gibi) etkili olmuştur.

Günümüzde Omicron'un çoğu alt soyu, önceki VOC'lerde görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarının aksine, üst solunum yollarını da enfekte etmektedir. 2020–2022 dönemiyle karşılaştırıldığında, 2023–2024 yıllarında büyük halk sağlığı müdahaleleri gerektiren ve endişe verici varyant (VOC) olarak listelenen bir Omicron varyantı görülmemiştir. Günümüzde ise XFG için izlem altında küresel olarak artan bir SARS-CoV-2 varyantı (VUM) tanımlaması yapılmıştır. XFG'nin oluşturduğu halk sağlığı riski düşük olarak raporlanmış olup, mevcut aşılardan bu varyanta karşı etkili olduğunun düşünüldüğü bildirilmiştir.

Yeni mutasyonlarla ortaya çıkan yeni SARS-CoV-2 varyantlarında bulaşıcılık ve bağışıklık kaçış yeteneğinin artması, reinfeksiyon riskini arttırmıştır. SARS-CoV-2 için reinfeksiyon, kişinin COVID-19 test sonucunun ilk kez pozitif tespit edilmesinden en az 90 gün sonra yeni bir SARS-CoV-2 enfeksiyon testinin daha pozitif bulunması durumu olarak

tanımlanmaktadır. Reinfeksiyon sıklığı, farklı varyantlar arasında değişiklik göstermekte olup Omicron varyantlarında önceki tüm varyantlara göre önemli ölçüde artmıştır.

Günümüzde COVID-19, büyük oranda geçirilen enfeksiyonlarla veya yoğun aşılama sonucu toplumun büyük kısmında bağışıklık kazanılmasının bir sonucu olarak pandemi aşamasını tamamlamış olup endemik olarak görülmeye devam etmektedir. *Endemi*, bir mikroorganizmanın (influenza gibi) belli bir toplumda stabil hale gelmesi veya düşük bir yaygınlık oranında kalmaya devam etmesi durumudur. Endemik seyreden bir virüste gelişebilecek mutasyonlar sonucu mevcut varyantlardan birinde bulaşıcılığın artması veya yeni bir varyantın ortaya çıkması ile bölgesel/küresel salgınlar yeniden ortaya çıkabilir. Bu nedenle, yeni varyantların sürekli olarak yakından izlenmesi ve yeni varyantlara göre mevcut tanı testleri, aşı içerikleri ve tedavi protokollerinin etkinliğinin gözden geçirilmesi önemlidir.

Tablo 1. Dolaşımda Olan Güncel SARS-CoV-2 Varyantları

PANGO soy hattı	Nextstrain soyu	Genetik özellikler	Durumu*
JN.1	24A	BA.2.86 + S:L455S	VOI
KP.3	24C	JN.1 + S:F456L, S:Q493E, S:V1104L	VUM
KP.3.1.1	24E	KP.3 + S:S31-	VUM
XEC	24F	JN.1 + S:T22N, S:F59S, S:F456L, S:Q493E, S:V1104L	VUM
LP.8.1	25A	JN1 + S:S31-, S:F186L, S:R190S, S:R346T, S:V445R, S:F456L, S:Q493E, S:K1086R, S:V1104L	VUM
NB.1.8.1	25B	JN1 + S:T22N, S:F59S, S:G184S, S:A435S, S:F456L, S:T478I, S:Q493E	VUM
XFG	25C	JN1 + S:T22N, S:S31P, S:K182R, S:R190S, S:R346T, S:K444R, S:V445R, S:F456L, S:N487D, S:Q493E, S:T572I	VUM

* DSÖ kriterleri esas alınmıştır.

1.5.Erişkin Hastada Ağır COVID-19 Gelişme Riskini Arttıran Durumlar

Koronavirüs hastalığı kliniği, hafif şiddette viral solunum yolu enfeksiyonu bulgularından ağır pnömoni/kritik hastalığa kadar değişen geniş bir spektrumda seyredebilir.

Tablo 2. Ağır COVID-19 Gelişme Riskini Orta Düzeyde Arttıran Hastalık ve Durumlar

Durum	İmmünosupresif İlaçlar
– Yaş 65–74	– Anti-IL-6
– Kalp ve damar hastalıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, miyokart enfarktüsü, kardiyomyopatiler, hipertansiyon, vb.)	– Anti-IL-12 ve 23
– Diabetes mellitus (Tip1 veya Tip 2)	– Kortikosteroidler 10–20 mg (≥ 4 hafta)
– Obezite (Vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m ²)	
– Kronik akciğer hastalıkları	
– Kronik karaciğer hastalıkları	
– Kronik böbrek yetmezliği ve diyalize giren hastalar	
– Nörolojik hastalıklar (multipl skleroz, motor nöron hastalıkları, myastenia gravis, huntington hastalığı, Alzheimer/demens, parkinson gibi beyin ve sinirleri etkileyen hastalıklar, vb.)	
– Serebrovasküler hastalık	
– Tüberküloz	
– HIV enfeksiyonu (CD4 sayısı > 200 hücre/mm ³)	
– İnflamatuvar bağırsak hastalığı	
– Şizofreni spektrum bozukluğu	
– Gebelik (özellikle 3. trimester) veya yeni doğum yapmış olmak	
– Orak hücreli anemi veya hemofili	
– Sigara/madde kullanım öyküsü	
– >12 ay önce tanı almış solid tümör	
– Down sendromu	

Tablo 3. Ağır COVID-19 Gelişme Riskini Yüksek Düzeyde Arttıran Hastalık ve Durumlar

Durum	İmmünosupresif İlaçlar
– Yaş ≥ 75	– Son 12 ay içinde B-hücresi deplesyonu yapan ajan kullanımı
– Son 6 ay içinde periferik B-hücrelerinin $<1\%$ olması	– (rituksimab, ofatumumab, ocrelizumab, vb.)
– Konjenital agamaglobulinemi	– Son 12 ay içinde CAR-T tedavisi
– Graft-Versus-Host hastalığı (GVHD)	– Abatasept
– Tedavi altındaki hematolojik malignite	– Tirozin kinaz inhibitörü (ibrutinib, akalabrutinib, vb.)
– HIV enfeksiyonu (CD4 sayısı <200 hücre/mm ³)	– Yüksek doz kortikosteroidler (≥ 20 mg prednizon veya eşdeğeri; ≥ 4 hafta)
– Primer immün yetmezlikler	– Antrasiklin türevleri
– Solid organ nakli	
– Son 12 ayda immünosupresif tedavi altındaki solid tümörler	
– <2 yıl önce yapılmış kök hücre nakli	

Tablo 4. İmmünosuprese Hasta Sınıflaması

Risk Kategorisi	Sağlık Durumu	Alınan İlaç Tedavileri
Ağır immünosuprese hastalar	– 2 yıldan kısa süre önce kök hücre nakli olanlar – GVHD evre 3 veya 4 hastalığı olanlar – Tedavi alan hematolojik maligniteli hastalar – Akciğer nakli – Son 6 ay içinde %1'den az periferik B-hücresi tespit edilenler	– Son 12 ay içinde B-hücre depleksyonu yapan ajan kullanımı (örn. rituksimab, ofatumumab, ocrelizumab vb.) – Son 12 ay içinde CAR-T tedavisi – Abatacept Kullanımı
Orta dereceli immünosuprese hastalar	– Akciğer dışı solid organ nakli – Tedavi görmekte olan solid tümörü olan hastalar – Konjenital agammaglobulinemi – GVHD evre 1 veya 2 – CD4 <200 hücre/mm³ olan HIV enfeksiyonu olan hastalar – Diğer ciddi primer immün yetmezlikleğin bulunması	– Tirozin kinaz inhibitörleri (örn. ibrutinib, acalabrutinib vb.) kullanımı – Yüksek doz kortikosteroid kullanımı(>20 mg prednizon veya eşdeğeri, >4 hafta) – Antrasiklin türevleri kullanımı
Düşük dereceli immünosuprese hastalar	– CD4 >200 hücre/mm³ olan HIV enfeksiyonu olan hastalar – İnflamatuvar bağırsak hastalığı – Siroz – Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar – 12 aydan uzun süre önce tedavi görmüş solid tümörlü hastalar	– Anti-TNF kullanımı – Anti-IL-6 kullanımı – Anti-IL-12 ve -23 kullanımı – Kortikosteroid kullanımı (≤10 mg uzun süreli veya <20 mg, <4 hafta) – Eklem içi (intraartiküler) steroid kullanımı

1.6.Çocuk Hastada COVID-19 Risk Sınıflandırması

Dünya ve Türkiye verileri COVID-19'un çocuklarda büyük oranda hafif klinik tablolarla seyrettiğini, ancak < 6 aylık bebekler ve komorbiditesi olan çocuklarda ağır hastalık riskinin devam ettiğini göstermektedir.

Tablo 5. Çocuklarda COVID-19 Risk Sınıflandırması

Risk Düzeyi	Hastalık Grupları / Kriterler
Hafif Risk	– Hafif astım – Fazla kilolu (obez olmayan) – İyi kontrollü diyabet – Sağlıklı, komorbiditesi olmayan çocuklar
Orta Risk	– Orak hücreli anemi – Hafif/orta düzey immün yetmezlik – Trizomi 21 – Kronik böbrek hastalıkları – Kronik karaciğer hastalıkları – Gastrointestinal hastalıklar – Kötü kontrollü diyabet
Yüksek Risk	– Yaş <1 yıl (özellikle de <6 ay) – Yaş ≥12 yaş (obezite ve hormonal faktörlerin etkisiyle inflamatuvar yanıtın artışı nedeniyle) – Obezite (VKİ ≥95.persantil, özellikle ≥%120) – Tip 1 veya Tip 2 diyabet – Prematürite (<32 hf) – Kronik kalp hastalığı (konjenital kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon) – Kronik akciğer hastalığı (kistik fibroz, bronkopulmoner displazi, astım dışı kronik solunum patolojileri) – Kronik nörolojik hastalıklar (epilepsi, nöromusküler hastalıklar, ciddi nörogelişimsel bozukluklar) – Orta veya ileri düzey immün yetmezlik (kemoterapi, organ nakli, ciddi nötropeni, ileri HIV vb.) – Hematopoietik kök hücre nakli yapılmış hastalar, ileri derecede GVHD bulunanlar

2. KLİNİK ÖZELLİKLER

Koronavirüs hastalığı dört aşamada değerlendirilebilir:

1. Kuluçka dönemi; kişinin enfekte olduğu dönemdir. Bu dönemde virüs çoğalmaya başlar ve genellikle semptomlar gelişmez.
2. Semptomatik dönem; virüsün vücutta yayılma dönemidir. Ateş, öksürük, miyalji, boğaz ağrısı gibi semptomlarla viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu gibi seyredebilir veya hafif/orta/ağır akut pnömoni tablosu da gelişebilir.
3. Sistemik inflamasyon dönemi; enfeksiyonu etkili bir şekilde kontrol altına alamayan kişilerde gelişir. Endotel, akciğer, kalp, böbrek ve karaciğer gibi birçok doku ve organda hasara veya koagülasyon mekanizmasının aktivasyonuna yol açabilir.
4. Konvelesan dönem; İyileşme dönemidir, akut semptomların gerilediği, hastanın toparlanmaya başladığı dönemdir.

2.1.Vaka Tanımları

Koronavirüs hastalığı için şüpheli, olası ve kesin vaka tanımları; klinik ölçütler, epidemiyolojik ölçütler ve laboratuvar testlerine göre yapılmaktadır.

Klinik ölçütler:

Ani başlayan ateş ve öksürüğün olduğu grip benzeri hastalık
veya

Ateş, öksürük, halsizlik/yorgunluk, baş ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, nefes darlığı, bulantı/ishal/iştahsızlık belirtilerinden en az üçünün olması

Epidemiyolojik ölçütler:

Olası veya kesin vaka ile temas öyküsünün olması
veya

Bireyin bir COVID-19 hasta kümesiyle* ilişkilendirilmesi

***COVID-19 hasta kümesi:** içlerinden en az bir tanesinin SARS-CoV-2 hızlı antijen hızlı testi veya nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile tanı aldığı veya bu testlerle tanı alan kişiler ile en az iki epidemiyolojik bağlantıya sahip; yer, zaman ve COVID'e yaygın maruz kalım açısından birbiri ile bağlantısı bulunan bir grup semptomatik birey topluluğu.

Laboratuvar testleri:

SARS-CoV-2 hızlı antijen testi
veya

Nükleik Asit Amplifikasyon Testinin (NAAT) pozitif olması

2.1.1. Şüpheli vaka

A. Klinik veya epidemiyolojik ölçütleri karşılayan kişi
veya

B. Şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu**
veya

C. Aseptomatik veya epidemiyolojik ölçütleri karşılayan ve SARS-CoV-2 hızlı antijen testi pozitif kişiler

**Son 10 gün içinde başlayan ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ve öksürüğün eşlik ettiği, hastaneye yatış gerektiren solunum yolu enfeksiyonu.

2.1.2. Olası vaka

A. Olası/kesin vaka ile temas etmiş ve klinik ölçütleri karşılayan kişi
veya

B. Olası/kesin vaka ile temas etmiş veya COVID-19 kümesiyle ilişkisi olan ve solunum sıkıntısı nedeniyle ölmüş*** kişi

*** Ölümü başka bir nedenle açıklanamayan kişi.

2.1.3. Kesin vaka

A. Klinik veya epidemiyolojik ölçütlerden bağımsız olarak NAAT'ı pozitif kişi
veya

B. Klinik veya epidemiyolojik ölçütleri karşılayan ve SARS-CoV-2 hızlı antijen testi pozitif kişi

2.2. Klinik Bulgular

Erişkin COVID-19 hastalarının yaklaşık dörtte biri (%25) asemptomatik olabilir. SARS-CoV-2 ile enfekte çocuklar ise genellikle hafif seyirli ya da asemptomatik bir hastalık geçirirler; ancak nadiren de olsa ağır ve ölümcül enfeksiyonlar görülebilmektedir.

Semptomatik olgularda diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi genellikle burun tıkanıklığı, hapşıрма, ateş, öksürük, myalji, baş ağrısı, ishal, boğaz ağrısı görülür. Bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık gibi gastrointestinal semptomlar solunum sistemi belirtileri olmadan da ortaya çıkabilir. Koku (anosmi) ve tat kaybı COVID-19'a daha özgü bulgulardır, daha çok ergenler ve erişkinlerde rapor edilmiştir. Konjonktivit ve döküntü gibi kutanöz bulgular da bildirilmektedir. Günümüzde COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt edebilecek spesifik semptom veya belirti yoktur. Enfeksiyonun semptom sıklığı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. COVID-19 ile İlişkili Semptomlar ve Görülme Sıklıkları

Semptom	Görülme Sıklığı* (%)
Burun akıntısı veya burun tıkanıklığı	75
Baş ağrısı	70–75
Boğaz ağrısı	70
Öksürük	45–50
Üşüme/titreme	40
Ateş	35
Kas ağrısı (miyalji)	30
Göğüs ağrısı	20–25
Bulantı/kusma	15–20
İshal	15–20
Halsizlik/yorgunluk	15–20
Nefes darlığı	5
Tat veya koku kaybı	3–4

*Tabloda verilen semptom görülme sıklık verileri, özellikle erken Omicron varyantlarına ait enfeksiyonlarda görülmüş, yaklaşık değerlerdir. Uzamış (long) COVID semptomlarına ise rehberin ilgili konu başlığında yer verilmiştir.

Enfeksiyon; ateş, öksürük ve dispne semptomlarının görüldüğü, akciğer görüntülemesinde buzlu cam infiltrasyonlarının saptandığı pnömoni kliniğine de neden olabilir. Pandeminin ilk zamanlarında toplum bağışıklığının (aşı veya geçirilmiş hastalık ile gelişen) yeterli düzeyde olmaması nedeniyle ağır pnömoni kliniği daha sık görülmüştür. Hastalık erişkinlerde ağır solunum yetmezliği ve pnömoniye neden olurken çocuk yaş grubunda daha hafif seyretmiştir. Çocuklarda COVID-19'un ağır seyri nadir görülmüş olup *Çocuklarda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)* kliniğinde izlenmiştir. Günümüzde ise hastalık çoğunlukla hafif klinik bulgularla seyretmektedir ancak risk gruplarında (Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 5) ağır seyretme eğiliminde olabilmekte; hatta akut solunum yetmezliği, sepsis/septik şok, çoklu organ yetmezliği sendromunu içeren kritik tabloya ilerleyebilmektedir.

2.3.Erişkin Hastada Klinik Evreleme

2.3.1. Akut Evre

2.3.1.1. Asemptomatik Enfeksiyon

Bu evrede ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas/eklem ağrısı gibi semptomlar olmaksızın tarama testleriyle (NAAT – Nükleik Asit Amplifikasyon Testi) asemptomatik enfeksiyon tanısı konulabilir. Asemptomatik hasta grubunun rutin tarama testlerinin yaygın olduğu pandeminin erken döneminde tüm SARS-CoV-2 enfeksiyonların %20-40'ını oluşturduğu saptanmıştır. Bazen testlerin hastalığın inkübasyon evresinde yapılması nedeniyle hastalar asemptomatik enfeksiyon tanısı alsa da hasta aslında presemptomatik dönemde olup test pozitifliğinden ortalama 3-7 gün sonra semptomlar başlayabilir.

2.3.1.2.Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu veya Grip Benzeri Hastalık

Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas/eklem ağrısı gibi semptomlar görülebilir ancak nefes darlığı yoktur (solunum sayısı $<24/\text{dk}$ ve oda havasında $\text{SpO}_2 \geq 94\%$ dir). Ayrıca klinik veya radyolojik olarak pnömoni bulgularına rastlanmaz.

2.3.1.3.Pnömoni

Hafif ve orta şiddetli pnömoni

Ateş, kas/eklem ağrısı, öksürük şikayetlerine ek olarak klinik bulgulara hafif/orta düzeyde nefes darlığı (solunum sayısı $<30/\text{dk}$ ve $\text{SpO}_2 > 90\%$) eklenmiştir. Akciğer grafisi veya toraks BT'de hafif/orta pnömoni bulgusu vardır. Hastaların düşük akımlı nazal oksijen desteğine ihtiyacı olabilir.

Ağır pnömoni

Ateş, kas/eklem ağrısı, öksürük şikayetlerine ek olarak klinik bulgulara ağır düzeyde nefes darlığı (solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$ ve $\text{SpO}_2 \leq 90\%$) eklenmiştir. Hastaların akciğer grafisi veya toraks BT'de bilateral yaygın pnömoni bulgusu olup yüksek akımlı nazal oksijen (High Flow Nasal Oxygen - HFNO), non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaçları vardır. Bu evre ve sonrasında sepsis, septik şok, ağır solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), multiorgan disfonksiyonu sendromu (MODS), disemine intravasküler koagülasyon (DIC) gibi kritik hastalık tablolarına ilerleme görülebilir.

2.3.2. Kritik Hastalık

2.3.2.1.Ağır solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)

Ağır solunum sıkıntısı sendromu (ARDS - Akut Respiratuvar Distres Sendromu); ani gelişen, kalp yetmezliği veya volüm fazlalığı ile ilişkili olmayan, oksijen tedavisine yanıt vermeyen ağır hipoksemi ve solunum yetmezliği ile karakterize yüksek mortalite ve morbidite ile seyredabilen, heterojen bir klinik sendromdur. ARDS tablosunda, alveoler-kapiller membranın bütünlüğünü kaybetmesi sonucu, proteinden zengin, eksuda vasfında sıvı pulmoner ödeme neden olur. Bu pulmoner ödem, akciğer görüntülemesinde diffüz bilateral infiltrasyonlar şeklinde görülür.

2.3.2.2.Multiorgan disfonksiyonu sendromu (MODS)

Koronavirüs hastalığında akciğer tutulumu ve bağışıklık sisteminin aşırı uyarılması (sitokin fırtınası) sonucu endotel hasarı, mikrotromboz ve hipoksiye neden olarak çoklu organ

yetmezliğine yol açabilir. MODS, ağır COVID-19 seyrinde özellikle yoğun bakım hastalarında sık görülen komplikasyonlardan biridir. COVID-19 ile ilişkili MODS'ta en sık etkilenen organ ve sistemler; solunum sistemi (ARDS gibi), kardiyovasküler sistem (miyokart hasarı, aritmi, şok gibi), böbrekler (akut böbrek hasarı gibi), karaciğer, hematolojik/vasküler sistem (DIC, tromboz, lenfopeni gibi) ve nörolojik sistemdir (ensefalopati, serebrovasküler olay, periferik nöropatiler gibi).

MODS tablosunda organ işlev bozukluğunu değerlendirmek için evrensel olarak kabul görmüş ölçütler yoktur ancak yoğun bakım ünitelerinde mortaliteyi tahmin etmek için skorlama sistemleri (Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi – SOFA; Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi - APACHE) kullanılabilir.

2.3.2.3.Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve koagülopati

Koronavirüs hastalığı ile ilişkili arteriyel trombotik olaylar arasında en sık akut serebrovasküler inme veya akut koroner sendrom görülürken, venöz tromboz/tromboemboli olayları arasında en sık derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner tromboemboli gözlenmiştir. Bu komplikasyonlar, pandeminin erken döneminde özellikle ağır seyreden ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda %10-40 arasında bildirilmiştir.

2.3.2.4.Postakut sekel evresi; Uzamış COVID ve Post-COVID Sendromu

Koronavirüs hastalığı geçiren kişilerin çoğu enfeksiyondan sonraki ilk bir ay içinde tamamen iyileşmektedir. Ancak olguların %10-20 kadarında bazı semptomların bir aydan, bazılarında ise üç aydan daha uzun devam edebildiği görülmüştür. Semptom ve bulguların bu şekilde uzadığı durumlar farklı kaynaklarda “COVID-19’un post akut sekelleri (PASC)”, “post-akut COVID-19”, “kronik COVID-19” veya “post-COVID sendromu” şeklinde adlandırılmış olmakla birlikte günümüzde en yaygın kabul göreni “uzamış (long) COVID” tanımlamasıdır. DSÖ; uzamış (long) COVID tanımını, “SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerde, başlangıçtaki COVID-19’dan üç ay sonra devam eden veya yeni gelişen ve en az iki ay süren, başka bir tanıyla açıklanamayan semptomların bulunması durumu” olarak yapmıştır.

Uzamış COVID, hastalık şiddetinden bağımsız olarak COVID-19 geçiren tüm hastalarda gelişebilmekle birlikte, toplum tabanlı çalışmalarda ise ağır COVID-19 geçirenler hastalarda daha sık geliştiği gözlenmiştir. Ağır COVID-19 veya MIS-C nedeniyle yoğun bakım tedavisi alan çocuklarda, yoğun bakım sonrası sendromu gelişebilir. Bu durum fiziksel, bilişsel veya emosyonel alanlarda kalıcı etkiler bırakabilir. COVID-19 veya MIS-C’ye özgü uzun dönem sekel verileri sınırlı olsa da, benzer şiddette hastalık geçiren diğer pediatrik popülasyonlarla benzer oranlarda sekel geliştiği düşünülmektedir.

