

# 3. Güncel Tehdit: Yeni Koronavirüs Hastalığı (Covid-19) ve Türkiye Deneyimi

Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ<sup>1</sup>, Dr. Öğr. Üyesi Duygu ZORLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

<sup>2</sup> Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırşehir

## ÖZET

*Bu bölümde, 2020 yılında viral pnömoni etkeni olarak ilk defa ortaya çıkan SARS-CoV-2 ve güncel tehdiye neden olduğu COVID-19 hakkında şimdiye kadar edinilen bilgi, deneyim ve seyir hakkında bilgi verilmiştir. COVID-19'un Dünyada ve Türkiye'de ilk olarak nasıl başladığı, etken olan SARS-CoV-2 bulaş yolları ve korunma, hastalık belirtileri ve klinik seyri, tanı ve tedavi başlıkları ele alınmıştır. Pandemi Türkiye yönetimi, tanı ve tedavi uygulamaları güncel çalışmalarla sunulmuştur. Pandemide Dünyada ve Türkiye'de geldiğimiz son durum ve bundan sonrası bizi nelerin beklediği hakkında bilgi vermeye çalışılmıştır.*

## I. DÜNYA: NASIL BAŞLADI, NEREDEYİZ?

### I.1. Nasıl Başladı?

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Çin Ofisi, 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan kentinde, Aralık 2019 başından itibaren bir balık ve canlı hayvan pazarı çevresinde kümeleşen, etkeni bilinmeyen pnömoni, akut solunum yetmezliği vakaları ile ölümlerin varlığını ve yeni bir virüsün buna neden olabileceğini bildirdi. Takiben 7 Ocak 2020'de bu hastalığın etkeni olarak yeni bir virüs (SARS-CoV-2) tanımlandı; 12 Ocak'ta virüsün genetik sekansı açıklandı (1). 13 Mart'ta ise Tayland'da ilk ithal vaka bildirildi. Bu yeni virüsün neden olduğu klinik tablo sonradan COVID-19 (Coronavirus Disease-19= Koronavirüs Hastalığı) olarak tanımlandı. Takip eden günlerde virüs diğer ülkelere hızla yayıldı. DSÖ COVID-19'u 30 Ocak'ta "Uluslararası boyutta halk sağlığı acil durum" olarak; 113 ülkede COVID-19 vakalarının yoğun ola-

rak görülmesiyle de 11 Mart'ta pandemi olarak açıkladı. Ocak 2021 itibariyle dünyada 100 milyonu aşan olgu ve 2 milyondan fazla da ölüm bildirildi (2).

### I.2. Etken

SARS-CoV-2, hem insanlarda hem de hayvanlarda hastalığa neden olabilen tek zincirli RNA virüslerinden koronavirüs ailesine mensup yeni bir üyedir. Koronavirüslerin bir kısmı, insanlarda her yıl güzün başlayıp, bahar sonunda sonlanan, genellikle hafif seyirli, soğuk algınlığı türünden solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar. 2000'li yılların başlarında SARS-CoV-1 ve 2010'lu yılların başlarında ise MERS-CoV virüsleri ağır seyirli, ölümcül; ancak daha lokal ve kontrollü salgınlara yol açmışlardı. Vakaların ilk olarak Çin'de bir canlı hayvan pazarı çevresinde ortaya çıkması ve virüsün filogenetik analizlerde zoonotik kökenli olduğunu düşündürmektedir (3).