Uzamış COVID’in patogenezi henüz tam aydınlatılamamış olup, birden fazla mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir. Patogenezdeki rolüyle ilgili bilimsel kanıt bulunan mekanizmalar şunlardır:

- Virüsün farklı dokulardaki persistansı (vücutta kalıntı viral RNA/protein varlığı),
- İmmün disregülasyon ve inflamatuvar yanıt,
- Otoimmün reaksiyonlar,
- Disbiyoz (bağırsak mikrobiyotasında bozulma),
- Endotelial hasar ve mikrotromboz,

- Nöropsikiyatrik disfonksiyon (hipotalamohipofizer aks etkisi, vb.).

Uzamış COVID için risk faktörleri tam olarak belirlenememiş olsa da; ilk enfeksiyonun şiddeti, yineleyen enfeksiyonlar, orta yaş (30-45 yaş), vücut kitle indeksinin (VKİ) yüksek olması, kadın cinsiyet, önceden var olan bazı durumlar/hastalıklar (depresyon, anksiyete, alerjiler, obstrüktif akciğer hastalığı, tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apnesi, tip 2 diyabet ve bağ dokusu hastalıkları gibi) ve akut COVID-19'un ağır seyretmiş olması en sık tanımlanmış risk faktörleridir. COVID-19'a yönelik aşılmasının başlamasıyla uzamış COVID sıklığının da büyük ölçüde azaldığına dair kanıtlar bulunmaktadır.

Uzamış COVID olgularında görülen semptom ve bulgular kişiden kişiye farklılık gösterebilir. En sık bildirilen ilk beş semptom sırasıyla yorgunluk (%15-67), nefes darlığı (%10-71), göğüste rahatsızlık (%12-44), öksürük (%17-34) ve anosmi (%10-13)'dir. Çocuk hastalarda ise en sık bildirilen semptomlar yorgunluk, egzersiz intoleransı, baş ağrısı, karın ağrısı, öksürük, nefes darlığı, uyku bozuklukları, bilişsel zorluklar, duygudurum değişiklikleri, gastrointestinal yakınmalar ve koku/tat duyusu değişiklikleri yer alır. Semptomlar günlük yaşamı etkileyebilir ve dalgalı veya tekrarlayıcı bir seyir gösterebilir. Bazı olgularda kardiyopulmoner etkilenme, nörobilişsel bozulma veya yeni başlayan diyabet görülebilir.

Tablo 7'de uzamış COVID olgularında görülen tüm semptom ve bulguların sistemlere göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 7. Uzamış COVID Olgularında En Sık Bildirilen Semptom ve Bulguların Sistemlere Göre Dağılımı

Sistem	Belirti
Nörolojik sistem	Beyin sisi (konsantrasyon bozukluğu, hafıza problemleri), uykusuzluk, baş ağrısı, denge ve koordinasyon bozuklukları
Solunum sistemi	Uzamış öksürük, nefes darlığı
Kas-iskelet sistemi	Yorgunluk, kas ağrıları, egzersiz intoleransı
Kardiyovasküler sistem	Çarpıntı, göğüs ağrısı, taşikardi, ortostatik intolerans
Gastrointestinal sistem	İshal, karın ağrısı, iştahta azalma
Psikiyatrik bulgular	Anksiyete, depresyon, uykusuzluk, travma sonrası stres bozukluğu
Diğer	Tat/koku kaybı, döküntü, saç dökülmesi, adet düzensizliği

Uzamış COVID tanısı için çok farklı ölçütler bulunmakta; bu durum, hastaları değerlendiren klinisyenler için bir zorluk oluşturmaktadır. Akut enfeksiyonun başlangıcından en az dört hafta geçmesine rağmen devam eden, birçok sistemi etkileyebilen, tekrarlayan veya yinelenen semptomlarla karakterize klinik seyri olan hastalar uzamış COVID açısından incelenmelidir. Uzamış COVID esas olarak, olası veya doğrulanmış COVID-19 sırasında ya da

sonrasında gelişen kalıcı veya yeni semptom/semptom kümeleri olan hastalarda, klinik değerlendirmeye konulan bir tanıdır. Semptomların üç aydan uzun süredir devam etmesi, hastanın yaşamını etkilemesi ve başka bir nedenle açıklanamaması tanı açısından önemlidir.

Uzamış COVID tanısında hasta yakınmaları ve öyküsüyle birlikte aşağıdaki ifadelerin değerlendirilmesi önemlidir;

- Enfeksiyon öncesi fonksiyonel düzey,
- Semptomların süresi ve şiddeti,
- Altta yatan kronik hastalıklar,
- Ayrıntılı fizik muayene.

Uzamış COVID düşünülen hastalarda semptom odaklı klinik değerlendirmeye ek olarak standart tarama ve derecelendirme skorlamalarının kullanılması da önerilmektedir (Tablo 8). Bu standart ölçümlerin kullanılması, ek değerlendirmeler, tedaviler ve gerekirse uzmanlara yönlendirmeler için önemli tıbbi ve psikolojik bilgileri ortaya çıkarabilir. Bu araçlar, hastanın zaman içindeki ilerlemesini takip etmek için de faydalıdır.

Tablo 8. Uzamış COVID-19 Düşünülen Hastaların Değerlendirme ve Takibinde Kullanılabilecek Standart Tarama ve Derecelendirme Skorlamaları

Bölüm	Tarama Testi*	Yorumlar
Bilişsel	Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	18–25: Hafif; 10–17: Orta düzey; <10 : Ağır düzey bilişsel bozukluk
Anksiyete	HADS ¹	Anksiyete alt ölçeğinde ≥ 8 puan
Depresyon	HADS ¹	Depresyon alt ölçeğinde ≥ 8
Post travmatik stres hastalığı	IES-R ¹ veya kısa IES-6 ¹	En uygun tarama eşiği, IES-R için 1,6; IES-6 için 1,75
Fiziksel fonksiyon	6 dk yürüme veya EuroQol-5D-5L ¹	Mevcut normatif verilere karşı, tahmin edilen yüzdelik olarak değerlendirilebilir. Ağrı ve anksiyete/depresyona ek olarak, hareketlilik, öz bakım ve günlük faaliyetlerin değerlendirmelerini içerir.

* Society of Critical Care Medicine's International Consensus Conference tarafından önerilmektedir.

¹ HADS: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği; IES-6: Olay etki skalası-6; IES-R: Olay Etki Skalası-Revize edilmiş; EuroQol: Batı Avrupa Yaşam Kalitesi Araştırma Topluluğu

Özgül semptomlar (göğüs ağrısı gibi) nedeniyle gerekirse ayırıcı tanı için laboratuvar incelemeleri, görüntüleme (akciğer grafisi, toraks BT, vb.), Elektrokardiyogram (EKG), efor testleri, solunum fonksiyon testleri, vb. yapılabilir; hastalar ilgili bölümlere konsülte edilebilir.

Hastaları takip eden ilk sağlık profesyoneli genellikle aile hekimi olduğundan, birinci basamakta uzamış COVID farkındalığı önemlidir. Hastaların doğru branşlara yönlendirilmesi

ve psikososyal desteğin organize edilmesi gerekmektedir. Sağlık çalışanları uzamış COVID şüphesinde dikkatli olmalı, toplumda farkındalık arttırılmalıdır.

Uzamış COVID, multidisipliner bir yaklaşımla izlenmelidir. Spesifik tedavisi bulunmamakta olup, tedavisi semptom odaklıdır. Belirtiler sistematik şekilde sorgulanmalı, fonksiyonel kapasite izlenmeli ve hastanın psikolojik durumu değerlendirilmelidir.

1. Solunum semptomları için yaklaşımlar
 - Solunum rehabilitasyonu,
 - Gerekirse pulmoner fonksiyon testleri, göğüs hastalıkları yönlendirmesi.
2. Nöropsikiyatrik semptomlar için yaklaşımlar
 - Hafif kognitif bozukluk: psikoeğitim, bilişsel egzersizler,
 - Depresyon, anksiyete: gerekirse psikiyatri konsültasyonu.
3. Yorgunluk ve kas ağrısı için yaklaşımlar
 - Aktivite planlaması,
 - Fizik tedavi ve egzersiz programları.

Uzamış COVID tedavisi için araştırılan farmakolojik tedaviler arasında nirmatrelvir–ritonavir, bağırsak mikrobiyom modülasyonu yapan ajanlar, düşük doz naltrekson, midodrin, piridostigmin, ivabradin ve terapötik aşılama yer almaktadır. Bu ilaçların uzamış COVID tedavisindeki etkinliği konusunda var olan kanıtlar, genellikle gözlemsel çalışmalara dayanmakta olup, yüksek kalitede değildir ve ek çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Toplam 24 randomize kontrollü çalışmanın birleştirilmesiyle oluşan, 3695 uzamış COVID hastasını içeren bir meta-analizde orta düzeyde kesinlikteki kanıtlar, bilişsel davranışçı terapi (CBT) ile fiziksel ve ruhsal sağlık rehabilitasyonunun uzamış COVID tedavisinde muhtemel etkisi olduğunu; orta düzey kesinlikteki kanıtlar ise aralıklı aerobik egzersizin sürekli aerobik egzersize kıyasla fiziksel işlevi daha fazla iyileştirdiğini göstermiştir. Çalışmalarda yer alan vortiksetin, leronlimab, bir simbiyotik (SIM01), koenzim Q-10, amigdala ve insula yeniden eğitimi, kombine L-arjinin ve C vitamini, inspiratuvar kas eğitimi, transkranyal doğru akım stimülasyonu, hiperbarik oksijen ve uzamış COVID hakkında eğitim sağlayan mobil uygulamalar gibi diğer müdahalelerin ise etkinliğini destekleyen güçlü kanıtlar bulunmamıştır.

Uzamış COVID hastalarında uzun süre iş göremezlik veya bakım ihtiyacı oluşabilir, bu nedenle sosyal hizmet birimleri ile koordinasyon sağlanması önerilmektedir. Bunun yanı sıra özellikle kadın hastalarda, çocuk bakım sorumlulukları nedeniyle ek destek ihtiyacı oluşabilir. Aile sağlığı merkezlerinde uzamış COVID için düzenli izlem formu tutulması ve takiplerin yapılması önerilmektedir.

Akut COVID-19 enfeksiyonunu önleyen veya şiddetini azaltan herhangi bir önlemin, uzamış COVID'in insidansını ve şiddetini de azaltması olasıdır. Dolayısıyla uzamış COVID'i önlemenin en etkili yolu da, aşılama ve diğer kişisel korunma önlemleriyle (maske kullanımı, sosyal mesafe, el hijyeni, vb) akut COVID-19'un önlenmesidir. Yapılan çalışmalarda, enfeksiyondan önce aşı yapılması ile uzamış COVID insidansında anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir. Ek olarak, enfeksiyondan sonra aşı olan hastalarda da uzamış COVID insidansında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Akut COVID-19 sırasında IL-6 reseptör antagonistleri, nirmatrelvir-ritonavir veya metformin kullanan kişilerde uzamış COVID

gelişme olasılığının azaldığını bildiren bazı çalışmalar olmakla birlikte azaltmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

2.4. Yenidoğanda COVID-19 Kliniği

Yenidoğanlarda (ilk 28 gün) COVID-19, genellikle hafif veya asemptomatik seyretmekle birlikte, özellikle erken doğan, altta yatan hastalığı olan veya immünosupresif tedavi alan bebeklerde ağır klinik tablolar gelişebilir.

2.4.1. Bulaşma yolları

Yenidoğanda SARS-CoV-2 enfeksiyonu, çoğunlukla doğum sonrası horizontal bulaş (yakın temas veya damlacık yoluyla anneden ya da bakım verenlerden) ile olur. Doğum öncesi (intrauterin) veya doğum sırası (intrapartum) bulaş olasılığı çok düşük olmakla birlikte, nadiren plasenta, amniyon sıvısı veya göbek kordonu örneklerinde viral RNA saptanmıştır.

2.4.2. Klinik özellikler

Çoğu yenidoğan asemptomatiktir veya ateş, beslenme güçlüğü, letarji, taşipne, rinore gibi hafif nonspesifik semptomlarla seyreder. Ağır olgularda pnömoni, hipoksemi, apne, kardiyak disfonksiyon, şok, nörolojik bulgular veya multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-N) gelişebilir. Türkiye Yenidoğan Derneği tarafından yürütülen çok merkezli bir prospektif çalışmada, 176 yenidoğanda geç başlangıçlı COVID-19 enfeksiyonu değerlendirilmiştir. Olguların çoğu term ve uygun doğum ağırlığında olup, en sık semptomlar ateş (%64), beslenme intoleransı (%26) ve öksürük (%22) olarak bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %27'sinde oksijen desteği, %10'unda ise ventilatuvar destek gerekmiştir. Miyokardit (%5,7) en sık komplikasyon olarak saptanmıştır. Klinik olarak öksürük, takipne ve göğüs retraksiyonu olan yenidoğanlarda ağır hastalık riski anlamlı derecede yüksektir. Uzamış protrombin zamanı (>14 sn) da ağır seyir için önemli bir belirteç olarak bulunmuştur. Çoğu hasta destek tedavisiyle iyileşmiş, mortalite oranı <%1 olarak bildirilmiştir.

2.4.3. Tanı

Tanı için nazofaringeal sürüntüde PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testi önerilir. Doğumdan sonraki ilk 24–48 saatte örnek alınması, intrauterin bulaş olasılığını değerlendirmek açısından önemlidir. Yenidoğanlarda serolojik testler tanısal amaçla kullanılmaz.

2.4.4. Tedavi ve izlem

Hastalığın büyük çoğunluğu destek tedavisi ile iyileşir. Hafif olgularda yalnızca semptomatik tedavi ve yakın izlem yeterlidir. Oksijen gereksinimi olan olgularda destekleyici solunum tedavisi uygulanır. Yenidoğanlar, taburculuk sonrası 2–4 hafta içinde büyüme, nörogelişim ve solunum fonksiyonları açısından izlenmelidir.

2.5. Çocuk Hastada Klinik Evreleme

Çocuklarda COVID-19'un klinik değerlendirmesinde en önemli parametrelerden biri takipnedir. Solunum sayısının yaşa göre normal sınırları Türk Toraks Derneği'nin çocuklarda toplumda gelişen pnömoni rehberinde tanımlanmıştır. Bu sınırlar, hem klasik pnömoni hem de COVID-19 pnömonik form değerlendirmesinde kullanılabilir (Tablo 9 ve Tablo 10).

Tablo 9. Çocuklarda COVID-19 Enfeksiyonunun Hastalık Şiddeti Sınıflaması

Hastalık Şiddeti	Tanımlayıcı Klinik Özellikler	Bulgular
1. Aseptomatik Enfeksiyon	SARS-CoV-2 PCR veya antijen testi pozitif, ancak semptom yok.	Oksijen gereksinimi yok
2. Hafif Hastalık	Üst solunum yolu semptomları (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, rinore, miyalji, baş ağrısı, tat/koku kaybı). Alt solunum yolu tutulumu yoktur.	Oksijen gereksinimi yok. $SPO_2 \geq \%94$ (oda havasında)
3. Orta Şiddetli Hastalık	Alt solunum yolu tutulumu (öksürük, takipne, raller, radyolojik infiltrasyon) var ancak ciddi hipoksemi yok.	$SPO_2 \geq \%94$ (oda havasında), ek oksijen ihtiyacı minimal
4. Ağır Hastalık	Akciğer tutulumu belirgin, solunum sıkıntısı, takipne, göğüs retraksiyonu, hipoksemi veya sistemik belirti (taşikardi, hipotansiyon, letarji).	$SPO_2 < \%94$, oksijen ihtiyacı var
5. Kritik Hastalık	Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şok, miyokard disfonksiyonu, ensefalopati, multiorgan yetmezliği, MIS-C.	Yoğun oksijen veya mekanik ventilasyon ihtiyacı, vazopressör desteği

Tablo 10. Çocuklarda Takipne Sınırları

Yaş Grubu	Takipne Sınırı ($\geq$ solunum sayısı/dk)*
0–2 ay	≥ 60
3–11 ay	≥ 50
1–5 yaş	≥ 40
≥ 5 yaş	$\geq 20-30$

*"Türk Toraks Derneği" kriterleri esas alınmıştır.

2.6. Olası Komplikasyonlar

2.6.1. Solunum Yetmezliği ve ARDS

Koronavirüs pandemisi, ARDS olgularında artışa ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açmıştır. ARDS'nin temelinde alveolo-kapiller membran hasarı yer alır. Endotel ve epitel bütünlüğünün bozulması, alveoler ödem ve diffüz inflamasyona yol açar. İmmün yanıtın aşırı aktivasyonu, başlıca TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın rol oynadığı sitokin fırtınası ile karakterizedir.

Koronavirüs hastalığı ilişkili ARDS'de endotel disfonksiyonu, mikrotromboz ve vasküler komponent daha belirgindir. Alveolo-kapiller membranda CO₂-O₂ değişim bozukluğu, V/Q (ventilasyon/perfüzyon) dengesizliği ve intrapulmoner şant hipoksemiye katkıda bulunur. Mekanik ventilasyonun yüksek basınç ve volümlerde uygulanması, VILI (ventilator induced lung injury - ventilatör kaynaklı akciğer hasarı) ile inflamasyonu artırır. COVID-19 ilişkili ARDS'de fibrozis eğilimi daha fazladır.

COVID-19 ilişkili ARDS tanı şartları;

Berlin kriterleri¹ + hipoksemi + tipik BT bulguları + destekleyici laboratuvar testleri

Not: Kardiyojenik nedenlerin dışlanması önemlidir.

- Ateş, öksürük ve nefes darlığı en sık görülen semptomlardır.
- Taşipne (solunum sayısının >30/dk olması) ve hipoksemi, ARDS gelişiminin temel göstergelerindendir.
- Halsizlik, miyalji, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve iştahsızlık gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir.
- Tat ve koku kaybı, COVID-19'a özgü semptomlar olarak tanımlanmıştır.
- İleri olgularda hipoksemiye bağlı siyanoz, konfüzyon ve aksesuar solunum kası kullanımı görülebilir.
- Fizik muayenede bilateral ral veya krepitan sesler duyulabilir.

¹Güncel Berlin kriterleri şunlardır:

- Zamanlama (bir hafta içinde),
- Görüntülemelerde bilateral infiltratlar,
- Ödem kaynağının kardiyak olmaması,
- PaO₂/FiO₂ oranında bozulma.

2.6.2. Koagülasyon Bozuklukları

COVID-19'la ilişkili arteriyel trombotik olaylara (akut serebrovasküler inme, akut koroner sendrom gibi) daha az rastlanırken, venöz tromboz/tromboembolik olaylar (derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi) daha sık gözlenmiştir. Yetişkinlerde venöz tromboz sıklığı, pandeminin erken döneminde özellikle ağır seyreden ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda %10-40, serviste yatan hastalarda ise %3-8 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, tüm yatan COVID-19 hastalarında kontraendike bir durum (trombositopeni, aktif kanama, vb.) yoksa standart antikoagülan profilaksi önerilmektedir.

Dissemine İnvasküler Koagölasyon

Koronavirüs hastalığının seyrinde gelişebilen DIC komplikasyonunun şiddeti, hafif klinik evreden ağır klinik evreye kadar değişkenlik gösterebilir. DIC şüphesinde tanıyı doğrulamak için istenebilecek bazı laboratuvar testleri şu şekildedir;

- D-dimer ↑ (en duyarlı belirteç),
- PT, aPTT,
- Fibrinojen,
- Trombosit sayısı,
- Antitrombin (AT), von Willebrand faktörü (vWF), solubl trombomodulin (sTM), plazminojen aktivatör inhibitörü – 1 (PAI-1),
- İnterlökin-6 (IL-6),
- Nötrofil lenfosit oranı (NLR)*.

* Yüksek NLR değerleri (çoğu çalışmada ≥ 3 ; daha yüksek risk için $\geq 5-6$) ağır hastalık, yoğun bakım gereksinimi ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. NLR tek başına tanısal değildir. D-dimer, CRP, fibrinojen ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilip trendinin izlenmesi önerilir. NLR artışı, koagölopati/DIC riskinin artışı düşündürülebilir ve bu durumda koagölasyon parametrelerinin yakından izlenmesi gerekir.

COVID-19’a bağlı gelişen koagölopati klasik sepsiste gelişen DIC tablosundan farklıdır: Klasik sepsise sekonder gelişen DIC’te belirgin tüketim koagölopatisine bağlı olarak trombosit düşük, PT uzamış olup, hastanın kliniği tromboz ve kanamalarla seyreder. COVID-19 ile ilişkili DIC tablosunda ise D-dimer belirgin yükselir, hiperkoagölasyon ve mikrotrombüsler görülür. Endotel hasarı, ACE-2 azalması, vazokonstrüksiyon, sitokin fırtınası (IL-1, IL-6, TNF- α , vb.) gibi kolaylaştırıcı faktörler prokoagölant ortam oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca, ADAMTS-13 yetersizliği ve ADAMTS-13 antikorları oluşumu ve vWF artışı ile COVID-19 immünotrombozunun gelişimi tetiklenmektedir. COVID-19’a bağlı gelişen tromboz için bazı risk faktörleri öne çıkmaktadır;

- İleri yaş,
- Uzamış immobilizasyon,
- Yoğun bakım yatışı (özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ağır hastalar),
- Komorbiditeler (kanser öyküsü, diyabet, hipertansiyon, obezite, kardiyovasküler hastalık, gibi),
- Yüksek inflamatuvar belirteçler (CRP, ferritin, IL-6, vb.),
- Geçirilmiş tromboemboli öyküsü,
- D-dimer yüksekliği (normal üst sınırın $>2-3$ katı),
- Yüksek fibrinojen + PAI-1 (hipofibrinoliz, organ yetmezliği riski).

2.6.3. Nörolojik Komplikasyonlar

Pandemi döneminde hastalarda en sık görülen nörolojik komplikasyon ‘anosmi’ydi (koku alma bozukluğu). Solunum yetmezliği olan ağır COVID-19 tablosunda ise hipoksemiyle ilişkili bilinç değişikliği veya diğer nörolojik komplikasyonlar gözlenmiştir. Enfeksiyonda, iskemik/hemorajik serebrovasküler olay (SVO - inme), meningoensafalit, epileptik nöbet veya posterior reversible lökoensefalopati sendromu (PRESS) komplikasyonları nedeniyle de bilinç değişikliği görülebilmektedir. Ayrıca, Guillain-Barré sendromu (GBS), transvers myelit,

periferik nöropati ve otoimmün ensefalit dahil olmak üzere birçok otoimmün aracılı nörolojik komplikasyon tanımlanmıştır.

2.6.4. İnflamatuvar Komplikasyonlar

Ağır COVID-19 tablosunda; dirençli ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler (D-dimer, ferritin, vb.) ve artmış proinflamatuvar sitokinler mortalite ile ilişkilendirilmiştir. COVID-19 ilişkili inflamatuvar komplikasyonlar; ‘*Yenidoğanda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-N)*’, ‘*Çocuklarda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)*’ ve erişkinlerde ‘*Erişkinlerde Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-A)*’dur.

2.6.4.1. Yenidoğanda Multisistem İnflamatuvar Sendromu - MIS-N

Yenidoğanda Multisistem İnflamatuvar Sendromu (MIS-N), yaşamın ilk 28 günü içinde ortaya çıkan, doğrulanmış veya olası maternal ya da postnatal SARS-CoV-2 maruziyeti ile ilişkili hiperinflamatuvar bir tablodur. Bu durum, çocuklarda görülen MIS-C’nin neonatal karşılığı olarak değerlendirilir. Patogenezinde transplasental olarak geçen maternal SARS-CoV-2 IgG antikorlarının tetiklediği immün aracılı inflamasyon ve sitokin aktivasyonu rol oynar. Çoğu olguda maternal COVID-19 öyküsü mevcuttur; yenidoğanların PCR testleri genellikle negatiftir, ancak IgG antikorları pozitif saptanır.

Yenidoğanda Multisistem İnflamatuvar Sendromu, tipik olarak yaşamın 1–14. günleri arasında ortaya çıkar; olguların çoğu geç preterm erkek bebeklerdir. Klinik olarak multisistem tutulumu ile karakterizedir. En sık etkilenen sistem kardiyovasküler sistemdir; miyokard disfonksiyonu, hipotansiyon, şok, koroner arter dilatasyonu ve yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu görülebilir. Diğer sık tutulumlar arasında solunum sistemi (taşıpne, hipoksemi), gastrointestinal sistem (beslenme güçlüğü, distansiyon, kusma), hematolojik sistem (trombositopeni, D-dimer artışı) ve nörolojik sistem (hipotoni, konvülsiyon, ensefalopati) yer alır. Ateş yenidoğan olgularında nadir (%20 civarında) bildirilmiştir.

Tablo 11. MIS-N Tanı Kriterleri

Kriter	Tanı Kriteri	Açıklama
1	SARS-CoV-2 maruziyeti	Yaşamın ilk 28 günü içinde maternal veya neonatal SARS-CoV-2 enfeksiyonu ya da maruziyet öyküsü bulunması
2	Multisistem tutulumu	En az iki organ sisteminde disfonksiyon (kardiyak, solunum, hematolojik, gastrointestinal, nörolojik veya renal) varlığı
3	İnflamatuvar yanıt bulguları	CRP, ferritin, IL-6, D-dimer gibi inflamatuvar belirteçlerde artış saptanması
4	Alternatif tanılarının dışlanması	Sepsis, konjenital enfeksiyonlar (TORCH), konjenital kalp hastalıkları, metabolik hastalıklar gibi diğer nedenlerin ekarte edilmesi
5	SARS-CoV-2 test sonuçları	PCR testinin genellikle negatif, IgG antikorlarının pozitif saptanması (maternal geçiş veya immün yanıt göstergesi)

Ayırıcı tanı

Neonatal sepsis, TORCH enfeksiyonları, doğuştan kalp hastalıkları, perinatal asfiksi ve metabolik hastalıklar dışlanarak ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle bakteriyel sepsis ve konjenital enfeksiyonlar, MIS-N ile klinik olarak benzer bulgular verebileceğinden dikkatli değerlendirilmelidir.

Tedavi

Yenidoğanda Mutisistemik İnflamatuvar Sendromun tedavisi, MIS-C kılavuzları esas alınarak uyarlanmalıdır. Ana tedavi, immünmodülatör yaklaşımdır.

- IVIG

2 g/kg tek doz (gereğinde 1 g/kg x 2 doz).

- Kortikosteroid

Metilprednizolon 1–2 mg/kg/gün (3–5 gün süreyle, klinik yanıtı göre azaltılarak kesilir).

- Destek tedavisi

Sıvı dengesi, oksijen, inotrop desteği, gerekirse mekanik ventilasyon.

- Antikoagülasyon

Koroner dilatasyon veya miyokard disfonksiyonu olan olgularda heparin veya düşük dozda aspirin uygulanabilir. Refrakter olgularda yüksek doz steroid veya ikinci IVIG dozu düşünülebilir. Tocilizumab ve anakinra yenidoğanlarda güvenlik verisi bulunmadığından önerilmez.

İzlem ve prognoz

Tedavi sonrası hastaların çoğu klinik olarak tamamen iyileşir. Ancak kardiyak sekeller olabileceği için taburculuk sonrası 4–6 hafta içinde ekokardiyografik değerlendirme önerilir. İnflamatuvar belirteçlerin takibi (CRP, D-dimer, ferritin) ve nörogelişimsel izlem yapılmalıdır. Mortalite genellikle <%10'dur ve erken tanı ile uygun tedavi verilen olgularda prognoz iyidir.

2.6.4.2.Çocukta SARS-CoV-2 ile ilişkili Multisistemik İnflamatuvar Sendrom - MIS-C

Koronavirüs hastalığı geçiren çocukların büyük çoğunluğu hafif semptomlarla hastalığı geçirir ve tamamen iyileşir. Pandemi döneminde bazı çocuklarda Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromu bulgularına benzeyen, hiperinflamatuvar şok tablolarında artış görüldüğü tespit edilmiştir. Çocuklarda gelişen; ateş, döküntü, konjonktivit, periferik ödem, gastrointestinal semptomlar, şok, inflamatuvar belirteçlerde artış ve kardiyak hasarın görüldüğü, çoklu organ tutulumu ile seyreden klinik tablo ‘Çocuklarda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C; *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*)’ olarak tanımlanmıştır.

Çocuklarda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C); SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben genellikle 2–6 hafta sonra ortaya çıkan, ateş ve çoklu organ sistemi tutulumuyla seyreden, hastaneye yatış gerektiren gecikmiş hiperinflamatuvar bir tablodur. MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının nadir fakat ciddi bir komplikasyonudur.

Omikron varyantının baskın hale geldiği dönemden itibaren MIS-C olgularının sıklığında belirgin bir azalma bildirilmiş olmakla birlikte, sendrom tamamen ortadan kalkmamış ve özellikle küçük çocuklar ile ergenlerde görülmeye devam etmiştir. MIS-C klinik olarak oldukça geniş bir yelpazede seyretmektedir. En yaygın bulgu uzamış ateştir; bunu sıklıkla gastrointestinal sistem belirtileri (karın ağrısı, kusma, ishal) izler. Mukokütanöz bulgular (döküntü, konjonktivit, dudak çatlaması, el-ayak eritemi veya ödemi) ve kardiyak tutulum (miyokardit, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, kardiyojenik şok) sık karşılaşılan diğer klinik özelliklerdir. Nadir olarak ağır nörolojik komplikasyonlar (ensefalopati, nöbet, periferik nöropati) görülebilir. Hastaların bir bölümü klinik instabilite nedeniyle yoğun bakım ünitesinde izlem gerektirir. Mortalite oranı düşük olup genellikle %1–2 düzeyindedir; ancak erken tanı, yakından izlem ve uygun destek tedavisi prognoz açısından hayati önem taşımaktadır.

2023 yılında MIS-C vaka tanımı, 2020 tanımına kıyasla özgüllüğü artırmak ve yanlış sınıflamaları azaltmak amacıyla revize edilmiştir. En önemli değişikliklerden biri, ateş süresi şartının kaldırılmasıdır; artık ≥ 24 saat süren ateş yerine, tek bir ölçümde $\geq 38,0$ °C veya subjektif ateş bildirimi tanı için yeterlidir. Bu sayede klinisyenler, özellikle erken dönemde hastaneye yatırılan olguları daha hızlı değerlendirebilmektedir. Ayrıca C-reaktif protein (CRP) ≥ 3 mg/dL (30 mg/L) ölçütü zorunlu hale getirilmiştir; böylece inflamasyonun objektif olarak gösterilmesi standardize edilmiştir.

MIS-C için güncel vaka tanımları şu şekildedir*:

21 yaş altı bir kişide aşağıdaki koşulları karşılayan herhangi bir hastalık

+

Kesin vaka: Klinik kriterler ve laboratuvar kriterleri

Olası vaka: Klinik kriterler ve epidemiyolojik bağlantı kriterleri

Şüpheli vaka: Hayati kayıt kriterleri**

*MIS-C için tanı ve tedavi kılavuzu “American College of Rheumatology, (ACR)” tarafından yayımlanmıştır

** Ölüm belgesi veya raporunda “MIS-C” yazıyor ancak klinik veya laboratuvar verileri eksikse bu vaka “şüpheli vaka ” olarak bildirilir.

Tablo 12. MIS-C Tanı Kriterleri

Klinik Kriterler	Laboratuvar Kriterleri	Epidemiyolojik Bağlantı Kriterleri	Hayati Kayıt Kriterleri
Daha olası bir alternatif tanının* bulunmaması durumunda, <u>aşağıdakilerin tümünün</u> görüldüğü bir hastalık • Subjektif veya belgelenmiş ateş (sıcaklık $\geq 38.0^{\circ}$ C) • Ciddi hastalık (hastaneye yatış gerektiren veya ölümle sonuçlanan) • C-reaktif protein $\geq 3,0$ mg/dL (30 mg/L) ile gösterilen sistemik inflamasyon kanıtı • Aşağıdaki kategorilerden <u>en az ikisinde</u> yeni başlangıçlı belirtiler : 1. Kardiyak tutulum şu şekilde gösterilir: ○ Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < 55 VEYA ○ Koroner arter genişlemesi, anevrizma veya ektazi VEYA ○ Troponin laboratuvar normal aralığının üzerine çıkmış 2. Mukokutanöz tutulum şu şekilde gösterilir: ○ Döküntü, VEYA ○ Ağız mukozasının iltihabı (örneğin, mukozal eritem veya şişlik, dudakların kuruması veya çatlaması, çilek dili), VEYA ○ Konjonktivit veya konjonktival batma hissi(gözlerde kızarıklık) VEYA ○ Ekstremitte bulguları (örneğin ellerde veya ayaklarda eritem [kızarıklık] veya ödem [şişlik]) 3. Şok** 4. Gastrointestinal tutulum şu şekilde gösterilir: ○ Karın ağrısı VEYA ○ Kusma VEYA ○ İshal 5. Hematolojik tutulum şu şekilde gösterilir: ○ Trombosit sayısı < 150.000 hücre/μL VEYA ○ Mutlak lenfosit sayısı düşüklüğü (< 1000 hücre/ μL)	SARS-CoV-2 için PCR, antijen veya antikor testinde pozitiflik (hastane yatışı veya öncesindeki 60 gün içinde veya post-mortem)***	Hastaneye yatış önceki 60 gün içinde doğrulanmış veya olası bir COVID-19 vakasıyla yakın temas† bulunması.	Ölüm belgesinde MIS-C veya multisistem inflamatuvar sendromunun altında yatan ölüm nedeni veya ölüme katkıda bulunan önemli bir durum olarak listelendiği kişi

*Klinik tedavi ekibi tarafından belgelenmesi halinde, Kawasaki Hastalığı'nın kesin tanısı alternatif bir tanı olarak değerlendirilmelidir. Bu vakalar ulusal MIS-C gözetimine bildirilmemelidir.

**Klinisyenin şok tanısı koyması bu kriteri karşılamaktadır.

***Evde yapılan test kitleri kullanılarak kendi kendinize uyguladığınız testlerden pozitif moleküler veya antijen sonuçları laboratuvar kriterlerini karşılamaktadır.

†Yakın temas, genellikle en az 15 dakika boyunca (24 saatlik bir süre boyunca) 1,8 metrelik bir mesafede bulunmak olarak tanımlanır. Ancak, maruziyet düzeyine ve ortama bağlıdır; örneğin, uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanılmadan sağlık kuruluşlarında aerosol üreten bir prosedür sırasında, bu herhangi bir süre olarak tanımlanabilir.

MIS-C Ayırıcı Tanı

Çocuklarda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom tanısı, klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi ve alternatif nedenlerin dışlanmasıyla konur. Özellikle Kawasaki hastalığı, sepsis ve toksik şok sendromu en sık karıştırılan durumlardır. Kawasaki hastalığı genellikle 5 yaş altı çocuklarda görülürken, MIS-C daha çok büyük çocuklar ve ergenlerde ortaya çıkar ve genellikle COVID-19 enfeksiyonundan 2–6 hafta sonra gelişir. MIS-C’de gastrointestinal semptomlar, miyokardit ve şok daha belirgin iken, Kawasaki hastalığında koroner arter tutulumları ön plandadır. Laboratuvar bulguları da ayırıcıdır: MIS-C’de lenfopeni, trombositopeni ve yüksek D-dimer sık görülürken, Kawasaki hastalığında lökositoz ve trombositoz daha tipiktir.

Çocuklarda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom ve ağır akut COVID-19 klinik olarak benzerlikler gösterebilir; ancak yaş, klinik tablo ve organ tutulumu açısından bazı belirgin farklar vardır. MIS-C genellikle önceden sağlıklı çocuklarda görülürken, ağır COVID-19 daha çok altta yatan hastalığı olan çocuklarda ortaya çıkar. MIS-C olgularında genellikle enfeksiyondan 2–6 hafta sonra gelişen ateş ve inflamatuvar belirtiler vardır.

Organ tutulum paternleri de farklıdır: Ağır akciğer tutulumu (pnömoni, ARDS) ağır COVID-19’da baskınken, MIS-C’de miyokard disfonksiyonu, şok ve gastrointestinal bulgular (özellikle karın ağrısı) daha sık görülür. MIS-C’de mukokütanöz bulgular yayginken, bunlar ağır COVID-19’da nadirdir. Laboratuvar olarak CRP, ferritin, D-dimer, lenfopeni ve trombositopeni MIS-C’de daha belirgindir; ayrıca SARS-CoV-2 antikor düzeyleri MIS-C’de daha yüksek bulunur.

- MIS-C Tedavisine Genel Yaklaşım

Tüm MIS-C olguları hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Hospitalizasyonun amacı; şoku kontrol altına almak, inflamasyonu baskılamak, trombotik komplikasyonları önlemek ve organ fonksiyonlarını korumaktır. Tedavi multidisipliner izlem (yoğun bakım, enfeksiyon, romatoloji, kardiyoledi, hematoloji) şeklinde yürütülmelidir.

- Destek Tedavisi

Şokta sıvı ve inotrop desteği (standart çocuk resüsitasyonu) sağlanmalıdır. Ayrıca kardiyak monitörizasyon, troponin/BNP takibi ve ekokardiyografi izlemi yapılmalıdır. Gerektiğinde oksijen, ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) desteği eklenmelidir.

- Ampirik Antibiyotik

Şok veya çoklu organ tutulumu olan hastalarda ampirik geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı; kültür sonuçlarına göre daraltılmalıdır.

- İmmünomodülatör Tedavi

Tablo 13. MIS-C Yönetiminde İmmünomodülatör Tedavi

Durum	Tedavi
Standart olgular (çoğunluk)	IVIG (2 g/kg, tek doz) + metilprednizolon (1–2 mg/kg/gün)
Hafif olgular	Yalnız IVIG (steroid kontrendike ise)
Yanıt alınamayan (24 saat içinde düzelmeyen)	Pulse steroid (10–30 mg/kg/gün, 1–3 gün) veya biyolojik ajanlar (Anakinra, İnfliximab, Tocilizumab gibi)
IVIG bulunamazsa	Steroid monoterapisi düşünülebilir

IVIG dozu: 2 g/kg (ideal vücut ağırlığına göre, maksimum 100 g); eğer hastada kardiyak disfonksiyon varsa, doz 1 g/kg/gün olacak şekilde iki gün uygulanabilir. Tedavi süresince: inflamatuvar belirtiçer ve kardiyak fonksiyon izlenmeli, tedavi 2–3 hafta veya daha uzun süreli kademeli olarak azaltılmalıdır.

- Antitrombotik Tedavi

Düşük doz aspirin (3–5 mg/kg/gün; maksimum 81 mg/gün) kontrendikasyon yoksa başlanmalıdır. Düşük moleküler ağırlıklı heparin antikoagülasyonu; EF <%35, büyük koroner anevrizma veya venöz tromboembolizm öyküsü olanlarda terapötik dozda, yoğun bakımda immobil hastalarda profilaktik dozda uygulanır.

- İzlem ve Prognoz

Çocuklarda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom olgularının çoğunda tam iyileşme görülür; mortalite oranı %1–2 civarındadır. Kardiyak fonksiyon genellikle taburculukta normale döner. Taburculuk sonrası 2–6 hafta içinde kardiyojji kontrolü (EKG + Ekokardiyografi) önerilir.

Klinik kötüleşme, özellikle semptomların 5.–10. günleri arasında ani olarak gelişebilir. Bu dönemde solunum sıkıntısı, siyanoz, hipotansiyon, bilinç değışikliğı ve idrar çıkışında azalma gibi uyarı bulgularına dikkat edilmelidir. Hastalarda sitokin salınım sendromu gelişimi açısından CRP, ferritin, D-dimer, LDH ve IL-6 düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir. Ayrıca MIS-C gelişimi açısından da dikkatli olunmalı; uzamış ateş, kardiyak bulgular, döküntü ve gastrointestinal semptomlar (özellikle karın ağrısı, kusma veya ishal) varlığında hasta bu yönden değerlendirilmelidir.

2.6.4.3.Erişkinde Multisistemik İnflamatuvar Sendrom - MIS-A

Çocuklarda görülen MIS-C tablosuna benzer kliniğin erişkin hastalarda görülmesi üzerine ‘*Erişkin Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-A)*’ tablosu tanımlanmıştır.

MIS-A Tanı Kriterleri

≥21 yaş

+

24 saat ve daha uzun hastane yatışı

+

Yatışının 24 saat öncesi veya yatış sonrası üç gün içinde ≥38°C ateşin olması

+

Aşağıdaki klinik* ve laboratuvar** kriterlerini karşılayan kişiler;

Klinik Kriterler*	Laboratuvar Kriterleri**
Ayırıcı başka tanı (ör; bakteriyel sepsis) yok + Hastaneye yatıştan önce veya yatışın ilk 3 günü içinde ortaya çıkan en az 3 klinik ölçüt* Birincil Klinik Ölçütler a. <u>Şiddetli kalp hastalığı;</u> Miyokardit, perikardit, koroner arter anevrizması, yeni başlayan sağ veya sol ventrikül disfonksiyonu (EF <%50), 2. veya 3. derece AV blok, ventriküler taşikardiden biri. b. <u>Döküntü ve pürülan olmayan konjonktivit</u> İkincil Klinik Ölçütler a. <u>Yeni başlangıçlı nörolojik bulgular</u> Önceden bilişsel bozukluğu olmayan bir hastada ensefalopati, epileptik nöbet, meningeal irritasyon, Guillain-Barré sendromu b. <u>Medikal ilaçlara (ör; sedatifler) bağlı olmayan şok veya hipotansiyon</u> c. <u>Karın ağrısı, kusma veya ishal</u> d. <u>Trombositopeni (PLT <150.000/mm3)</u>	SARS-CoV-2 için NAAT/PCR pozitifliği veya Antijen testi pozitifliği + Sistemik inflamasyona dair bulgu** ● CRP ● Ferritin ● IL-6 ● Sedimantasyon hızı ● Prokalsitonin

*En az bir ölçüt birincil klinik ölçüt olmak üzere en az 3 klinik ölçüt bulunmalıdır

**PCR pozitifliği ve en az 2 inflamasyon kriteri karşılanmalıdır.

- **MIS-A Tedavisine Genel Yaklaşım**

Tüm MIS-A ve MIS-C olgularının hastaneye yatırılarak, tercihen yoğun bakım koşullarında izlenmesi önerilir. Hospitalizasyonun amacı; şoku kontrol altına almak, inflamasyonu baskılamak, trombotik komplikasyonları önlemek ve organ fonksiyonlarını korumaktır. Hem MIS-C hem de MIS-A olgularında tedavi multidisipliner (yoğun bakım, enfeksiyon, romatoloji, kardiyoloji gibi) yaklaşımla yürütülmelidir.

Kardiyak tutulumu olan olgularda IVIG veya kortikosteroid tedavisinden önce sıvı açığının giderilmesi önemlidir. Günümüzde henüz erişkinler için yayınlamış ve kabul edilmiş bir tedavi kılavuzu yoktur. Ancak literatürde MIS-A tedavisinde uygulanan tedaviler MIS-C ile uyumludur. Tedavisi; immünomodülatör ajanlar, destek tedavileri ve komplikasyonlara yönelik yaklaşımları içerir. Destek tedavileri ve kardiyak izlem, tedavinin ayrılmaz parçalarıdır.

- **Destek Tedavileri**

Şokta; sıvı tedavisi ve inotrop desteği sağlanmalıdır (standart resüsitasyon). Kardiyak monitörizasyon, troponin/BNP takibi ve ekokardiyografi izlemi yapılmalıdır. Gerekğinde oksijen, ventilasyon veya ECMO desteği sağlanır.

- **Ampirik Antibiyotik**

Şok veya çoklu organ tutulumu olan hastalarda ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı; kültür sonuçlarına göre tedavi spektrumu daraltılmalıdır.

- **İmmünomodülatör Tedavi**

İmmünomodülatör tedavide intravenöz immünglobulin (IVIG) ilk basamak olup, gerektiğinde kortikosteroidler ve biyolojik ajanlar eklenir.

Tablo 14. Multisistemik İnflamatuvar Sendromda Olgunun Durumuna Göre İmmünomodülatör Tedavi Yaklaşımı

Durum	Tedavi
Standart tedavi yaklaşımı	IVIG (düşük doz: 200-400 mg; yüksek doz: 2 g/kg; 8-12 saatte infüzyon) + metilprednizolon* (1-2 mg/kg/gün)
Hafif olgular	Yalnız IVIG (steroid kontrendike ise)
Ağır olgular ya da 24 saat içinde yanıt alınamayan olgular	Pulse steroid (Metilprednizolon 10-30 mg/kg/gün veya eşdeğeri doz diğer kortikosteroidler, 1-3 gün) veya biyolojik ajan** (Anakinra, Tocilizumab gibi)
IVIG bulunamazsa	Steroid monoterapisi kabul edilebilir.

*Kardiyak tutulum varlığında tedaviye kortikosteroid eklenmesi gereklidir.

**Biyolojik ajanlar IVIG ve steroidlere dirençli hastalarda kullanılan ilaçlardır. IL-1 reseptör antagonisti (Anakinra) veya IL-6 inhibitörü (Tocilizumab) kullanılabilir.

- Antitrombotik Tedavi

a. Aspirin

Kontrendikasyon yaratan durumlar (aktif kanama, trombosit $<80.000/\text{mm}^3$ olması gibi) dışında özellikle kardiyak tutulumu olan tüm MIS-A hastalarında aspirin (300 mg/gün) önerilir.

b. Antikoagülasyon

Yüksek riskli olgularda (koroner arter anevrizması, EF $<35\%$ veya ciddi D-dimer yüksekliği olanlar veya o sırada veya daha önce geçirilmiş venöz tromboembolisi olanlar gibi) düşük molekül ağırlıklı heparinle (enoksaparin) tedavi dozunda antikoagülasyon önerilir.