### 1.3. Bulaşma Nasıl Oluyor?

SARS-CoV-2, asıl olarak insandan insana bulaşıyor. İnsandan kedi, köpek, kaplan, vizon, maymun gibi hayvanlara bulaş bildirildi. Bunlardan tekrar insan bulaş olduğu yönünde de nadir gözlemler var, maalesef. Özellikle Danimarka'da vizonlarda ortaya çıkan varyant virüste bu potansiyel görüldüğü için milyonlarca hayvan itlaf edildi (4). Bulaşma daha çok asemptomatik olgularla oluyor. "Süperspreader" denilen bazı kişilerin, virüsü daha uzun süre ve daha yoğun şekilde bulaştırdıkları gösterildi (5). Damlacık yoluyla doğrudan bulaştığı olduğu kesinleşti. Ancak havada asılı damlacık çekirdeklerinin solunması yoluyla veya yüzeylerden temasla dolaylı yolla bulaş konusu, muhtemelen daha az görülüyor. Doğrudan bulaşma; hastaların nefes alıp verirken, konuşurken, öksürüp hapşırırken etrafa saçtığı damlacıklarda bulunan virüsün, bir başka kişinin ağız-burun yoluyla solunması veya göze sıçramasıyla oluyor. Dolaylı bulaşmada ise; virüs bulaşmış lavabo, asansör düğmesi, kapı kolu, otobüs ve metrodaki tutamaçlar gibi ortak kullanılan eşya veya yüzeylere dokunulduğunda virüs el teması ile geçiyor; eller, ağız, burun veya göze temas ettiğimizde ise kişi virüsü kendi eliyle kendisine bulaştırmış oluyor. SARS-CoV-2'nin farklı yüzeylerde uzun süre aktif kaldığı biliniyor (6). Ama bu yüzeylerden temas ile enfekte olma oranı çok da net değil. Oranın çok yüksek olmadığı görüşü daha hakim.

### 1.4. Belirtiler

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ve baş ağrısı, yaygın kas ağrıları, halsizlik, bulantı, ishal, tat ve koku kaybı gibi belirtilere yol açıyor (7). Hastalık asıl olarak pnömoni, soğuk algınlığı, nezle gibi solunum yolu enfeksiyon tablosuyla görülüyor. Ancak, virüsün inokülasyonu ile mukoza hasarı ve veyavaskülit nedeniyle tromboembolik süreçlerle ilişkili olarak kardiyovasküler (MI, myokardit, perikardit), sindirim (anosmi, ishal, iskemik kolit, hepatit, tirodit), santal sinir sistemi (ensefalit, inme, SVO), üriner (akut böbrek yetmezliği), ürogenital (östrojen, testesteron hormon düzey dengesizlikleri) gibi farklı sistemlerde çeşitli bulgular ve komplikasyonlar gelişebiliyor (8). Bütün bu belirtilerin bir veya birkaçı ile olgular asemptomatik, hafif semptomlular, orta/ağır olgular ve kritik olgular şeklinde seyredebiliyor (9).

### 1.5. Seyir

Asemptomatik enfeksiyon, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi hafif bir tablodan, pnömoninin görüldüğü orta/ağır bir klinik, solunum yetmezliği ve diğer sistem tutulumlarına bağlı komplikasyonlar

nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilen kritik vakalar şeklinde geniş bir spektruma sahiptir. Kuluçka süresi ortalama beş-altı gün arasındadır (9,10). Bir kişinin ortalama üç kişiye hastalığı bulaştırdığı hesaplanıyor. Bulaştırıcılık, semptomların ortaya çıkmasından iki gün önce başlayıp, çoğu olguda 7-14 gün süreyle devam ediyor (11). Kötüleşen olgularda ise genellikle beş-yedinci günden sonra hipoksemi gelişip desatüre oluyorlar, 9-10. günlerde yoğun bakım ihtiyacı oluyor ve ölümler 21-28. günlerde görülüyor (10). Süper bulaştırmacılar ise; semptomatik olmadan bulaştırıcılığı yüksek ve uzun süre yoğun virüs saçmaya devam eden bireyleri tanımlamak için kullanıldı (5). Sağlık çalışanlarında pozitiflik oranının çok daha fazla olduğu görüldü (12). Kritik olguların oranı %0.5 ve ölüm oranı ise %3 civarında idi (2).