Yoğun bakımda yatan immobil hastalarda profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı önerilir.

- Kardiyak İzlem

Tüm MIS-A hastalarında ekokardiyografi ve EKG ile kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. Hastalar taburculuk sonrası kardiyoloji takibine yönlendirilmelidir. Olguların çoğunda genellikle 48–72 saat içinde tam iyileşme görülür. Mortalite $\%1-2$ sıklıktadır. Kardiyak fonksiyon genellikle taburculukta normale döner. Taburculuk sonrası 2–6 hafta boyunca yakın izlem önerilir. Uzun dönem komplikasyonları (özellikle kardiyak) açısından düzenli kontroller yapılmalıdır.

2.6.5. Kardiyak komplikasyonlar

Pandemi sürecinde COVID-19'un akut ve postakut dönemlerinde çok çeşitli kardiyak komplikasyonlara neden olabildiği gözlenmiştir. Bazı hastalarda ise kardiyak semptom olmaksızın troponin yükseklikleri veya asemptomatik aritmiler tespit edilmiştir. Semptomatik kardiyak hastalıklar arasında en sık akut miyokart enfarktüsü (AMI), miyokardit, stres kardiyomyopatisi (takotsubo), sağ kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve kardiyak aritmiler gözlenmiştir. Ayrıca, enfeksiyonun neden olduğu hiperinflamatuvar durum kardiyak strese yol açarak hastalarda kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasına ya da var olan kalp yetmezliğinde dekompanseasyona neden olabilir.

Yapılan çalışmalarda COVID-19 geçiren bireylerde, hastalık sonrası ilk iki yıl içinde, hastalığı hiç geçirmemiş kişilere göre kardiyovasküler olay riskinde iki kat artış tespit edilmiş; enfeksiyon hastane yatışı gerektirecek kadar ağır seyirliyse bu riskin yaklaşık dört kat olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde COVID-19 geçirenlerde, kardiyovasküler hastalık veya hipertansiyon varlığında kalp yetmezliği riski de yaklaşık iki kat artmaktadır.

2.6.6. COVID-19'a Eşlik Eden Enfeksiyonlar

Yapılan çalışmalarda COVID-19 olan hastalarda ilk tanı anında (primer) bakteriyel koinfeksiyon sıklığı %3-6, viral koinfeksiyon sıklığı %3-8 iken; özellikle hastaneye yatırılan hastalarda nozokomiyal olmak üzere süperenfeksiyon şeklinde gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonların sıklığı %15-20 olarak bildirilmiştir. En sık koinfeksiyon saptanan bakteriyel patojenler *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*; viral patojenlerse SARS-CoV-2 dışı diğer koronavirüsler (229E, OC43, NL63 ve HKU1 gibi), influenza-A, influenza-B, rinovirüs, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve insan metapnömovirüstür (hMPV).

Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle ağır COVID-19 nedeniyle steroid veya diğer immünosupresif/immünmodulatorlerin kullanıldığı veya uzamış hastane/yoğun bakım yatışı olan hastalarda olmak üzere nozokomiyal enfeksiyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. En sık sekonder enfeksiyon yapan bakteriyel patojenler *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp, *K. pneumoniae* olarak gözlenmiştir. Ek olarak ARDS'si olanlarda ve çok yüksek doz glukokortikoidlerle tedavi edilmiş diyabetik bazı ağır seyirli/kritik COVID-19 olgularında süperenfeksiyon olarak sırasıyla CAPA (COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis) olarak da adlandırılmış invaziv aspergiloz ve rino-orbital mukormikoz tanımlanmıştır. CAPA, özellikle ağır COVID-19 nedeniyle uzun süre yoğun bakımda kalan, kortikosteroid veya immünosupresif tedavi alan ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda görülmüştür. COVID-19 hastalarında CAPA görülme sıklığının %3–30 arasında bildirilmiş olup bu sıklık; hastalığın ağırlığı, aspergiloz tanısında kullanılan yöntemler, uygulanan immünosupresif tedaviler veya coğrafi farklılıklar gibi nedenlerle değişkenlik göstermiştir.

3. LABORATUVAR TESTLERİ VE TANI

3.1.Örnek Seçimi

Örnekler, semptomlar başladıktan sonra mümkün olan en kısa sürede (ideal olarak ilk 7 gün içerisinde) alınmalıdır. Örnek alınma süresi arttıkça etkeni saptama ihtimali azalmaktadır. Klinik örnekler, antiviral tedavi uygulanacak hastalarda, tedavi başlanmadan önce alınmış olmalıdır. Mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tanısal testleri için aşağıda sıralanmış üst solunum yolu örneklerinin toplanması ve test edilmesi önerilmektedir.

- Nazofaringeal sürüntü,
- Orofaringeal sürüntü,
- Kombine nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü,
- Nazal aspirat veya yıkama sıvısı.

Yukarıdaki örnekler alınamıyorsa tek bir burun sürüntüsü veya orofaringeal sürüntü de kabul edilebilir.

- Sürüntü örnekleri, steril sentetik uçlu (dacron veya polyester) alüminyum veya plastik çubuklu eküvyon ile viral transport besiyeri (VTM) içerisine (1-3 ml steril viral taşıma besiyeri içermeli) alınmalıdır.
- Pamuklu uçlu ve tahta çubuklu eküvyonlar viral etkenlerin saptanmasında kesinlikle kullanılmamalıdır.

Alt solunum yolu Örnekleri:

- Balgam
- Endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL)
- Plevral sıvı

Klinik örnekleri alan sağlık çalışanlarının enfeksiyon önleme ve kontrol yönergelerine uyması ve uygun kişisel koruyucu ekipman kullanması önemlidir. Endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj sıvısı alınırken aerosolizasyon riski yüksek olduğu için dikkatli olunmalıdır. İndüklenmiş balgam için de aerosolizasyon riski yüksek olduğundan alımı önerilmemektedir.

3.2.Örneklerin Taşınması ve Saklanması

Örnekler, biyogüvenlik önlemlerine uyularak hastane içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Tüm enfektif örneklerde olduğu gibi örnek taşıyan personelin, biyogüvenlik ve dökülme saçılma prosedürleri ile ilgili gerekli bilgi ve donanımına sahip olması gereklidir. Uygun koşullarda laboratuvara ulaşan örnekler, çalışılmadan önce 72 saate kadar buzdolabında (2-8 °C) saklanabilir. Örneğin 72 saat içinde çalışılması mümkün değilse ≤ -70 °C'de dondurulup daha sonra çalışılabilir. Laboratuvara dondurulmuş olarak ulaşan örnekler çalışılincaya kadar ≤ -70 °C'de saklanmalıdır.

SARS-CoV-2 içerebilecek numunelerin uluslararası veya genetik sürveyans için referans laboratuvara taşınması, Birleşmiş Milletler Model Yönetmelikleri, Biyolojik Madde, Kategori B (UN 3373) ve taşıma şekline bağlı olarak geçerli diğer düzenlemelere uygun olmalıdır. Taşınacak tüm örnekler için kuralına uygun üçlü paketlenme ve etiketleme yapılmalıdır.

3.3.Laboratuvarda Biyogüvenlik Uygulamaları

SARS-CoV-2 içerebilecek klinik örneklerin testleri, ilgili teknik ve güvenlik prosedürleri konusunda eğitilmiş personel tarafından uygun şekilde donatılmış laboratuvarlarda gerçekleştirilmelidir. Her koşulda laboratuvar biyogüvenliğine ilişkin ulusal yönergelere uyulmalıdır. Biyogüvenlik seviyesi-2 (BSL-2) veya eşdeğer laboratuvarlarda çalışmalar yapılmalıdır. Virüsü hücre kültüründe izole etme girişimleri içinse BSL-3 laboratuvar gerekir.

3.4.Test Yapılacak Kişiler

Akut ateş ve öksürük gibi COVID-19 düşündürecek semptomları olan hastalarda test yapılması önerilmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte hasta ile teması olan asemptomatik seçilmiş risk gruplarında (sağlık çalışanı, immünosuprese hasta grubunun tedavisi öncesi gibi) da test yapılması düşünülebilir.

3.5.Mikrobiyolojik Testler

3.5.1. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT) / Real-time PCR (RT-PCR)

Tanı için altın standart NAAT/RT-PCR testidir. Şüpheli SARS-CoV-2 enfeksiyonları, öncelikli olarak RT-PCR ile test edilmelidir. Bu analiz, SARS-CoV-2 genomunu gösterir. Optimal tanı, SARS-CoV-2 genomunda en az iki bağımsız hedefi olan bir NAAT analizinden oluşur. Enfekte bir bireyde negatif sonuca yol açabilecek bir dizi faktör vardır;

- Numune kalitesinin düşük olması veya çok az hasta materyali içermesi,
- Numunenin hastalığın geç döneminde toplanmış olması veya o anda virüs içermeyen bir vücut bölümünden alınması,
- Numunenin uygun şekilde işlenmemiş veya gönderilmemiş olması,
- PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonu.

Yalancı negatif testlerin oranını azaltmak için; uygun zamanda uygun numunelerin alınması, soğuk zincir ve biyogüvenlik koşullarına dikkat edilerek laboratuvara ulaştırılması gereklidir.

3.5.2. Antijen tespitine dayalı hızlı tanı testleri

Antijen testleri 15-30 dakika içinde sonuç veren hızlı testlerdir. Pozitif sonuçlar doğru ve güvenilirlerdir. Ancak genel olarak antijen testlerinin, özellikle semptomlar mevcut olmadığında, olası düşük viral yükten ötürü, virüsü tespit etme olasılığı NAAT testlerine göre daha düşüktür. Bu nedenle, tek bir negatif antijen testi enfeksiyonu ekarte edemez. Daha düşük olduğu göz önüne alınarak şüpheli durumlarda aynı örnekte farklı prensiple çalışan bir test metodu kullanılmalı ya da farklı bir örnekle antijen testleri tekrarlanmalıdır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu ekarte etmek için; semptom gösteren kişide iki, semptom göstermeyen kişide ise 48 saat arayla üç negatif antijen testinin gösterilebilmesi önerilmektedir.

Hızlı antijen testleri; semptomatik bireylerde ilk beş gün içinde, asemptomatik bireylerde ise hekim tarafından gerekli görülmesi durumunda kullanılabilir. En yüksek doğruluk, semptom başlangıcından sonraki ilk 1-3 gün içinde elde edilir. Negatif test sonucu varken klinik şüphe devam ediyorsa sonuç PCR ile doğrulanmalıdır.

3.5.3. Antikor Testleri

Antikor testleri, akut tanı ve klinik tedavi için önerilmemektedir. Bu nedenle, esas olarak epidemiyolojik araştırmalar ve seroprevalans çalışmalarında, önceki enfeksiyon veya aşılamadan kaynaklanan antikorların varlığını test etmek için kullanılır.

Koronavirüs için antikor tespit testleri, diğer insan koronavirüsleri de dahil olmak üzere, diğer patojenlerle veya önceden var olan durumlarla (gebelik, otoimmün hastalıklar gibi) çapraz reaksiyona girebilir ve bu nedenle yanlış pozitif sonuçlar verebilir.

3.5.4. Viral izolasyon

Virüs izolasyonu, rutin tanı için uygun değildir; referans laboratuvarlarda, uygun deneyim ve BSL-3 düzeyine sahip merkezlerde yapılmalıdır. SARS-CoV-2'nin çeşitli hücre kültürlerinde ürettiği (Vero-E6, HEK-293T, Calu-3) gösterilmiş olup hücrelerde yaptığı sitopatik etki diğer virüslere benzerdir.

3.5.5. SARS CoV-2 için genomik dizileme

SARS-CoV-2 için genomik dizileme ile salgının kaynağı, zaman içindeki değişimi, yayılım ve bulaşma yolları hakkında bilgi sağlanır. Ayrıca genomik dizileme ile tanı testlerinin, ilaçların ve aşıların etkinliğinin tespiti yapılabilir ve mutasyonlar saptanabilir. Bu nedenle, SARS-CoV-2 virüs genomlarının analizi, hastalık yükünü azaltma stratejilerini güçlendirebilir. Ayrıca risk değerlendirmesi sağlayarak halk sağlığı politikası kararlarına rehberlik edebilir. SARS-CoV-2 sekans dizileri halka açık uluslararası bir veri tabanı olan GISAID'e girilmektedir. Bu şekilde ülkede izlenen tüm varyantlar uluslararası platformlarda paylaşılmaktadır.

3.5.6. Vaka ve test sonuçlarının raporlanması

Test sonuçları, testi uygulayan merkez kurallarınca rutin mikrobiyoloji testlerinin raporlandığı biçimde raporlanır.

3.6. Biyokimya Testleri

Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, kardiyak belirteçler, inflamatuvar testler, koagülasyon testleri vb. biyokimyasal testler hastanın kliniği göz önünde bulundurularak istenilebilir.

3.7.Görüntüleme Yöntemleri

Semptomların şiddetine, klinik duruma, hastanın risk profiline göre akciğer grafisi veya toraks BT çekilmesi önerilir.

- Hafif semptomları olan ve komplikasyon riski düşük hastalarda görüntüleme önerilmez.
- Hipoksemi, dispne gibi semptomları olan hastalarda ilk olarak akciğer grafisi çekilmesi tercih edilir.
 - o Akciğer grafisi yetersizse, klinik kötüleşiyorsa veya komplikasyon şüphesi varlığında (apse, efüzyon, pnömotoraks gibi) kontrastsız toraks BT çekilmesi önerilir.
- İmmünosüprese hastalarda ilk seçenek olarak toraks BT çekilebilir.
- Gebelerde görüntüleme gerekliyse abdominal koruma ile akciğer grafisi güvenle uygulanabilir.
 - o Toraks BT ciddi endikasyon varsa, fetal maruziyet en aza indirilerek, uygulanabilir.

4. COVID-19 HASTA YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

Koronavirüs hastalığı tedavisi için dünyadaki güncel rehberler ve tedavi protokolleri (DSÖ, CDC, ECDC, IDSA-Infectious Diseases Society of America, vb.) göz önünde bulundurularak bu rehber hazırlanmıştır. Çocuklarda çoğunlukla semptomatik tedavi önerilmektedir.

4.1.Erişkin Hastada COVID-19 Hasta Yönetimi

Koronavirüs hastasının takip ve tedavisi; hastanın yaşı, eşlik eden kronik hastalıkları, immünosuprese olup olmaması, semptomlarının süresi ve hastalığının şiddetine göre farklı yaklaşımlar gerektirebilir. Hafif hastalık tablosuyla başvuran hastaların hastanede yatırılması gerekmez; hastalar evde izlem önerilerine göre takip edilebilir. Hastaneye yatış kararı alınırken; hastanın klinik tablosu, destek tedavisi gereksinimi ve risk faktörleri göz önünde bulundurulur (Tablo 2 ve Tablo 3).

Aşağıdaki bulguların varlığında hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilir;

- SpO₂ <%92 olması (oda havasında); gebelerde <%95,
- Solunum sayısı ≥ 30 /dk
- Hipotansiyon (Ortalama Arteriyel Kan Basıncı (OAKB) <65 mmHg) veya taşikardi (Nabız>100/dk),
- Ağır solunum sıkıntısı,
- Ağır pnömoni bulguları;
 - PaO₂ /FiO₂<300 mmHg,
 - Akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumun olması,
- Sepsis veya septik şok,
- ARDS, MODS gibi komplikasyonların varlığı,
- Oral alım bozukluğu veya bilinç bulanıklığı.

Aşağıdaki bulguların varlığında ise hastaların yoğun bakıma yatırılarak izlenmesi önerilir;

- Oksijen tedavisine rağmen düzelmeyen hipoksemi (SpO₂ <%90 veya solunum sayısı ≥ 30 /dk),
- Hiperkapni,
- İnvaziv/non-invaziv mekanik ventilasyon gerektiren ağır solunum sıkıntısı,
- ARDS, MODS gibi komplikasyonların varlığı,
- Septik şok.

Koronavirüs hastalarını değerlendirmek için klinik bulgularına ek olarak bazı laboratuvar testleri de kullanılmaktadır. Bu testlerin gerekliliği ve sıklığına hastanın klinik durumuna göre karar verilmelidir. Bu testler şunlardır;

- Tam kan sayımı (lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı),
- Karaciğer fonksiyon testleri,
- Böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler,
- C-reaktif protein (CRP),
- Laktat dehidrogenaz,
- Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen, D-dimer,
- Troponin.

Ayrıca gerekli görülen durumlarda EKG testi yapılmalıdır.

Hastada sekonder bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa; iki set kan kültürü, balgam Gram boyama ve balgam kültürü alınmalıdır. Sekonder bakteriyel enfeksiyon riskini değerlendirmek için prokalsitonin de bir belirteçtir ancak COVID kliniği ağırlaştıkça tanıda daha az güvenilir hale gelmektedir. Ağır COVID tablosu göstergesi olabilecek laboratuvar bulguları ve eşik değerler Tablo 15’te sunulmuştur

Tablo 15. Ağır COVID-19 Düşündürebilecek Laboratuvar Bulguları

Tetkik	Eşik Değer*
D-dimer	>1000 ng/mL (normal değer: <500 ng/mL)
CRP	≥75 mg/L (normal değer: <8,0 mg/L)
LDH	>245 ünite/L (normal aralık: 110 – 210 ünite/L)
Troponin	>2x normal üst sınır (Troponin T kadınlar 0–9 ng/L, erkekler 0–14 ng/L)
Ferritin	>500 mcg/L (normal aralık: kadınlar 10–200 mcg/L, erkekler 30–300 mcg/L)
Mutlak lenfosit sayısı	<800/mikroL (≥21 yaş için normal aralık: 1000–4800/mikroL)

*Bu test sonuçları hastanın diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.

Gebe hastalarda COVID-19 varlığında diğer erişkinler gibi semptom süresi, türü, klinik evresi, ağır hastalığa ilerleme risk faktörleri değerlendirilerek tedaviye karar verilmelidir. Gebe hastaların çoğu hastalığı hafif şiddette geçirmekle birlikte, gebelik ağır COVID-19 geçirme riski gebe olmayan aynı yaş kadınlardan daha yüksektir. Ayrıca COVID-19 geçiren gebelerde preeklampsi, preterm doğum gibi istenmeyen gebelik komplikasyonları da daha sıktır. COVID-19 geçiren gebelerin bebeklerinde konjenital anomali riskinde artış görülmemiştir. Gebe COVID-19 hastalarında izolasyon ve evde destek tedavisi gebe olmayan kişiler ile benzerdir. Laboratuvar ve görüntüleme değerlendirmesi de gebe olmayanlar ile aynıdır; ancak gebelikte bazı belirteçler (CRP, D-dimer gibi) fizyolojik olarak yüksek olabileceğinden hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde güvenilir değildir.

Doğum veya emzirme döneminde COVID-19 tanısı almış anneler için DSÖ, annenin yenidoğanı emzirmeye başlamasını, emziriyor ise bebeğini emzirmeye devam etmesini önermektedir. Annelere emzirmenin faydaları hakkında bilgi verilmeli, olası bulaşma risklerinden daha önemli olduğu anlatılmalıdır. Annenin emzirirken enfeksiyon kontrol önlemlerine uyması önemlidir; bebeğine dokunmadan önce ellerini yıkaması, bebeğini beslerken maske takması ve dokunduğu çevre yüzeylerinin sık dezenfekte etmesi önerilir.

Koronavirüs hastalığı tedavisinde amaç; hastalığın ilerleme riskini, enfeksiyona bağlı hastaneye yatış ve ölüm oranlarını azaltmaktır. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının genelinde olduğu gibi COVID-19’da da antiviral tedavinin semptom başlangıcından itibaren 24-48 saat (en geç ilk 5 gün) içinde başlanması daha yararlı olduğu bilinmektedir. Enfeksiyonun erken evresinde; viral yük yüksek olduğu ve konağın doğal bağışıklık sisteminde yeterli yanıt henüz

oluşmadığından tedaviler daha etkili olabilir. Bu dönemde verilebilecek tedaviler arasında güncel rehberler ve tedavi protokollerinde (DSÖ, CDC, ECDC, IDSA vb.) nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir, remdesivir gibi doğrudan etkili antiviral tedaviler olduğu gibi; etkene (varyanta) yönelik monoklonal antikorlar veya yeterli nötralizan antikor içeren konvelasan plazma gibi pasif bağışıklık tedavileri de vardır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde (özellikle ağır veya kritik evrede) kortikosteroidler, IL-6 inhibitörleri veya JAK inhibitörleri gibi tedavilerin faydalı olduğu gösterilmiştir.

Antipiretik tedavi

Ateşi düşürmek için ilk olarak parasetamol tercih edilir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) ihtiyaç duyulması halinde olası yan etkilerinden dolayı düşük dozlarda kullanılması önerilir.

Antitusif tedavi

Grip benzeri hastalık semptomları olan hastalarda kuru öksürüğün baskılanması için kısa süreli kullanılabilir. Etkinliği sınırlıdır, semptomatik rahatlama sağlama amacıyla kullanılabilir. Dekstrometorfan, butamirat, kodein içeren ilaçlar bu sınıftadır.

4.1.1. Antiviral Tedavi

Koronavirüs hastalığı tedavisi için dünyadaki güncel rehberler ve tedavi protokolleri (DSÖ, CDC, ECDC, IDSA vb.) göz önünde bulundurularak bu rehber hazırlanmıştır.

Tablo 16. COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Antiviraller

Tedavi Adı [±]	Endikasyon	Erişkinde Dozu / Süresi	Kontrendikasyon	Gebelikte Kullanım	Böbrek Yetmezliğinde Kullanım
Nirmatrelvir / Ritonavir	Hafif-orta COVID-19'u olan yüksek riskli hastalar*	300 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir, PO tablet, 2x1, 5 gün	Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C)	Güvenli	eGFR <60 doz azaltılır.
Remdesivir	Hafif-orta COVID-19'u olan yüksek riskli hastalar*	200 mg, IV (1. gün), sonra 100 mg/gün IV (2.-3. gün)	ALT veya AST >10xNÜS	Risk ve faydaları gözetilerek kullanılabilir.	CrCl <30 dikkatli kullanım gerektirir.
	Orta şiddette pnömonisi olan hastalar (Yüksek akımlı oksijen ihtiyacı olmayan)	200 mg, IV (1. gün), sonraki günler 100 mg/gün IV (toplam 5-10 gün)			
Molnupiravir	Hafif-orta COVID-19'u olan yüksek riskli hastalar*	800 mg/gün (4x200 mg), PO, 5 gün	<18 yaş	Önerilmez.**	Doz kısıtlaması yok ama veriler sınırlı
Monoklonal Antikorlar	Dolaşımdaki varyantın duyarlılığına*** bağlıdır.	Doz, varyant ve antikor türüne göre belirlenir.	Yok	Veriler sınırlı	Belirsiz
Yüksek titreli konvelasan plazma	İmmünoşüprese olup, standart tedavilerin kullanılmadığı hastalarda	200–250 mL, IV, 1–2 doz (klinik yanıtı göre)	Etkinliği belirsiz, rutin kullanım önerilmez	Veriler sınırlı, önerilmez.	Doz ayarlaması gerekmez

* Ağır COVID-19 gelişme riskini arttıran hastalık ve durumlar, Tablo 2 ve Tablo 3'te tanımlanmıştır. Antiviral tedavinin, Tablo 2 ve Tablo 3'teki durumlarda hekim kararı ile verilmesi önerilir.

**Kadınlarda tedavi süresince ve son dozdan dört gün sonrasına kadar, erkeklerde tedavi süresince ve son dozdan üç ay sonrasına kadar doğum kontrolü sağlanmalıdır. Laktasyon dönemi; tedavi süresince ve son dozdan sonraki dört gün boyunca emzirme önerilmemektedir.

*** SARS CoV-2' de meydan gelen mutasyonlar nedeniyle mevcut monoklonal antikorların çoğu etkinliğini yitirmiştir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından mevcut yetkilendirilmiş veya onaylanmış nötralize edici antikor bulunmamaktadır.

IV: intravenöz, PO: peroral, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, CrCl: kreatinin klirensi, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, NÜS: normalin üst sınırı

± Güncel rehberler ışığında (IDSA, CDC, ECDC, DSÖ gibi) hazırlanan antiviral tedavi önerileridir.

4.1.2. İmmün Sistemi Üzerinden Etkili Olan Tedaviler

Tablo 17. Ağır COVID-19'un Tedavisinde Kullanılan, İmmün Sistem Üzerinden Etkili Olan Ajanlar

Tedavi Adı	Endikasyon	Doz / Süre	Kontrendikasyon	Gebelikte Kullanım	Böbrek Yetmezliğinde Kullanım
Deksametazon	Orta/ağır pnömonide veya kritik hastalarda	6 mg/gün, IV/PO, 10 gün veya taburculuğa kadar	Aktif enfeksiyonlarda dikkatli kullanım gerektirir.	Risk ve faydaları gözetilerek kullanılabilir.	Doz ayarlaması gerekmez
Tocilizumab (IL-6 inh.)	Ağır pnömoni ve yüksek inflamasyon belirteçleri olan hastalarda	8 mg/kg, IV tek doz (maks. 800 mg)	AST veya ALT >5xNÜS, Nötrofil <2000, Trombosit <100.000	Riskler belirsiz	Doz ayarlaması gerekmez
Baricitinib (JAK inh.)	Ağır pnömoni ve yüksek inflamasyon belirteçleri olan hastalarda	4 mg/gün, PO, 1x1, 14 gün	Lenfosit <500, Nötrofil <1000, Hgb <8 g/dL	Önerilmez	eGFR <60 doz azaltılır, eGFR <15 önerilmez
Anakinra* (IL-1 inh.)	Ağır pnömoni ve yüksek inflamasyon belirteçleri olan hastalarda	200 mg/gün, IV, 3x1, 10 gün	Aktif enfeksiyonlarda dikkatli kullanım gerektirir	Önerilmez	eGFR <30 doz azaltılır

*COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan ve oksijen desteğine ihtiyaç duyan, ağır hastalığa ilerleme riski ve plazmada çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) seviyesi yüksek olan hastalarda kullanılmak üzere FDA'dan acil kullanım izni almıştır. Ancak SuPAR belirteci şu anda çoğu ülkede bulunmamaktadır. Bunun yerine CRP, ferritin ve nötrofil/lenfosit oranı gibi daha kolay erişilebilir testlerin 'yüksek suPAR' göstergesi olarak kullanıp kullanamayacağına dair klinik çalışmalar sürmektedir. Ağır/kritik COVID-19 hastalarında anakinra kullanımının klinik etkisine dair çalışmalar farklılık göstermektedir. Yirmi üç çalışmayı içeren bir meta-analizde, anakinra ile tedavi edilen hastalarda yoğun bakım ünitesinde kalma süresinde, ventilatör desteği ihtiyacında veya ölüm oranında anlamlı azalma olduğu gözlenmişken başka birkaç çalışmada ise anakinra veya kanakinumab kullanımının genel sağ kalımda bir azalma sağlamadığı tespit edilmiştir.

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, CrCl: kreatinin klirensi, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, NÜS: normalin üst sınırı, Hgb: hemoglobin, maks: maksimum

IV: intravenöz, PO: peroral, SC: subkutan, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı.

Not : İmmunosüpresif veya immünmodülatör tedavi öncesi, kronik hepatit enfeksiyon etkenleri (Hepatit B ve C) ve HIV enfeksiyonu için tarama amacıyla serolojik testlere bakılmalıdır.

4.1.3. Antikoagulan Tedaviler

Tablo 18. COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Antikoagulan Ajanlar

Tedavi Adı	Endikasyon	Doz / Süre	Kontrendikasyon	Gebelikte Kullanım	Böbrek Yetmezliğinde Kullanım
DMAH⁺ (Profilaktik doz)	Yatan tüm hastalar	<120 kg ise Enoksaparin 40mg, 1x1, SC; ≥120 kg ise Enoksaparin 40mg, 2x1, SC	Aktif kanama, ciddi trombositopeni	Risk-fayda değerlendirilerek kullanılabilir.	Böbrek yetmezliğinde (eGFR <30) doz azaltılır**
DMAH⁺ (Tedavi dozu)	Yatan ve tromboz riski yüksek olan* hastalar	Enoksaparin 2x1 mg/kg/gün, SC			
Standart⁺ Heparin	Yatan eGFR ≤15 (enoksaparin kullanılamayan) hastalarda	VKİ ≤50/kg/m2 ise Heparin 5000 U***, 3x1, SC; VKİ >50/kg/m2 ise Heparin 7500 U***, 3x1, SC	Aktif kanama, ciddi trombositopeni	Risk-fayda değerlendirilerek kullanılabilir.	Doz ayarı gerektirmez

*Tromboz riski yüksek olanlardan '2.6.2. Koagülasyon Bozuklukları' kısmında bahsedilmiştir.

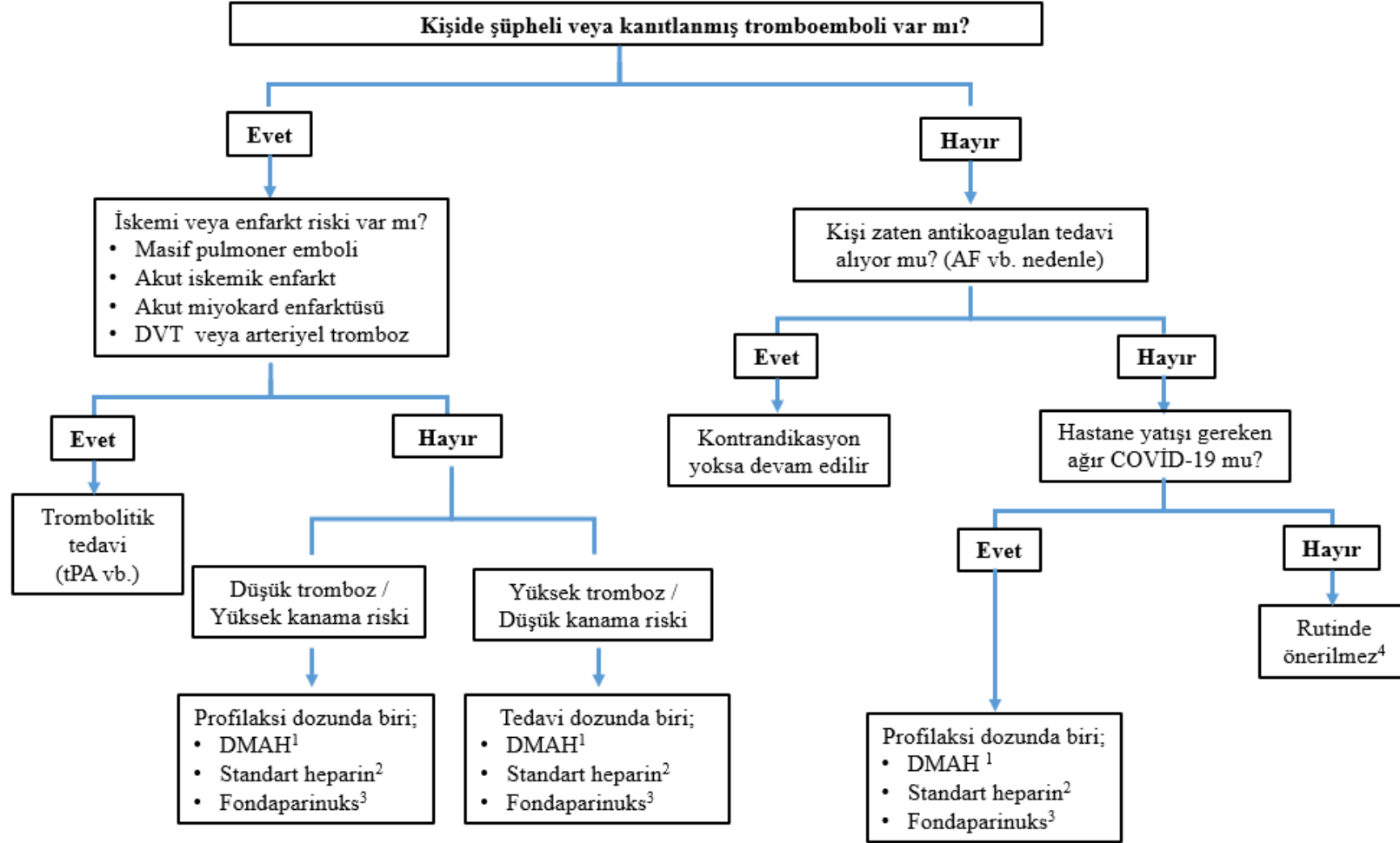
**CrCl 15-30 ml/dk ise enoksaparin profilaksi dozu 1x30 mg, tedavi dozu 1x1 mg/kg'dır. CrCl <15 ml/dk veya hemodiyaliz hastalarında DMAH yerine standart heparin kullanımı önerilir.

***aPTT veya anti-faktör Xa aktivitesi göre doz ayarlaması gerekir.

SC: subkutan, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin, U: unit

⁺ **Alternatif tedaviler:** hasta özelliklerine göre karar verilir.

- Diğer DMAH'ler; Dalteparin, Nadroparin, Tinzaparin
- Fondaparinux (renal fonksiyon ve Heparin ilişkili trombositopeni-HIT riski dikkate alınarak)
- DOACs (Direct Oral Anti-coagulants)



¹CrCl <15ml/dk ise önerilmez. Kiloya göre doz ayarlaması gerektirir.

²aPTT veya anti-faktör Xa aktivitesine göre doz ayarlaması gerektirir.

³Heparin ilişkili trombositopeni(HIT) öyküsü varsa tercih edilir.

⁴Yüksek riskli bazı hastalarda (ör; yakın zamanlı travma, operasyon veya geçmişte venöz tromboz öyküsü) profilaksi dozunda kullanılabilir. "2.6.2.Koagülasyon bozuklukları" başlığında tromboz için bazı risk faktörlerinin açıklandığı kısma bakınız.

Şekil 4. COVID-19 Kliniğinde Tromboemboli Profilaksi ve Tedavi Yaklaşımı

4.1.4. Klinik Duruma Göre Tedavi Yaklaşımları

4.1.4.1.Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu veya Grip Benzeri Hastalık Tedavisi

Bu gruptaki hastalar, genellikle destek tedavisiyle iyileşir. Ancak ağır hastalığa ilerleme riski olan ve semptom süresi beş günü geçmemiş hastalar erken antiviral tedavi açısından değerlendirilmelidir. Ağır COVID-19 gelişme riskini arttıran hastalık ve durumlar, Tablo 2 ve Tablo 3'te tanımlanmıştır. Antiviral tedavinin, Tablo 2 ve Tablo 3'teki durumlarda hekim kararı ile verilmesi önerilir.

Molnupiravir^{1,*} 800 mg (4×200 mg) oral, 5 gün

veya

Nirmatrelvir/ritonavir²(300 mg nirmatrelvir+100 mg ritonavir) oral, günde iki kez, beş gün

veya

Remdesivir², IV, üç gün (1. gün 200 mg, 2. ve 3. günlerde 100 mg)

veya

SARS-CoV-2 monoklonal antikorları ³

veya

Yüksek nötralizan antikor titreli konvalesan plazma⁴

¹ Hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşimi için 101 nolu kaynağa bakılarak tedavinin uygunluğuna karar verilmelidir.

² Hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşimi için 101 ve 146 nolu kaynaklara bakılarak tedavinin uygunluğuna karar verilmelidir.

³ SARS-CoV-2'de sık sık meydana gelen mutasyonlar nedeniyle mevcut monoklonal antikorlarının çoğu etkinliğini yitirmiştir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından mevcut yetkilendirilmiş veya onaylanmış nötralize edici antikor bulunmamaktadır.

⁴ Bağışıklığı baskılanan veya başka bir ilaç verilemeyen yüksek riskli bireylerde tanıdan sonraki 3 gün içinde uygulandığında en çok faydayı sağladığı gösterilmiştir. Sadece diğer seçeneklerin olmadığı koşullarda düşünülmelidir.

*Kadınlarda tedavi süresince ve son dozdan dört gün sonrasına kadar, erkeklerde tedavi süresince ve son dozdan üç ay sonrasına kadar doğum kontrolü sağlanmalıdır. Laktasyon dönemi; tedavi süresince ve son dozdan sonraki dört gün boyunca emzirme önerilmemektedir.

Sistemik kortikosteroidlerin, hafif-orta COVID hastalarında mortaliteyi azaltmadığı, hatta riski arttırabileceği gösterilmiştir; önerilmez.

4.1.4.2.Pnömonili Hasta Tedavisi

- **Ayaktan İzlenebilecek Hafif ve Orta Şiddetli Pnömonili Hastalar (Oksijen ihtiyacı olmayıp, pnömonisi belirlenmiş hastalar)**

Molnupiravir^{1,*} 800 mg (4×200 mg) oral, 5 gün

veya

Nirmatrelvir/ritonavir²(300 mg nirmatrelvir+100 mg ritonavir) oral, günde iki kez, beş gün

veya

Remdesivir², IV, üç gün (1. gün 200 mg, 2. ve 3. günlerde 100 mg)

veya

SARS-CoV-2 monoklonal antikorları ³

veya

Yüksek nötralizan antikor titreli konvalesan plazma⁴

¹ Hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşimi için 101 nolu kaynağa bakılarak tedavinin uygunluğuna karar verilmelidir.

² Hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşimi için 101 ve 146 nolu kaynaklara bakılarak tedavinin uygunluğuna karar verilmelidir.

³ SARS-CoV-2'de sık sık meydana gelen mutasyonlar nedeniyle mevcut monoklonal antikorlarının çoğu etkinliğini yitirmiştir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından mevcut yetkilendirilmiş veya onaylanmış nötralize edici antikor bulunmamaktadır.

⁴ Bağışıklığı baskılanan veya başka bir ilaç verilemeyen yüksek riskli bireylerde tanıdan sonraki 3 gün içinde uygulandığında en çok faydayı sağladığı gösterilmiştir. Sadece diğer seçeneklerin olmadığı koşullarda düşünülmelidir.

*Kadınlarda tedavi süresince ve son dozdan dört gün sonrasına kadar, erkeklerde tedavi süresince ve son dozdan üç ay sonrasına kadar doğum kontrolü sağlanmalıdır. Laktasyon dönemi; tedavi süresince ve son dozdan sonraki dört gün boyunca emzirme önerilmemektedir.

- **Oksijen İhtiyacı Olan ve Yatırılarak İzlenecek Orta Şiddetli Pnömonili Hastalar**

Remdesivir¹, IV, 5-10 gün (1. gün 200 mg, diğer günlerde 100 mg)

+

Deksametazon 6 mg/gün, IV, 10 gün

(Eş değer glukokortikoid dozları; metilprednizolon 32 mg/gün veya prednizon 40 mg/gün)

¹Hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşimi için 101 nolu kaynağa bakılarak tedavinin uygunluğuna karar verilmelidir.

- **Ağır Pnömonili Hastalar**

Bu hastalarda, yüksek akımlı oksijen (HFNO) veya non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV), invaziv mekanik ventilasyon (IMV) veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) desteğine ihtiyaç vardır. Bu evrede, SARS-CoV-2'ye özgü antiviral tedavilerin yararı gösterilmediği için kullanımı önerilmemektedir.

Başlangıç Tedavisi

Deksametazon 6 mg/gün, IV, 10 gün veya taburculuğa kadar

(Eş değer glukokortikoid dozları; metilprednizolon 32 mg/gün veya prednizon 40 mg/gün)

veya

Hidrokortizon 4x50 mg/gün

Not: Sistemik kortikosteroidler ağır pnömonisi olan kritik hastalarda önerilmektedir, çünkü bu tedavi ile ölüm oranlarında azalma gösterilmiştir.

Başlangıç Tedavisine Yanıt Vermeyen Hastalarda Tedavi Seçenekleri (Kortikosteroidlerle birlikte kullanılmak üzere)

IL-6 inhibitörleri: tocilizumab^{1,2} (8 mg/kg IV, max 800 mg) veya sarilumab
veya

JAK inhibitörleri: baricitinib² (4 mg oral, 1x1, 14 gün) veya tofacitinib
veya

IL-1 inhibitörleri; anakinra^{2,3} (200 mg IV, 3x1, 10 gün) veya kanakinumab

¹ Hastadaki bulguların ciddiyetine göre tek seferde 400-800 mg IV uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik bulgular ve laboratuvar değerlerdeki değişimler göz önüne alınarak 24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir.

² Hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşimi için 101 nolu kaynağa bakılarak tedavinin uygunluğuna karar verilmelidir.

³ Anakinra için, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan ve oksijen desteğine ihtiyaç duyan, ağır hastalığa ilerleme riski bulunan ve plazmada çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) seviyesi yüksek olan hastalarda kullanılmak üzere FDA'dan acil kullanım izni alınmıştır ancak suPAR belirteci şu anda çoğu ülkede bulunmamaktadır. Bunun yerine CRP, ferritin ve nötrofil/lenfosit oranı gibi daha kolay erişilebilir testlerin 'yüksek suPAR' göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağına dair klinik çalışmalar sürmektedir. Ağır/kritik COVID-19 hastalarında anakinra kullanımının klinik etkisine dair çalışmalar farklılık göstermektedir. Bir meta-analizde, anakinra ile tedavi edilen hastalarda yoğun bakım ünitesinde kalma süresinde, ventilatör desteği ihtiyacında veya ölüm oranında anlamlı azalma olduğu gözlenmişken; anakinra veya kanakinumab kullanımının genel sağ kalımda bir azalma sağlamadığına dair çalışmalar da vardır.

4.1.5. SARS CoV-2 Enfeksiyonunun Bazı Komplikasyonlarına Yönelik Tedavi Yaklaşımları

- ARDS Tedavisi

Hastanın klinik izlemi sürecinde oksijenasyon ve ventilasyon parametrelerinin sürekli takibi, organ disfonksiyonu göstergelerinin izlenmesi, uzun dönem pulmoner fonksiyon ve rehabilitasyon planlaması yapılmalıdır. Riskli hasta gruplarında (Tablo 2 ve Tablo 3) erken takip ve tarama önemlidir.

Güncel yayınlar, ARDS'nin heterojen fenotiplerini ve COVID-19 ile ilişkili özelliklerini ortaya koymuştur. Kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri ve erken tanı, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir.

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunun (ARDS) yönetimi, erken tanı, basamaklı tedavi ve güncel tedavi stratejileri ile optimize edilebilir. COVID-19 pandemisi, ARDS yaklaşımını yeniden şekillendirmiş ve klinik rehberlerin önemini arttırmıştır. Sonuç olarak ARDS tedavi yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir:

1. Semptomatik tedavi
2. Solunum desteği
 - a. Hafif hipoksemi varsa; düşük akımlı oksijen veya HFNO (Yüksek Akımlı Nazal Oksijen) desteği
 - b. Ağır hipoksemi varsa; İnvazif mekanik ventilasyon
3. Nöromüsküler blokajın seçilmiş vakalarda uygulanması
4. Düşük tidal volüm (4–6 ml/kg), plato basıncı <30 cmH₂O ve PEEP (Positive End-Expiratory Pressure-Pozitif Son Ekspirasyon Basıncı) optimizasyonu
5. Pron pozisyon
 - a. Refraktör hipoksemi varsa; ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation - Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu)
6. Antiviral, antiinflamatuvar, immünmodülatörler tedaviler
7. Restriktif sıvı yönetimi ve negatif sıvı dengesi sağlanması
8. Tromboz profilaksisi

4.1.6. SARS CoV-2 Enfeksiyonda Koenfeksiyon Şüphesinde Kullanılabilecek Tedavilere Yönelik Genel Yaklaşım

- İnfluenza koenfeksiyonunda ampirik tedaviye genel yaklaşım

Mevsimsel grip ile COVID-19'un klinik belirtileri benzerlik göstermekte olup yalnızca mikrobiyolojik testlerle ayırt edilebilir. Bu nedenle COVID-19 tanısı influenza tanı olasılığını dışlamaz veya her iki enfeksiyon birlikte de görülebilir. Özellikle grip sezonunda (Ekim-Mart), influenzadan kuşkulandığında, hastanın influenza komplikasyonları açısından risk grubunda olması halinde hem COVID-19 hem de influenza virüsü için test yapılmalı, ampirik olarak oseltamivir başlanmalı ve test sonucunda pozitif çıkan enfeksiyonun tedavisine devam edecek şekilde yönlendirilmelidir.

- Pnömoni olan hastalarda bakteriyel koenfeksiyonlar ve ampirik antibiyotik tedaviye genel yaklaşım

COVID-19'a bağlı pnömoni tanısı almış hastalara rutin olarak bakteriyel pnömoni için ampirik tedavi önerilmez. İlk yatışta bakteriyel pnömoniden de şüpheleniliyorsa gerekli

mikrobiyolojik örnekler (balgam ve kültür) alındıktan sonra toplum kökenli pnömoni için ampirik tedavi başlanabilir. Eğer ampirik antibiyotik tedavisine başlandıysa kültür ve diğer laboratuvar bulgularına göre hastanın antibiyotik tedavisine devam etme gerekliliği günlük olarak değerlendirilmelidir.

Bakteriyel koenfeksiyonlarda prokalsitonin ve CRP gibi tanısal destekleyici biyobelirteçlerden yararlanılır ancak SARS-CoV-2'ye karşı konak immün sisteminin oluşturduğu aşırı inflamatuvar yanıt bu biyobelirteçlerin bakteriyel koinfeksiyondan bağımsız olarak yükselmesine neden olabilir. Düşük prokalsitonin değeri bakteriyel pnömoniyi dışlamak için bir gösterge olabilir; ancak özellikle hastalığın ileri ağır seyirli olduğu klinik evrelerde yüksek prokalsitonin ve CRP değerleri tek başına hastada kesin olarak bakteriyel enfeksiyonların varlığını göstermez. Bu nedenle COVID-19 hastalarında bakteriyel pnömoni tedavisine klinik bulgular, görüntüleme bulguları ve biyokimyasal testlerin sonuçlarıyla birlikte karar verilmesi gerekir.

4.2.Çocuk Hastada COVID-19 Hasta Yönetimi

4.2.1. Genel Yaklaşım

Koronavirüs hastalığı, çocuklarda genellikle hafif veya asemptomatik seyirli bir hastalıktır.

Tedavinin temelini semptomatik ve destekleyici bakım oluşturur.

Aşağıdaki bulguların varlığında çocuk hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilir*:

- 3 ayın altında pnömoni tanısı alan tüm bebekler
- 3 ayın üzerinde pnömoni tanısı alan bebek ve çocuklar için aşağı kriterlerden herhangi biri olması:
 - Hipoksemi ($SpO_2 \leq \%92$)
 - Belirgin takipne, çekilme, solunum güçlüğü
 - Bilinç düzeyinde bozulma
 - Ağızdan beslenememe
 - Dehidratasyon bulguları, önemli kusma
 - Toksik görünüm veya kötü genel durum
 - Akciğer grafisinde multilober tutulum
 - Hızlı radyolojik ilerleme
 - Tedaviye uyumsuzluk
 - Evde bakım koşullarının yetersizliği, sosyal nedenler

Not: Yenidoğan döneminde (ilk bir ay) sadece ateş olsa dahi hastanın yatırılması önerilir.

Aşağıdaki bulguların varlığında ise çocuk hastaların yoğun bakıma yatırılarak izlenmesi önerilir*:

- SpO₂ < %90 (oda havasında veya yüksek akım oksijene rağmen)
- Ağır solunum sıkıntısı, yardımcı solunum kası kullanımı, apne
- Hiperkapni (PaCO₂ > 60 mmHg), solunum yorgunluğu
- Pediatrik Akut Solunum Distres Sendromu (PARDS) gelişimi
- Hipotansiyon, şok bulguları (soğuk ekstremiteler, zayıf nabız, uzamış kapiller dolum)
- Vazopressör/inotrop tedavi gereksinimi
- Bilinç bozukluğu, letarji, koma, konvülsiyon eşlik etmesi
- Eşlik eden ağır hastalık: immün yetmezlik, kronik kalp veya akciğer hastalığı
- Multilober pnömoni, sepsis, çoklu organ tutulumu
- Tedaviye yanıtızlık veya hızlı klinik kötüleşme
- Yüksek düzeyde solunum desteği veya invaziv monitörizasyon gereksinimi

*Türk Toraks Derneği'nin "Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı, Tedavi ve Uzlaş Raporu-2024"ten yararlanılarak derlenmiştir.

4.2.2. Semptomatik ve Destek Tedavisi

Ateş ve ağrı için parasetamol veya NSAID (non-steroid anti-inflamatuvar ilaç) kullanılabilir. Güncel veriler, NSAID kullanımının COVID-19 seyrini kötüleştirmediğini göstermektedir. Bol sıvı alımı, istirahat ve izolasyon önerilir. Hafif olguların çoğu evde izlenebilir.

4.2.3. Antiviral Tedavi

Ayaktan başvuran çocuk hastalarda risk faktörü yoksa COVID-19'a yönelik spesifik antiviral tedavi önerilmez; semptomatik destek yeterlidir. Risk faktörü bulunan hastalarda, bireysel riskin düzeyi (düşük, orta, yüksek) değerlendirilir (Tablo 5). Güncel rehberler ve tedavi protokollerine göre:

- **Düşük riskli hastalarda;** yalnızca destek tedavisi önerilir.
- **Orta riskli hastalarda;** antiviral tedavi "vaka bazında" değerlendirilebilir.
- **Yüksek riskli hastalarda;** semptomların başlamasından itibaren en geç 5-7 gün içinde antiviral tedavi başlanması önerilir (Tablo 19).

- Nirmatrelvir/ritonavir

COVID-19'un ağır seyretme riski yüksek olan 12 yaş ve üzeri (≥ 40 kg) hastalarda kullanılmak üzere FDA tarafından onay verilen oral antiviral ilaçtır.

- Remdesivir

İntravenöz uygulanan bir antiviral ilaç olup, FDA tarafından hem hastanede yatan hem de ayaktan tedavi edilen erişkin ve pediatrik hastalarda (≥ 28 günlük ve ≥ 3 kg) kullanım için onaylanmıştır.

4.2.4. İmmün Sistemi Üzerinden Etkili Olan Tedaviler

- Deksametazon

Yüksek akım oksijen, noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon ya da ECMO gerektiren hastalarda önerilmektedir [≥ 40 kg: 6 mg/gün (IV/PO), < 40 kg: 0,15 mg/kg/gün, ≤ 10 gün]. Ancak ciddi immün yetmezliği olan çocuklarda etkinliği değerlendirilmemiştir ve dikkatle, bireysel bazda kullanılmalıdır.

- Deksametazon bulunamadığında veya kontrendike olduğunda

Alternatif sistemik kortikosteroidler şu dozlarda uygulanabilir:

- Prednizolon: 1 mg/kg/gün (maksimum 40 mg)
- Metilprednizolon: 0,8 mg/kg/gün (maksimum 32 mg)
- Hidrokortizon:
 - < 1 ay: 0,5 mg/kg IV 12 saatte bir (7 gün); sonra 0,5 mg/kg/gün (3 gün)
 - ≥ 1 ay: 1,3 mg/kg IV 8 saatte bir (maksimum 150 mg/gün)

- Tocilizumab (IL-6 inhibitörü)

İki yaş ve üzeri çocuklarda acil kullanım onayı kapsamında kullanılabilir; erişkinlerde steroid tedavisine ek olarak oksijen desteği gereken olgularda tam FDA onayı almıştır. Bu ajanlarla çocuklarda klinik deneyim sınırlı olduğundan, ağır COVID-19 yönetiminde uzman konsültasyonu önerilir.

4.2.5. Antikoagulan Tedaviler

Çocuklarda COVID-19'a bağlı tromboembolik komplikasyonlar erişkinlere göre çok daha nadir görülmekle birlikte, yüksek riskli veya kritik hastalarda tromboz riski belirgin artar.

Yüksek riskli hasta; yoğun bakımda yatan, yüksek akımlı oksijen veya ventilasyon gereksinimi olan, D-dimer yüksekliği belirgin (≥ 5 kat), kateter varlığı, obezite, malignite, konjenital trombofili veya MIS-C tanısı bulunan çocuklar olarak tanımlanır. Bu olgularda profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH - enoksaparin: 0,5 mg/kg; SC 12 saatte bir) önerilir. Tromboz saptanmış veya çok yüksek riskli olgularda tedavi dozu (1 mg/kg SC 12 saatte bir) uygulanır.

Taburculuk sonrası rutin profilaksi önerilmez, ancak devam eden D-dimer yüksekliği, immobilizasyon veya aktif onkolojik hastalık durumunda bireysel olarak değerlendirilebilir. MIS-C olgularında, özellikle EF $< 35\%$, koroner arter tutulumu veya D-dimer (≥ 5 kat) varlığında antikoagulan ve düşük doz aspirin (3–5 mg/kg/gün; maksimum 81 mg) önerilmektedir.

Tablo 19. Çocuklarda COVID-19 Tedavisinde Kullanılması Önerilen Antiviraller

İlaç*	Kapsam	Tedavi Süresi	Doz / Protokol	Başlama Zamanı	Notlar
Nirmatrelvir/ Ritonavir (Oral)	≥12 yaş ve ≥40 kg	5 gün	Erişkin dozu kullanılır Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg, 12 saatte bir	Semptom başlangıcından sonraki ilk 5 gün	Ciddi ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır. Böbrek veya karaciğer yetmezliğinde doz ayarı gerekir.
Remdesivir (İntravenöz)	≥28 gün + 3 kg	3 gün (ayaktan hasta) 5 gün (yatan hasta)	İlk gün: 5 mg/kg Sonraki günler: 2,5 mg/kg/gün	Semptom başlangıcından sonraki ilk 7 gün	Hepatik ve renal fonksiyonlar izlenmelidir.

*Güncel rehberler ışığında (IDSA, CDC, ECDC, DSÖ gibi) hazırlanan antiviral tedavi önerileridir.

5. ENFEKSİYON KONTROLÜ VE İZOLASYON

Koronavirüs hastalığı tanısı konulmuş gerek ayaktan gerekse yatırılarak izlenen kişilerin, diğer insanlara bulaşmayı engellemek ve toplum sağlığını korumak üzere hastanın izolasyonunun hangi koşullarda ve ne kadar süreyle uygulanacağı, COVID-19'un ağırlığına ve hastanın bağışıklık durumuna göre değişmektedir. Genel olarak hastanın semptom ve bulgularının azalmasıyla birlikte, hafif COVID-19 geçiren ve bağışıklık yetmezliği olmayan kişilerde izolasyon için önceden belirlenmiş sürelerin kullanılması önerilir.

5.1.Ayaktan İzlenen COVID-19 Hastasında İzolasyon, Süreleri ve İzolasyonun Sonlandırılması

Koronavirüs geçirip ayaktan izlenen hastalardan diğer insanlara bulaşmanın azalması için önerilen izolasyon önlemleri, diğer viral solunum yolu enfeksiyonları için yapılan önerilere benzerdir. COVID-19 hastası:

- Evde kalmalı ve ziyaretçi kabul etmemelidir.
- Koşullar uygunsa hasta, evde istirahat süresince ayrı bir odada kalmalı, ayrı bir banyo kullanmalı, hane halkıyla hiç temas etmemelidir. Ancak bu sağlanamazsa hasta ile hane halkı ortak kullanım alanlarında birbirlerinden mümkün olduğunca uzak durmalı ve bu alanlarda cerrahi maske kullanılmalıdır.
- Özellikle hastanın bulunduğu oda daha sık olmak üzere, ev yeterli aralıklarla havalandırılmalıdır.
- Evde izolasyon süresi, diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarına benzerdir; hastanın (sağlık personeli dahil olmak üzere) semptomlarının azalması ve ateş düşürücü almadan 24 saat ateşinin olmaması durumunda izolasyon sonlandırılır.
- İzolasyonun sonlandırılmasından sonra beş gün daha toplu alanlarda cerrahi maske kullanılmalıdır.
- Hane halkında orta-ağır immünosupresyonu (Tablo 4) olan bir birey varsa, hastanın izolasyonu sonlandırılmadan önce 48 saat arayla yapılmış iki adet SARS-CoV-2 hızlı antijen testi negatifliğinin görülmesi düşünülebilir.

Asemptomatik olup COVID-19 testi pozitif saptanan kişilerde (sağlık personeli dahil olmak üzere); evde izolasyon gerek görülmemektedir. Eğer toplu alanlarda bulunulması gerekiyorsa veya kişi sağlık hizmeti verecekse (sağlık personeli dahil), testin pozitif saptandığı günden itibaren kişinin 10. güne kadar cerrahi maske takması gereklidir.

Sağlık personelinin asemptomatik de olsa SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitifliği tespit edildikten sonraki ilk 5 gün kemik iliği transplantasyonu/organ nakli yapılan veya kemoterapi hizmeti verilen birimlerde aktif hizmet vermemesine özen gösterilmelidir.

5.2.Hastanede Yatırılarak İzlenen COVID-19 Hastalarında İzolasyon Süreleri ve İzolasyonun Sonlandırılması

5.2.1. Aseptomatik COVID-19 Hastalarında İzolasyon Süresi ve İzolasyonun Sonlandırılması

Hastanede yatarken herhangi bir nedenle SARS-CoV-2 PCR testi yapılan ve test sonucu pozitif saptanan aseptomatik hastada; hastanede yatmaya devam etmesi gerekiyorsa, pozitif test sonucundan itibaren 10 günlük izolasyon önerilir. Başka nedenle yatış endikasyonu bulunmayan hastalar taburcu edilerek, bölüm 5.1’de belirtildiği şekilde izolasyon yapılabilir.

5.2.2. Hafif ve Orta Şiddetli COVID-19 (viral üst solunum yolu enfeksiyonu, grip benzeri hastalık veya hafif pnömoni) Hastalarında İzolasyon Süresi ve İzolasyonun Sonlandırılması (immün yetmezliği olmayan bireyler)

Bu hastalarda, izolasyon süresi ortalama 10 gündür.

İzolasyonun sonlandırılabilmesi için:

Hastanın diğer semptomlarında (özellikle öksürük, boğaz ağrısı) da iyileşme başlamış olması

ve

Hasta, ateş düşürücü kullanmaksızın en az 24 saattir ateşsiz olması

ve

Semptom başlangıcından itibaren en az 10 gün geçmiş olması gereklidir.

5.2.3. Ağır COVID-19 Hastalarında (oksijen gereksinimi olan ağır pnömoni, kritik hastalık) İzolasyon Süresi ve İzolasyonun Sonlandırılması (immün yetmezliği olmayan bireyler)

Bu hastalarda, izolasyon süresi en az 10, en fazla 20 gündür.

İzolasyonun sonlandırılabilmesi için:

Hastanın diğer semptomlarında (özellikle öksürük, boğaz ağrısı) da iyileşme başlamış olmalı

ve

Hasta, ateş düşürücü kullanmaksızın en az 24 saattir ateşsiz olmalı

ve

Semptom başlangıcından itibaren en az 10-20 gün geçmiş olmalıdır.

Not: Bu hastalarda 20 gün beklemeden, 10. günden sonra izolasyonun sonlandırılabilmesi için, 48 saat arayla alınmış iki solunum yolu örneğinde PCR veya hızlı antijen testleriyle SARS CoV-2 negatifliğinin gösterilmesi de düşünülebilir.

5.2.4. COVID-19 Olan ve Orta/Ağır Bağışıklık Yetmezliği* Bulunan Hastalarda İzolasyon Süresi ve İzolasyonun Sonlandırılması

Bu hastalarda, izolasyon süresi en az 20 gündür.

İzolasyonun sonlandırılabilmesi için:

Semptom başlangıcından itibaren en az 20 gün geçmiş olmalı

ve

Hasta, ateş düşürücü kullanmaksızın en az 24 saattir ateşsiz olmalı

ve

Hastanın diğer semptomlarında (özellikle öksürük, boğaz ağrısı) da iyileşme başlamış olmalı

ve

20. günden sonra 48 saat arayla alınmış iki solunum yolu örneğinde PCR veya antijen testleriyle SARS-CoV-2 negatifliği gösterilmiş olmalıdır.

* “Tablo 4’e bakınız.

5.3.COVID-19 Hastalarının Temaslılarının Yönetimi

Günümüzde hastalığı geçirerek veya aşılama ile toplum bağışıklığı büyük oranda sağlanmış olup hastalığa bağlı hastane yatışları ve ölümler azalmıştır. COVID-19 da diğer solunum yolu virüsleri (influenza, RSV, vb.) gibi endemik olarak görülmeye devam etmektedir. COVID-19 olan hastalardan diğer insanlara bulaşmayı önlemek için de, diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarında alınan korunma ve izolasyon önlemlerinin (hastanın evde kalması, maske kullanması, vb.) alınması yeterlidir. COVID-19 hastası ve temaslıları için fiyasyona gerek yoktur. COVID-19 hastasıyla teması olan kişilerin izolasyonu da önerilmez; bu kişilerin COVID-19 semptom ve bulguları yönünden kendilerini takip etmeleri önerilir. Semptom ve bulguların ortaya çıkması halinde kişinin sağlık kuruluşuna başvurması önerilir. Eğer kişi risk grubundaysa (Tablo 2 ve Tablo 3) SARS-CoV-2 için tanı testi istenilebilir.

5.4.SARS-CoV-2 Enfeksiyonun Önlenmesi için Geliştirilen Aşılar, Yan Etkileri, Koruyuculuk

Ülkemizde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önleyebilmek üzere ilk kez 14 Ocak 2021 tarihinde, inaktif SARS-CoV-2 virüs aşısıyla, pandemi dönemi aşılama kampanyaları başlamıştır. Sağlık çalışanları ve yaşlı nüfus ile başlayan aşılama kampanyası, sonrasında tüm toplumu kapsayacak şekilde devam etmiştir. Mart 2021’de, mRNA platformuyla üretilmiş SARS-CoV-2 aşısı Türkiye’ye de klinik kullanıma girmiş ve inaktif virüs aşısı ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Bir diğer inaktif virüs aşısı olan Turkovac ilk yerli SARS-CoV-2 aşısı olarak üretilmiştir. Turkovac 22 Aralık 2021’de Türkiye’de acil kullanım onayı almış ve 30 Aralık 2021’de uygulanmaya başlamış ve 11 Mayıs 2023’te ruhsat almıştır.

Pandeminin ilerleyen süreçlerinde yeni ortaya çıkan varyantlara karşı orijinal suşu veya bileşenlerini içeren ilk üretilmiş aşıların etkinliğinin azalması üzerine, Aralık 2021’de DSÖ tarafından SARS-CoV-2 varyantlarının genetik ve antijenik evrimini izleyerek aşı antijen bileşiminin güncellenmesi gerekip gerekmediğini periyodik olarak değerlendirmek üzere COVID-19 Aşı Bileşenleri Teknik Danışma Grubu (TAG-CO-VAC) oluşturulmuştur.

COVID-19 Aşı Bileşenleri Teknik Danışma Grubu önerileri doğrultusunda 2022 yılından itibaren hemen hemen her yıl yeni varyantlara yönelik COVID-19 aşıları üretilmeye başlanmış olup 2025-2026 sezonu için önerilen ve üretilen aşılarda monovalan Omikron JN.1 veya LP.8.1 suşları yer almıştır. Yeni suşları içerecek şekilde güncellenebilen aşılar genel olarak mRNA ve protein temelli aşılar olmuştur.

5.4.1. mRNA Aşıları

- Lipid nanopartiküller içine yerleştirilmiş spike proteini mRNA'sı içerir.
- 6 ay ve üzeri bireylerde kullanımı önerilmektedir.
- Aşının etkinliğinin yüksek olması ve hızlı güncellenebilme özelliği avantajlarıdır.
- mRNA aşılara örnek olarak; Spikevax/Moderna, Comirnaty/Pfizer-BioNTech, Convidecia (CanSino) verilebilir.

5.4.2. Replik Olmayan Adenovirüs Vektör Aşıları

- Başlangıçta etkinlik sağlasa da ciddi yan etkiler (Guillain-Barré Sendromu, trombositopeni ve trombositopeni ilişkili tromboz) nedeniyle pek çok ülkede rutin kullanımdan çıkarılmıştır.
- Vektör aşılara örnek olarak; Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S, Birleşik Krallık/İsveç), Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S, ABD), Sputnik V (Gam-COVID-Vac, Rusya), Convidecia (CanSinoBIO, Çin) verilebilir.

5.4.3. İnaktif Virüs Aşıları

- İnaktif edilmiş (ölü) SARS-CoV-2 virüsünün bir bölümünü değil tamamını içeren aşıdır.
- Ülkemizde üretilmiş, ilk yerli COVID-19 aşısı olan Turkovac'da bu grupta yer almaktadır.
- İnaktif aşılara örnek olarak; Coronavac (Sinovac, Çin), Turkovac (Türkiye), Sinopharm (BBIBP-CorV, Çin), Covaxin (Bharat Biotech, Hindistan) verilebilir.

5.4.4. Protein Alt Birim Aşısı

- Aşı, rekombinant spike proteini ve Matrix-M adjuvanı içerir.
- Hızlı güncellenebilme avantajı vardır.
- 12 yaş ve üzeri bireylerde uygulanabilir.
- Protein alt birim aşılara örnek olarak; Nuvovaxiod (Novavax, ABD), Covovax (Spike proteini, Hindistan), SkyCovione (Güney Kore) verilebilir.

Koruyuculuk

Pandemi döneminde COVID-19 nedeniyle hayatını kaybedenler incelendiğinde genellikle aşısı olmayanlar, ≥ 65 yaş, orta/ağır bağışıklık yetmezliğine sahip kişiler, kronik hastalığı olanlar veya ≥ 3 komorbiditesi bulunanlar arasından olduğu görülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, 2021'den bu yana küresel çapta 13 milyardan fazla doz COVID-19 aşısı uygulanmıştır. Bir meta-analizde; COVID-19 aşılarının etkinliği oldukça yüksek bulunmuş, aşılananlarda enfeksiyon riskinin plaseboya kıyasla yaklaşık %80 oranında azaldığı

görülmüştür. Bir başka meta-analizde ise, ilk doz sonrası genel etkinlik %71, ikinci doz sonrası ise %91 olarak raporlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa Bölge Ofisi, güvenli ve etkili COVID-19 aşıları sayesinde Avrupa’da en az 1,4 milyon hayatın kurtarıldığını belirtmiştir. Tüm aşı türleri ağır hastalık ve ölüm riskini belirgin ölçüde azaltmaktadır.

Turkovac, ülkemizde üretilen inaktif aşıdır. SARS-CoV-2’nin laboratuvarında çoğaltılıp kimyasal olarak inaktive edilmesiyle hazırlanmış, alüminyum hidrokisit adjuvanı içeren bir aşıdır. Faz III çalışmasında Turkovac, CoronaVac’a kıyasla semptomatik PCR-pozitif COVID-19’a karşı yaklaşık ilave %41 koruma avantajı sağlamıştır. İki veya üç doz sonrası B ve T hücre yanıtı 8 aya kadar sürmüştür.

Koronavirüs aşıları güncel rehberlerde (CDC, ECDC, DSÖ, vb.) öncelikli olarak riskli gruptakiler (Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 5) başta olmak üzere tüm kişilere önerilmektedir. SARS-CoV-2 virüste gelişen mutasyonlar sonucu aşıların etkinliği azalabilmekte veya aşılar etkisiz hale gelebilmektedir.

SARS-CoV-2 Aşılarının İstenmeyen Etkileri

Günümüze kadar 13 milyardan fazla doz uygulanan ve istenmeyen etkileri yakından izlenmiş olan COVID-19 aşıları, oldukça güvenli aşılar olarak kabul edilmektedir. Pandeminin başından beri, özellikle istenmeyen aşı etkisi izleme sistemleri güçlü olan ülkelerde yapılan izlemler sayesinde olmak üzere bu aşıların uygulandığı kişilerde gelişen istenmeyen etkiler yakından izlenmiştir (CDC Vaccine Safety Datalink-VSD; Aşı Güvenliği Veritabanı) ve elde edilen veriler aşıların güvenliğini ortaya koymuştur. Her aşıda olduğu gibi SARS-CoV-2 aşılarında da nadir de olsa bazı istenmeyen etkiler görülebilmektedir. Bu istenmeyen etkiler çoğunlukla 1–7 gün içinde ortaya çıkan hafif-orta şiddette etkiler olup kendiliğinden düzelir. Bu yaygın istenmeyen etkiler; ateş, yorgunluk, baş ağrısı, kas ağrısı, enjeksiyon bölgesinde ağrı olup en sık mRNA aşıları sonrası görülmektedir. Bunların yanı sıra nadir de olsa lenfadenopati (özellikle koltuk altında) ve gastrointestinal semptomlar (bulantı, ishal) mRNA aşıları ile daha sık görülebilmektedir. Bunların dışında oldukça nadir tanımlanmış ciddi istenmeyen etkiler şunlardır:

- Anafilaksi: Tüm aşı türlerinde görülebilir ancak mRNA aşıları sonrası daha fazla rapor edilmiştir (milyonda 2–5).
- Miyokardit ve Perikardit: Özellikle mRNA aşıları sonrası, 12–29 yaş arası erkeklerde, ikinci dozdan sonraki bir hafta içinde daha sık görülebilir. Geniş popülasyon temelli analizlerde, COVID-19 aşılması sonrasında gözlenen myokardit ve perikardit vakalarının nadir, genellikle hafif seyirli ve kendini sınırlayıcı nitelikte olduğu görülmüştür. Buna karşın, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası myokardit riski aşıya bağlı oluşan riskten çok daha fazladır. Ayrıca geniş kapsamlı kohort çalışmalarında aşılanmanın majör kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir.
- Guillain-Barré Sendromu (GBS): Ülkemizde hiç kullanılmamış olan adenovirüs vektör aşılarıyla ilişkili olarak bildirilmiş vaka takdimleri bulunmaktadır.

- Trombositopeni ve trombositopeni ile ilişkili tromboz: Ülkemizde hiç kullanılmamış olan adenovirüs vektör aşıları ile bağlantılı olarak bildirilmiş vaka takdimleri olup diğer pandemi aşılarıyla bu tür bir istenmeyen etki bildirimine rastlanmamıştır.

5.5.Sağlık Kurumlarında SARS-CoV-2 İnfeksiyonlarının ve Yayılımının Önlenmesi, İzolasyon ve Enfeksiyon Kontrolü

Sağlık kuruluşları, riskli hastaların başvurduğu ve bakım aldığı yerler olması nedeniyle SARS-CoV-2 bulaşması ve yayılımı açısından hâlâ yüksek riskli ortamlar olarak kabul edilmektedir. Sağlık kuruluşlarında SARS-CoV-2'nin bulaşmasını ve yayılımını önlemek için enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerinin planlı ve tutarlı bir şekilde uygulanması esastır. Sağlık kuruluşlarında bu amaçla alınabilecek önlemler ana başlıklarıyla şunlardır:

Altyapıyla ilgili alınabilecek önlemler

- **Hastane ortamlarının uygun şekilde havalandırılması sağlanmalıdır:** DSÖ tarafından sağlık kuruluşlarında hava değişim oranı, havayolu önlemleri olan odalarda 160 L/s/hasta; genel servis ve polikliniklerde 60 L/s/hasta şeklinde önerilmektedir.
- **Fiziksel Bariyerler:** Triyaj, kayıt ve eczane gibi ilk temas alanlarında cam/plastik bariyerler kullanılabilir.
- **Fiziksel Mesafe:** Hasta, personel ve ziyaretçiler arasında mümkünse en az bir metre mesafe olması önerilir.

Hastanede maske kullanımı önlemleri

- **Hedeflenmiş Sürekli Maske Kullanımı:** COVID-19'un sağlık sistemine etkisinin minimum-orta düzeyde olduğu zamanlarda klinik alanlarda görev yapan tüm sağlık çalışanlarının tıbbi maske kullanması önerilir.
- **Evrensel Maske Kullanımı:** COVID-19'un sağlık sistemine ciddi etkisi olduğu dönemlerde klinik ve idari bölümlerde çalışanlar dahil tüm personel, hasta ve ziyaretçilerin maske takması önerilir.

Olası/Doğrulanmış COVID-19 Hastası için enfeksiyon kontrol önlemleri

SARS-CoV-2 kişiden kişiye esas olarak, damlacık ve belli koşullarda aerosol halindeki solunum parçacıkları yoluyla bulaşır. COVID-19 düşünülen vakalara standart, temas, damlacık ve aerosol oluşturan işlemler yapılacaksa hava yolu izolasyonu önlemleri alınmalıdır. Bu önlemlerin ne kadar süreyle uygulanacağı bilgisi Bölüm 5.2'de yer almaktadır.

Olası/kesin COVID-19 vakalarına bir metreden daha yakın temas edecek personel için gerekli kişisel koruyucu malzemeler şunlardır:

- Eldiven
- Önlük (steril olmayan, tercihen sıvı geçirimsiz ve uzun kollu)
- Maske
 - Genel olarak cerrahi maske
 - Aerosol oluşturan işlemlerde (aspirasyon, bronkoskopik işlemler, entubasyon, endoskopi vb. işlemler için), respiratör (N95/FFP2) maske
 - Kötü havalandırma olan alanlarda bulunulması halinde de respiratör (N95/FFP2) maske tercih edilebilir
 - Yoğun bakım, acil gibi sürekli aerosol oluşturan işlem yapılan bölümlerde respiratör maskenin her zaman takılması önerilir
- Gözlük,
- Alkol bazlı el antiseptiği.

Kişisel koruyucu ekipmanlar giyilirken ve çıkartılırken kurallara uygun bir şekilde sırayla giymeye (önlük, maske, gözlük/yüz koruyucusu ve eldiven sıralamasıyla) ve çıkarmaya (eldiven, gözlük/yüz koruyucu, önlük, maske sıralamasıyla) dikkat edilmelidir. Özellikle maske hasta odasından çıktıktan sonra, en son çıkartılmalı ve sonrasında el hijyeni uygulanması ihmal edilmemelidir.

Hastalar mümkünse tek kişilik, özel banyosu ve tuvaleti olan, kapatılabilir kapı içeren bir odada olmalıdır. Tek kişilik odaların bulunmadığı durumlarda kesin vakalar aynı odada gruplandırılır. Aynı odada kalan hastaların yatakları en az bir metre aralıklı olacak şekilde yerleştirilmelidir. Olası hastalar aynı odada gruplandırıldıysa test sonuçları çıkıncaya kadar tıbbi maske kullanılmalıdır. Kullanılacak tıbbi malzemeler hastaya özel olmalı, oda dışına çıkarılmamalıdır. Hastalar arasında ortak malzeme kullanımına izin verilmemelidir. Eğer kullanılacak ekipman (steteskop, ateş ölçer gibi) birden fazla hastada kullanılıyor ise her hasta kullanımında temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir (%70 etil alkol ile dezenfekte edilebilir). Hasta taburculuğu sonrası oda en az iki saat havalandırıldıktan sonra odaya yeni hasta kabulü yapılabilir. Hastanın herhangi bir sebeple oda dışına çıkarılması gerekiyorsa cerrahi maske ile çıkarılmalıdır.

COVID-19 hastasının bulunduğu ortamlarda çevresel hijyen ve atık yönetimi

- Yüzeyler için standart temizlik ve dezenfeksiyon kullanımı önerilir.
- Atıkların mevcut kılavuzlara uygun ayrıştırılıp bertaraf edilmesi önerilir.
- Çamaşır/çamaşırhane işlemlerinin standart protokollere göre yapılması önerilir.
- COVID-19 pozitif cenazeler için standart önlemler ve ulusal protokollerin izlenmesi yeterlidir.

Ayaktan veya yatırılarak hasta bakılan hastaneler/tıp merkezleri/muayenehaneler/dış poliklinikleri ve diğer poliklinikler için önerilen önlemler

- Tüm sağlık kurum/kuruluşları için standart enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır.
- COVID-19 hastaları için ayrı bir ameliyathane tanımlamaya gerek yoktur.

5.6.Toplu Yaşam Alanlarında SARS-CoV-2 Enfeksiyon Kontrolü ve Çevre Temizliği

Toplu yaşam alanları (yurtlar, okullar, askeri birlikler, huzurevleri, sağlık kurumları gibi) COVID-19 dahil tüm viral solunum yolu enfeksiyonlarının hızla yayılma riskinin bulunduğu ortamlardır. Bu nedenle bu tür ortamlarda etkinliği gösterilmiş önlemler uygulanarak tüm viral solunum yolu enfeksiyonlarının yayılımının azaltılması amaçlanmalıdır. Yerel epidemiyolojik durum ve risk düzeyine göre, gerekirse ek önlemler de alınmalıdır. Toplu yaşam alanlarında COVID-19 dahil viral solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını ve yayılımını azaltmak üzere öncelikle alınması gereken önlemlerin ana başlıkları şunlardır:

- Uygun havalandırmanın sağlanması
- COVID-19 tanısı alan kişiler için ‘Bölüm 5.1.’deki izolasyon sürelerine uyulması
- El hijyenine özen gösterilmesi

El hijyeni ve yüzey temizliği için:

- Öğrenciler/personel, düzenli el yıkama ve hijyen alışkanlığı kazanması için teşvik edilmelidir.
- Ortak kullanılan yüzeyler (masa, kapı kolu, oyuncak, eğitim materyali, vb.) düzenli aralıklarla temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir*.

Maske kullanım önerileri:

- Semptomu olan kişilerin zorunlu olarak toplu alanlara (okul gibi) girmesi gerektiğinde,
- Salgın kümelerinin tespit edildiği durumlarda,
- Kronik hastalığa sahip veya immünosuprese olan bireylerin korunması amacıyla cerrahi maske kullanımı önerilir.

Toplu alanlarda, tüm personel ve öğrenciler el hijyeni, maske kullanımı ve izolasyon kuralları konusunda düzenli aralıklarla bilgilendirilmelidir.

Pandemik dönemin tamamlanmasıyla birlikte, T.C. Sağlık Bakanlığı’nın COVID-19 Pandemisi sürecinde çeşitli sektörlerde çalışma hayatı ve izolasyon önlemleri konusunda yayımladığı tüm bilgi notları, afişler ve eski rehberlerin geçerliliği kalmamıştır. Günümüzde, COVID-19’un okullar, işyerleri gibi toplum yaşam alanlarında yayılımını kontrol altına almak amacıyla bu bölümde belirtilmiş olan uygun havalandırma sağlanması, hasta kişilerin evde kalması, semptomatik dönemde diğer kişilerle bir arada bulunduğu zaman cerrahi maske kullanması ve el hijyeni gibi diğer viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının yayılımını azaltmak için de önerilen önlemlerin uygulanması yeterlidir.

*Çamaşır suyu (sodyum hipoklorit %0,1) veya EN 14476 standardına (dezenfektanların virüsidal etkinliğini değerlendiren uluslararası standart test) uygun virüsidal dezenfektanlar tercih edilmelidir.

5.7.Morg ve Defin Hizmetleri

5.7.1. Yıkama

- Morg ve defin işlemlerinde standart temas ve damlacık izolasyon önlemleri uygulanmalıdır. Defin işlemleri sırasında kişisel koruyucu ekipman kullanımı yeterlidir; bunlara eldiven, önlük, maske, yüz koruyucu/gözlük, gerektiğinde çift eldiven ve su geçirmez koruyucu giysi dahildir.
- Gereksiz otopside kaçınılmalı; yapılacaksa negatif basınçlı oda tercih edilmelidir.
- Aerosol oluşturan işlemler sınırlandırılmalıdır.
- SARS-CoV-2 bulaşının cesetten nakil sırasında çok düşük riskli olduğu bildirilmiştir; önlemler bulaş riskini en aza indirmek için uygulanır.

5.7.2. Defin

- Görevli personel kişisel koruyucu ekipman ile korunmalıdır.
- Cenaze işlemlerinde ceset torbası kullanılabilir, torba yüzeyi dezenfekte edilebilir. Ceset, tek kat ceset torbasında olabilir; ancak sızıntı riski varsa çift kat önerilir.

5.7.3. Transfer

- COVID-19 nedeniyle ölenlerin cenazelerinin yurt dışında ve yurt içinde havayolu ile nakillerinde, ulusal ve uluslararası havayolları sağlık düzenlemeleri ve cenaze taşıma kuralları dikkate alınmalıdır.
- Sivil Havacılık Genel Müdürlüğünün Kargo Hizmetleri rehberi (Yayın No:HAD/T-23) ve Türk Hava Yolları'nın "*Cenaze Taşıma Prosedürü*"ne göre "*Ölüm sebebi bulaşıcı hastalık olan cenazelere ait tabutların kabul aşamasında kesinlikle lehimlenmiş, sıkıca kapatılmış ve sızdırmaya mahal vermeyecek şekilde olmasına dikkat edilir.*" ifadesine göre işlem yapılmalıdır.
 - Her türlü karayolu ve demiryolu ile cenaze nakillerinde de havayolu ile cenaze nakli kuralları kabul edilmelidir.
- Uçak kargo bölümünde uygun işaretleme yapılmalı ("enfeksiyöz risk" etiketi önerilmektedir); uçuş öncesi torbanın dış yüzeyi dezenfekte edilmelidir.
- Personel kişisel koruyucu ekipman kullanmalıdır.

Koronavirüs pandemi döneminin tamamlanması ile birlikte T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanmış olan, çeşitli sektörlerle yönelik çalışma hayatı ve izolasyon önlemlerine yönelik yayınlanan tüm bilgi notları, afişler ve eski rehberler güncelliğini tamamlamıştır. Artık çalışma hayatına yönelik alınacak önlemlerde, bu rehberde de belirtilmiş olan, yukarıda belirtilen havalandırma, el hijyeni ve toplu alanlarda semptomatik dönemde cerrahi maske kullanımı gibi diğer üst solunum yolu virüslerine bağlı gelişen enfeksiyonlarında da geçerli olan enfeksiyon kontrol ve izolasyon önlemleri yeterlidir.

6. KAYNAKLAR

1. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., et al. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
2. Adjei, S. (2022, September 16). Mortality risk among patients hospitalized primarily for COVID-19 during the Omicron and Delta variant pandemic periods — United States, April 2020–June 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(37). https://stacks.cdc.gov/view/cdc/121237/cdc_121237_DS1.pdf
3. Akin, I. M., Kanburoglu, M. K., Tayman, C., Oncel, M. Y., Imdadoglu, T., Dilek, M., et al.; Neo-Covid Study Group. (2022). Epidemiologic and clinical characteristics of neonates with late-onset COVID-19: 1-year data of the Turkish Neonatal Society. *European Journal of Pediatrics*, 181(5), 1933–1942. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04358-8>
4. American Academy of Pediatrics. (2024). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). In D. W. Kimberlin, E. D. Barnett, R. Lynfield, & M. H. Sawyer (Eds.), *Red Book: 2024–2027 Report of the Committee on Infectious Diseases* (33rd ed., pp. 315–328). Itasca, IL: American Academy of Pediatrics.
5. American College of Radiology (ACR). (2020). Recommendations for chest imaging in adult COVID-19 patients. Retrieved from <https://www.acr.org/Clinical-Resources/COVID-19-Radiology-Resources/Chest-Imaging>
6. American College of Rheumatology (ACR), Henderson, L. A., Canna, S. W., Friedman, K. G., Gorelik, M., Lapidus, S. K., Bassiri, H., et al. (2022). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis & Rheumatology*, 74(4), e21–e38. <https://doi.org/10.1002/art.42062>
7. Antia, R., & Halloran, M. E. (2021). Transition to endemicity: Understanding COVID-19. *Immunity*, 54, 2172–2176. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.008>
8. ARDS Network, Brower, R. G., Matthay, M. A., Morris, A., Schoenfeld, D., Thompson, B. T., et al. (2000). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 342(18), 1301–1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>
9. Barbaro, R. P., MacLaren, G., Boonstra, P. S., Combes, A., Agerstrand, C., et al. (2021). Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: Evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Lancet*, 398(10307), 1230–1238. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01960-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01960-7)
10. Beladiya, J., et al. (2024). Safety and efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis. *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38282394/>
11. Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Lavergne, V., Baden, L., et al. (2020). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>

12. Bramante, C. T., Buse, J. B., Liebovitz, D. M., et al. (2023). Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): A multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infectious Diseases*, 23, 1119. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00491-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00491-2)
13. Byambasuren, O., Stehlik, P., Clark, J., Alcorn, K., & Glasziou, P. (2023). Effect of COVID-19 vaccination on long COVID: A systematic review. *BMJ Medicine*, 2(1), e000385. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000385>
14. Cao, J., Tu, W. J., Cheng, W., et al. (2020). Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71, 748. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa150>
15. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli, G. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 324, 603. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
16. Caricchio, R., Abbate, A., Gordeev, I., et al. (2021). Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*, 326, 230. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7562>
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) & Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE). (2023). Standardized case definition for surveillance of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection — United States. Effective January 1, 2023. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/mis>
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021). Science brief: SARS-CoV-2 and surface (fomite) transmission for indoor community environments. Retrieved from https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/surface-transmission.html
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2023). MIS-C clinical guidance. Retrieved from <https://www.cdc.gov/mis/hcp/clinical-care-treatment/index.html>
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2023). Postmortem guidance: Collection and submission of postmortem specimens from deceased persons with known or suspected COVID-19. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html>
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024). Clinical treatment of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Retrieved from <https://www.cdc.gov/mis/hcp/clinical-care-treatment/index.html>
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024). Interim guidance for managing healthcare personnel with SARS-CoV-2 infection or exposure to SARS-CoV-2. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assessment-hcp.html>
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, 2020–2023. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 73(11), 241–247.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024). Notes from the field: Surveillance for multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) — United

- States, January–March 2023. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 73(10), 441–445.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024). Operational guidance for K–12 schools and early care and education programs to support safe in-person learning. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/schools-childcare/k-12-childcare-guidance.html>
 26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024, May). Clinical treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/hcp/clinical-care-treatment/index.html>
 27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2025). Clinical course: Progression, management, and treatment. Retrieved from <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/management-and-treatment.html>
 28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2025). COVID-19 Hospitalization Rates and Vaccination Impact, April–June 2025 Reports.
 29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2025). COVID-19 vaccine clinical guidance. Retrieved from <https://www.cdc.gov/covid/hcp/vaccine-considerations/overview.html>
 30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2025). Different COVID-19 vaccines: Janssen. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/janssen.html>
 31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2025). Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Retrieved from <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/overview-testing-sars-cov-2.html>
 32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2025). Post-COVID conditions. Retrieved from <https://www.cdc.gov>
 33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2025, August 5). COVID Data Tracker: Variant proportions. Retrieved from <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>
 34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical care guidance for healthcare professionals about coronavirus (COVID-19). Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care.html>
 35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Risk for COVID-19 infection, hospitalization, and death by age group. Retrieved from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/116835>
 36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Underlying conditions and the higher risk for severe COVID-19. Retrieved: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html>
 37. Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, 39, 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-3>
 38. Chau, V. Q., Guistino, G., Mahmood, K., et al. (2020). Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circulation: Heart Failure*, 13(10), e007485. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485>

39. Chen, X., Liao, B., Cheng, L., Peng, X., Xu, X., Li, Y., Hu, T., Li, J., Zhou, X., & Ren, B. (2020). The microbial coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(18), 7777–7785. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
40. Chen, C., Zhou, Y., & Wang, D. W. (2020). SARS-CoV-2: A potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*, 45, 230–232. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04945-9>
41. Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., Men, D., Huang, Q., Liu, Y., Yang, B., et al. (2020). Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 71(10), 1937–1942. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1052>
42. Chung, Y.-S., Lam, C.-Y., Tan, P.-H., Tsang, H.-F., & Wong, S.-C. C. (2024). Comprehensive review of COVID-19: Epidemiology, pathogenesis, advancement in diagnostic and detection techniques, and post-pandemic treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8155. <https://doi.org/10.3390/ijms25158155>
43. Ciftci, E., Dalgic, N., Yildiz, D., et al. (2022). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in Turkey: National multicenter experience. *Journal of Pediatric Infectious Diseases Society*, 11(6), 482–491. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab066>
44. Ciftcioglu, D. Y., Yildiz, D., Yilmaz, M., et al. (2022). Turk-MISC Study: Clinical spectrum and outcomes of MIS-C in Turkey. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 948675. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.948675>
45. Combes, A., Hajage, D., Capellier, G., Demoule, A., Lavoué, S., et al. (2018). Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 378(21), 1965–1975. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800385>
46. CORIMUNO-19 Collaborative Group. (2021). Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): A randomised controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine*, 9(3), 295–304. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00035-3)
47. Cortellessa, G., Stabile, L., Arpino, F., Faleiros, D. E., Van Den Bos, W., Morawska, L., & Buonanno, G. (2021). Close proximity risk assessment for SARS-CoV-2 infection. *Science of the Total Environment*, 794, 148749. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148749>
48. COVID-19 Drug Interactions. COVID-19 drug interactions. Retrieved from <https://www.covid19-druginteractions.org/>
49. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. (2024, March). Therapeutic management of nonhospitalized and hospitalized children with COVID-19 (pp. 69–74) [Bookshelf_NBK570371.pdf]. National Institutes of Health.
50. Davidson, M., Menon, S., Chaimani, A., et al. (2022). Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(1), CD015308. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015308>
51. Day-Lewis, M., et al. (2024). Updated case definition of MIS-C and implications for clinical care. *Pediatrics*, 153(2), e2023063259. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-063259>

52. Deng, X., Hackbart, M., Mettelman, R. C., O'Brien, A., Mielech, A. M., Yi, G., Kao, C. C., & Baker, S. C. (2017). Coronavirus nonstructural protein 15 mediates evasion of dsRNA sensors and limits apoptosis in macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(E4251–E4260). <https://doi.org/10.1073/pnas.1615450114>
53. Donovan, C. V., Rose, C., Lewis, K. N., Vang, K., Stanley, N., Motley, M., Brown, C. C., Gray, F. J Jr., Thompson, J. W., Amick, B. C. 3rd, Williams, M. L., Thomas, E., Neatherlin, J., Zohoori, N., Porter, A., Cima, M. (2022). SARS-CoV-2 incidence in K-12 school districts with mask-required versus mask-optional policies - Arkansas, August-October 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71, 384–387. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7111a1>
54. Dormuth, C. R., Kim, J. D., Fisher, A., et al. (2023). Nirmatrelvir-Ritonavir and COVID-19 mortality and hospitalization among patients with vulnerability to COVID-19 complications. *JAMA Network Open*, 6(6), e2336678. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36678>
55. Ebbole, D. J. (2007). Magnaporthe as a model for understanding host-pathogen interactions. *Annual Review of Phytopathology*, 45, 437–456. <https://doi.org/10.1146/annurev.phyto.45.091104.110042>
56. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of the Two-Dose Schedules of TURKOVAC versus CoronaVac in Healthy Subjects: A Randomized, Observer-Blinded, Non-Inferiority Phase III Trial. (2022). *Vaccines*, 10(11), 1865. <https://doi.org/10.3390/vaccines10111865>
57. Ehrmann, S., Li, J., Ibarra-Estrada, M., Perez, Y., Pavlov, I., et al. (2021). Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure. *Lancet Respiratory Medicine*, 9(12), 1387–1395. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00356-8)
58. Ella, R., et al. (2021). Efficacy of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152/Covaxin). *Lancet Infectious Diseases*, 21, 563. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34965422/>
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024–2025). COVID-NET: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network, 2024–2025 Weekly Data.
60. Erratum in: *Lancet Regional Health – Western Pacific*, 35, 100808. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100808>.
61. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2025, September). COVID-19 situation update and variant distribution in EU/EEA. Retrieved from <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates>
62. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). SARS-CoV-2 variant classification criteria and recommended Member State actions. Retrieved from https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC%20SARS-CoV2%20variant%20classification%20criteria%20and%20recommended%20Member%20State%20actions_1.pdf
63. Fan, E., Brodie, D., & Slutsky, A. S. (2018). Acute respiratory distress syndrome: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA*, 319(7), 698–710. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21907>

64. Faust, J. S., Kumar, A., Shah, J., et al. (2023). Oral nirmatrelvir and ritonavir for coronavirus disease 2019 in vaccinated, nonhospitalized adults aged 18–50 years. *Clinical Infectious Diseases*, 77, 1257.
65. Guo, Y., Li, H., et al. (2025). Progress on diagnosis and treatment of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Frontiers in Immunology*, 16, 1551122. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1551122>
66. Galli, F., et al. (2023). Procalcitonin and C-reactive protein to rule out early bacterial coinfection in COVID-19 critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 49(8), 934–945. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07161-1>
67. Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I., Mateus, J., Dan, J. M., Moderbacher, C. R., Rawlings, S. A., Sutherland, A., Premkumar, L., Jadi, R. S., et al. (2020). Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 181(7), 1489–1501.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.009>
68. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
69. Guedes, A. R., Oliveira, M. S., Tavares, B. M., Luna-Muschi, A., Lazari, C. D. S., Montal, A. C., de Faria, E., Maia, F. L., Barboza, A. D. S., Leme, M. D., et al. (2023). Reinfection rate in a cohort of healthcare workers over 2 years of the COVID-19 pandemic. *Scientific Reports*, 13, 712. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27996-w>
70. Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., et al. (2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(7), 811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
71. Guo, Y., Li, H., et al. (2025). Progress on diagnosis and treatment of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Frontiers in Immunology*, 16, 1551122. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1551122>
72. Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., et al. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 26, 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
73. Hékimian, G., Kerneis, M., Zeitouni, M., et al. (2021). Coronavirus disease 2019 acute myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in adult intensive and cardiac care units. *Chest*, 159(2), 657–662. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.057>
74. Henderson, L. A., Canna, S. W., Friedman, K. G., et al. (2020). American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis & Rheumatology*, 72(11), 1791–1805. <https://doi.org/10.1002/art.41454>
75. Henderson, L. A., Son, M. B. F., & Newburger, J. W. (2025, January). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Management and outcome. In P. W. Post (Ed.), *UpToDate*. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/mis-c-management-and-outcome>
76. Higgins, A. M. (2023). Outcomes in critically ill patients with COVID-19 in the REMAP-CAP randomized clinical trial. *JAMA*, 329(1), 39–51.

- <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23257>
77. Hilser, J. R., Spencer, N. J., Afshari, K., Gilliland, F. D., Hu, H., Deb, A., Lusi, A. J., Tang, W. H. W., Hartiala, J. A., Hazen, S. L., & Allayee, H. (2024). COVID-19 is a coronary artery disease risk equivalent and exhibits a genetic interaction with ABO blood type. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 44(11), 2321–2333. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.321001>
 78. Hirose, R., Ikegaya, H., Naito, Y., Watanabe, N., Yoshida, T., Bandou, R., Daidoji, T., Itoh, Y., Nakaya, T. (2021). Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza virus on human skin: Importance of hand hygiene in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, 73, e4329. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa4329>
 79. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.049>
 80. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 81. Infectious Diseases Society of America. (2023, September). IDSA COVID-19 diagnostics guidelines. Retrieved from <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
 82. Infectious Diseases Society of America. (2024). IDSA COVID-19 treatment guidelines (2024 update). Retrieved from <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
 83. Infectious Diseases Society of America. (2024). IDSA guidelines on infection prevention for COVID-19. Retrieved from <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-infection-prevention/>
 84. Infectious Diseases Society of America. (2025). COVID-19: Infection control and mortuary practices.
 85. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for long COVID. Retrieved from <https://www.idsociety.org>
 86. Jiang, F., Deng, L., Zhang, L., Cai, Y., Cheung, C. W., & Xia, Z. (2020). Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*, 35, 1545–1549. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05867-3>
 87. Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., Han, D. M., Liu, S., & Yang, J. K. (2020). Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Frontiers in Public Health*, 8, 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
 88. Joshi, S., Telang, R., Tambe, M., et al. (2022). Outbreak of mucormycosis in coronavirus disease patients, Pune, India. *Emerging Infectious Diseases*, 28(1). <https://doi.org/10.3201/eid2801.211156>
 89. Joyner, M. J., Senefeld, J. W., Klassen, S. A., et al. (2020). Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: Initial three-month experience. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>

90. Kalil, A. C., Patterson, T. F., Mehta, A. K., Tomashek, K. M., Wolfe, C. R., et al. (2021). Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(9), 795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
91. Karbuz, A., et al. (2023). Point-prevalence study of pediatric COVID-19 during the Omicron wave in Turkey: A multicenter analysis. *Turkish Archives of Pediatrics*, 58(3), 201–210. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2023.67802>
92. Karbuz, A., Özdemir, H., Çiftçi, E., et al. (2021). COVID-19 in children: Multicenter epidemiologic data from Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics*, 63(5), 817–828. <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2021.05.008>
93. KLİMUD. (2021). *Pandemi rehberi (Ekim 2021)*. Ankara: KLİMUD. ISBN: 978-625-94077-0-8
94. Koc, H. C., et al. (2023). TURKOVAC inactivated vaccine study. PMC. Retrieved from <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10760581/>
95. Krishna, B. A. (2022). Reduced incidence of long coronavirus disease referrals to the Cambridge University Teaching Hospital Long Coronavirus Disease Clinic. *Clinical Infectious Diseases*.
96. Lagunas-Rangel, F. A. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1733–1734. <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>
97. Lamers, M. M. (2022). SARS-CoV-2 and the gut microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 20, 270–284. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
98. Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D. R., Soucy, J. R., Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(12), 1622–1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
99. Liang, M., Gao, L., Cheng, C., Zhou, Q., Uy, J. P., Heiner, K., & Sun, C. (2020). Efficacy of face masks in preventing respiratory virus transmission: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 36, 101751. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101751>
100. Lindsley, W. G., Derk, R. C., Coyle, J. P., Martin, S. B., Jr., Mead, K. R., Blachere, F. M., Beezhold, D. H., Brooks, J. T., Boots, T., & Noti, J. D. (2021). Efficacy of portable air cleaners and masking for reducing indoor exposure to simulated exhaled SARS-CoV-2 aerosols—United States, 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70, 972–976. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7027e1>
101. Liverpool COVID-19 Drug Interaction Checker. COVID-19 drug interaction checker [Website]. University of Liverpool. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
102. Logunov, D. Y., et al. (2021). Safety and efficacy of the Russian COVID-19 vaccine: Interim analysis. *Lancet*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545094/>
103. Ioannou, G. N., Berry, K., Rajeevan, N., et al. (2023). Long-term (180-day) outcomes: Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir against the development of post-COVID-19 conditions among U.S. veterans: A target trial emulation. *Annals of Internal Medicine*, 176, 1486. <https://doi.org/10.7326/M22-3321>

104. Long-term immunogenicity and safety of a homologous third dose booster vaccination with TURKOVAC: Phase 2 clinical study findings with 32-week post-booster follow-up. (2024). *Vaccines* (Basel), 12(2), 140. <https://doi.org/10.3390/vaccines12020140>
105. Lopez, L. (2022). Lower risk of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with the omicron variant. *Lancet Regional Health – West Pacific*, 27, 100604. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100604>
106. Lu, Q., & Shi, Y. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologists need to know. *Journal of Medical Virology*, 92, 564–567. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
107. Mandell, G. L. (Ed.). (2025). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (9th ed., pp. 1695–1706). Elsevier.
108. Mascarenhas, D., Goyal, M., Haribalakrishna, A., et al. (2023). Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N): A systematic review. *European Journal of Pediatrics*, 182(5), 2283–2298. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04863-6>
109. Matthay, M. A., Arabi, Y., Arroliga, A. C., Bernard, G., Bersten, A. D., et al. (2024). An official American Thoracic Society workshop report: The global definition of ARDS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 209(1), 37–47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0558WS>
110. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., on behalf of the HLH Across Speciality Collaboration, UK. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395, 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
111. Menni, C., Valdes, A. M., Polidori, L., et al. (2022). Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: A prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*, 399, 1618–1624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00796-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00796-9)
112. Mitaka, H., Kuno, T., Takagi, H., & Patrawalla, P. (2021). Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*, 64(9), 993–1001. <https://doi.org/10.1111/myc.13292>
113. Mohamed Hussein, A. A. R., Sayad, R., Abdelshafi, A., Hammam, I. A., Kedwany, A. M., Elkholy, S. A., et al. (2023). A meta-analysis on the utility of anakinra in severe COVID-19 disease. *Cytokine*, 169, 156311. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156311>
114. Morris, S. B., Schwartz, N. G., Patel, P., et al. (2020). Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection—United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(40), 1450–1456. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1>
115. Musuuz, J. S., Watson, L., Parmasad, V., Putman-Buehler, N., Christensen, L., & Safdar, N. (2021). Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 16(5), e0251170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>
116. Muthiah, D., Chan, M., Low, Y. W., et al. (2024). Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N): An updated systematic review. *Frontiers in Pediatrics*, 12, 1382133. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1382133>

- 117.NIH COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/>
- 118.Omma, A., Batirel, A., Aydin, M., Yilmaz Karadag, F., Erden, A., Kucuksahin, O., Armagan, B., Güven, S. C., Karakas, O., Gokdemir, S., Altunal, L. N., Buber, A. A., Gemcioglu, E., Zengin, O., Inan, O., Sahiner, E. S., Korukluoglu, G., Sezer, Z., Ozdarendeli, A., Kara, A., ... Ates, I. (2022). Safety and immunogenicity of inactive vaccines as booster doses for COVID-19 in Türkiye: A randomized trial. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 18(6), 2122503. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2122503>
- 119.Pan American Health Organization. Laboratory guidelines for the detection and diagnosis of COVID-19 virus infection. Retrieved from <https://www.paho.org/en/documents/laboratory-guidelines-detection-and-diagnosis-covid-19-virus-infection>
- 120.Patel, A., Agarwal, R., Rudramurthy, S. M., et al. (2021). Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease-associated mucormycosis, India. *Emerging Infectious Diseases*, 27(1). <https://doi.org/10.3201/eid2701.201659>
- 121.Paul, B. D., Lemle, M. D., Komaroff, A. L., & Snyder, S. H. (2021). Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118, e2024358118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2024358118>
- 122.Paulo, M. F., Lago, A. F., Bellissimo-Rodrigues, F., da Silva, J. M., & Basile-Filho, A. (2025). Comparative analysis of demographic, clinical, biochemical, and predictors of mortality in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 104(12), e41851. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000041851>
- 123.Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risk of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. 2022;28(2):410–422.
- 124.Pulliam, J. R., van Schalkwyk, C., Govender, N., von Gottberg, A., Cohen, C., Groome, M. J., Dushoff, J., Mlisana, K., & Moultrie, H. (2022). Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science*, 376, eabn4947. <https://doi.org/10.1126/science.abn4947>
- 125.Raut, A., & [Yazar Adı Eksik]. (2021). Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: Another challenge for India amidst the second wave? *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00221-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00221-4)
- 126.RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., et al. (2021). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- 127.Reiter, E. R., Coelho, D. H., French, E., et al. (2023). COVID-19 associated chemosensory loss continues to decline. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 169, 1386. <https://doi.org/10.1177/01945998231109812>
- 128.REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher, E. C., Bradbury, C. A., et al. (2021). Therapeutic anticoagulation with heparin

- in noncritically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 385(9), 777–789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>
129. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., et al. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
 130. Schulman, S., Arnold, D. M., Bradbury, C. A., et al. (2024). 2023 ISTH update of the 2022 ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 22, 1779. <https://doi.org/10.1111/jth.17141>
 131. Shieh, W.-J., Hsiao, C.-H., Paddock, C. D., Guarner, J., Goldsmith, C. S., Tatti, K., Packard, M., Mueller, L., Wu, M.-Z., & Rollin, P., et al. (2005). Immunohistochemical, in situ hybridization, and ultrastructural localization of SARS-associated coronavirus in lung of a fatal case of severe acute respiratory syndrome in Taiwan. *Human Pathology*, 36, 303–309. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.10.022>
 132. Singh, M. K., Mobeen, A., Chandra, A., Joshi, S., & Ramachandran, S. (2021). A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Computers in Biology and Medicine*, 130, 104219. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104219>
 133. Soheili, M., et al. (2023). The efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines. *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37208749/>
 134. European Centre for Disease Prevention and Control. (2023, October 18). Standard laboratory protocols for SARS-CoV-2 characterisation [Handbook]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/standard-laboratory-protocols-sars-cov-2-characterisation>
 135. Sterne, J. A. C., Murthy, S., et al. (2023). Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19 in the REMAP-CAP randomized clinical trial. *JAMA*, 329(39), 39–50. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10758>
 136. Streicher, F., & Jouvenet, N. (2019). Stimulation of innate immunity by host and viral RNAs. *Trends in Immunology*, 40, 1134–1148. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.10.001>
 137. Suran, M. (2022). VA finds Nirmatrelvir associated with lower risk of long COVID. *JAMA*, 328, 2386. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.20747>
 138. Talic, S., Shah, S., Wild, H., Gasevic, D., Maharaj, A., Ademi, Z., Li, X., Xu, W., Mesa-Eguiagaray, I., Rostron, J., Theodoratou, E., Zhang, X., Motee, A., Liew, D., & Ilic, D. (2021). Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of COVID-19, SARS-CoV-2 transmission, and COVID-19 mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 375, e068302. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068302>
 139. Tanriover, M. D., Aydin, O. A., Guner, R., Yildiz, O., Celik, I., Doganay, H. L., Kose, S., Akhan, S., Akalin, E. H., Sezer, Z., Ozdarendeli, A., Unal, S., & On Behalf Of The Turkovac Study Group (2022). Efficacy, Immunogenicity, and Safety of the Two-Dose Schedules of TURKOVAC versus CoronaVac in Healthy Subjects: A Randomized, Observer-Blinded, Non-Inferiority Phase III Trial. *Vaccines*, 10(11), 1865. <https://doi.org/10.3390/vaccines10111865>
 140. Tellier, R. (2022). COVID-19: The case for aerosol transmission. *Interface Focus*, 12, 20210072. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2021.0072>

141. Thompson, B. T., Chambers, R. C., & Liu, K. D. (2017). Acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 562–572.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077>
142. Turkovac. Turkovac Kab [PDF]. Turkish Ministry of Health.
<https://files.tuseb.gov.tr/turkovac/files/turkovac-kab.pdf>
143. Türk Toraks Derneği. (2021). COVID-19’da hastalık ağırlık tanımları ve yatış kriterleri. Türk Toraks Derneği Bilimsel Danışma Kurulu.
https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/jLf27_onhgcnTcpcw
144. Türk Toraks Derneği. (2024). Çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Türk Toraks Dergisi,
<https://toraks.org.tr/site/sf/books/2024/12/74df56cfd45888ba86d47eded3919000dd4243a13307533fd94d9a16a9cfcb35.pdf>.
145. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. (2023). COVID-19 rehberi (Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması). <https://covid19.saglik.gov.tr>
146. U.S. Food & Drug Administration. (2024, September 12). PAXLOVID patient eligibility screening checklist tool for prescribers (Document No. FDA-158165).
<https://www.fda.gov/media/158165/download>
147. UpToDate. (2025). COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness. UpToDate.
148. UpToDate. (2025). COVID-19: Evaluation and management of adults with suspected or confirmed COVID-19. UpToDate.
149. Henderson, L. A., Son, M. B. F., & Newburger, J. W. (2025, January). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Management and outcome. In T. W. Post (Ed.), UpToDate. Waltham, MA.
<https://www.uptodate.com/contents/mis-c-management-and-outcome>
150. Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., et al. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382, 1564–1567.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
151. Vasarmidi, E., Tsitoura, E., Spandidos, D. A., Tzanakis, N., & Antoniou, K. M. (2020). Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(3), 2557–2560. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980>
152. Vetter, P., Eberhardt, C. S., Meyer, B., Murillo, P. A. M., Torriani, G., Pigny, F., Lemeille, S., Cordey, S., Laubscher, F., Vu, D.-L., et al. (2020). Daily viral kinetics and innate and adaptive immune response assessment in COVID-19: A case series. *mSphere*, 5, e00827-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00827-20>
153. Wang, D., Hu, B., Hu, C., et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
154. Wang, Y., So, H. C., Tsang, N. N. Y., et al. (2025). Clinical profile analysis of SARS-CoV-2 community infections during periods with Omicron BA.2, BA.4/5, and XBB dominance in Hong Kong: A prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 25, 276. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00035-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00035-6)

155. Willis, E., Wolf, J., Nakamura, M., et al. (2024). Guidance for prevention and management of COVID-19 in children and adolescents. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 13(3), 159–185. <https://doi.org/10.1093/jpids/piad116>
156. World Health Organization & Infectious Diseases Society of America. (2023). Implementing the integrated sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses of epidemic and pandemic potential by the Global Influenza Surveillance and Response System: Standards and operational guidance. World Health Organization. ISBN 978-92-4-010143-2
157. World Health Organization. (2023, February 6). A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by Delphi consensus. Geneva: WHO. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>
158. World Health Organization. (2023, May). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 (MIS-C): Scientific brief. Geneva: WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
159. World Health Organization. (2024). Clinical management of COVID-19 and associated multisystem inflammatory syndrome in children: Living guidance. Geneva: WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2024.1>
160. World Health Organization. (2025, October). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>
161. World Health Organization. (2020). Modes of transmission of virus causing COVID-19: Implications for IPC precaution recommendations [WHO Scientific Brief]. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
162. World Health Organization. (2020). WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne, J. A. C., Murthy, S., et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*, 324(13), 1330–1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
163. World Health Organization. (2020, September 11). Diagnostic testing for SARS-CoV-2: Interim guidance. <https://iris.who.int/handle/10665/334254>
164. World Health Organization. (2021). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021
165. World Health Organization. (2022, March 8). Interim statement on COVID-19 vaccines in the context of the circulation of the Omicron SARS-CoV-2 variant from the WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-Co-Vac). [https://www.who.int/news/item/08-03-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccines-in-the-context-of-the-circulation-of-the-omicron-sars-co-v2-variant-from-the-who-technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition-\(tag-co-vac\)-08-march-2022](https://www.who.int/news/item/08-03-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccines-in-the-context-of-the-circulation-of-the-omicron-sars-co-v2-variant-from-the-who-technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition-(tag-co-vac)-08-march-2022)
166. World Health Organization. (2023). Clinical management of COVID-19: Living guideline [WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>

167. World Health Organization. (2023). Clinical management of MIS-C.
<https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
168. World Health Organization. (2023, August 17). Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants (Annex 1).
https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants-annex1_updated_working_definitions_17-08-2023.pdf
169. World Health Organization. (2023, February 6). A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by Delphi consensus.
https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Children-2023
170. World Health Organization. (2023, March 16). Statement on the update of WHO's working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest. <https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest>
171. World Health Organization. (2024). Clinical management of COVID-19 and associated multisystem inflammatory syndrome in children: Living guidance.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2024.1>
172. World Health Organization. (2024, January). Clinical management of COVID-19: Living guidance [Updated].
173. World Health Organization. (2025). COVID-19 cases: WHO COVID-19 dashboard.
<https://covid19.who.int>
174. World Health Organization. (2025). COVID-19 deaths: WHO COVID-19 dashboard.
<https://covid19.who.int>
175. World Health Organization. (2025). COVID-19 vaccines advice.
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>
176. World Health Organization. (2025, February 26). Post COVID-19 condition (long COVID). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-\(long-covid\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid))
177. World Health Organization. (2025, May 15). Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. https://www.who.int/news/item/15-05-2025-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines?utm_source=chatgpt.com
178. World Health Organization. (2025, October). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>
179. World Health Organization. (2025, September 4). Tracking SARS-CoV-2 variants.
<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
180. World Health Organization. Convidecia (Ad5-nCoV) vaccine.
<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/ad5-ncov>
181. World Health Organization. Core bitstream content.
<https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/cb67ca99-b74a-44c7-af33-45d84b072536/content>

182. World Health Organization. COVID-19 Case definition. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-case-definition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-case-definition)
183. World Health Organization. The Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine: What you need to know. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
184. World Health Organization. WHO Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2021–2022.
185. Wu, X., et al. (2024). Comparative efficacy and safety of COVID-19 vaccines in phase III trials: A network meta-analysis. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38383356/>
186. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
187. Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Risks of cardiovascular events and all-cause mortality among individuals who received a COVID-19 vaccine after SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. 2023;29(5):1219-1229.
188. Xing, M., et al. (2024). An intranasal combination vaccine induces systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2 and influenza virus. *NPJ Vaccines*, 9(1), 85. <https://www.nature.com/articles/s41541-024-00857-5>
189. Xiong, Q., Xu, M., Li, J., Liu, Y., Zhang, J., Xu, Y., & Dong, W. (2021). Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: A single-centre longitudinal study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
190. Zeraatkar, D., Ling, M., Kirsh, S., Jassal, T., Shahab, M., Movahed, H., Talukdar, J. R., Walch, A., Chakraborty, S., Turner, T., Turkstra, L., McIntyre, R. S., Izcovich, A., Mbuagbaw, L., Agoritsas, T., Flottorp, S. A., Garner, P., Pitre, T., Couban, R. J., & Busse, J. W. (2024, November 27). Interventions for the management of long COVID (post-COVID condition): Living systematic review. *BMJ*, 387, e081318. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081318>
191. Zhang, Y., Li, X., Wang, J., Chen, Z., & Liu, H. (2025). Recombinant RBD protein vaccine elicits cross-neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 JN.1 and XBB lineages. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 154. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02154-6>
192. Zhou, F., Yu, T., Du, R., et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395, 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
193. Zhou, Y., Yang, Y., Huang, J., Jiang, S., & Du, L. (2019). Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. *Viruses*, 11(1), 14. <https://doi.org/10.3390/v11010014>
194. Zhou, C. (2020). Evaluating new evidence in the early dynamics of the novel coronavirus COVID-19 outbreak in Wuhan, China with real-time domestic traffic and potential asymptomatic transmissions. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021725>