Pandeminin ilk zamanlarında olguların %80 kadarının asemptomatik seyrettiği bildirildi. Genellikle 65 yaş üzerinde, kronik hastalığı (Diyabet, kronik kalp ve akciğer hastalığı, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı, immünsüpresif hastalık veya tedavi) olanlarda, obezlerde, gebe ve lohusalarda daha sık görülüp, daha ağır ve ölümcül seyrederken; çocuk yaş grubunda daha az ve çok daha hafif klinikle seyrettiği görüldü (13,14). İlerleyen süreçte hastaların yaş ortalamasının daha genç yaşlara doğru kaydığı; genç ve ek hastalığı olmayan kişilerde de ağır klinik tabloya ilerleyip ölümcül olabildiği görüldü. Ve çocuklarda da multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) denilen Kawasaki Sendromuna benzeyen ağır bir tabloya neden olduğu gösterildi (15).

Bu sendrom çocuklarda daha sık görülmekle birlikte, yetişkinlerde görülebildiği belirtildi (MIS-A). Acil hekimlerinin bu hastalığı yetişkinlerde de göz önünde bulundurması gerektiği, uzamış hastalığı olan erişkinlerde ayırıcı tanılarında ateş, döküntü, konjonktivit, lenfadenopati, gastrointestinal semptomlar veya baş ağrısında akılda tutulması önerilmektedir (16).

### 1.6. Tanı

Tanı üst veya alt solunum yollarından alınan sekresyon örneklerinden RT-PCR (Realtime Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testi ile konuluyor. Antijene dayalı hızlı tanı testleri mevcut ama güvenilirliği tartışmalı. Antikor testleri akut ve/veya geçirilmiş enfeksiyonu (Ig M ve Ig G bakılıyor) gösteriyor ve daha çok tanı değil, tarama amaçlı kullanılıyor. Olguların bir kısmında göğüs bilgisayarlı tomografisinde (Toraks BT) iki taraflı, çok sayıda, genellikle periferik-subplevral yerleşimli, fokal buzlu cam opasiteler, bazen konsolide alanlar şeklinde görülüyor (16). Yoğun bir enflamasyon ile bağışıklık sisteminin

aktive olduğunu gösteren çeşitli belirteçlerin (CRP, ferritin, LDH, D-dimer, kreatinkinaz, lenfopeni) normal kan düzeyleri değişiyor (16). Bu enflamatuvar belirteçlerin aşırıyüksekliği, progresif yükselmenin olması ve lenfopeni ise genellikle kötü prognostik birer göstergeolarak değerlendiriliyor (14).

### 1.7. Tedavi

Henüz etkili bir ilacı yok. Kortikosteroid tedavisinin kısmen yararı gösterildi. Hidroksiklorakin, favipiravir, remdesivir, tocilizumab, anakinra, C vitamini, D vitamini, çinko, vitamin B12, konvelasan plazma, monoklonal antikor, antitromboz ilaçların etkileri tartışılıyor. Yüksek akımlı oro-nazal oksijen, prone pozisyonu, Non-invaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) veya İnvaziv Mekanik Ventilasyon (IMV) ile solunum desteği yanında, antikoagülan tedaviler, komplikasyonların önlenmesi amacıyla kullanılıyor.

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda IL-6 antagonistlerinin etkinliğini değerlendiren klinik araştırmalar, çeşitli fayda, etki ve zarar bildirmiştir. IL-6 antagonistlerinin uygulanması ile mortalite ve diğer sonuçlar arasındaki ilişkinin tahmin edildiği bir çalışmada, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında IL-6 antagonistlerinin uygulanması, 28 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (17).

### 1.8. Prognoz

Olguların yaklaşık %80'i hafif tablo ile seyredip iyileşiyor (17). Büyük çoğunluğu da şifa ile sonuçlanıyor (18). Bazı olgularda uzayan semptomlar, süregiden ve/veya tekrarlayan RT-PCR pozitiflikleri bildiriliyor (18,19). Hastalığı geçirenlerde genellikle koruyucu antikorların oluştuğu ve en az üç ay kadar serum ve tükürükte kalıcı olduğu bildirildi (20). Ne var ki, daha nadir de olsa ikinci kez hastalananlar var (21). Genellikle ikinci hastalık daha hafif bir klinik tabloya yol açarken; ikinci hastalığın daha ağır seyrettiği ve ölümlerle sonuçlandığı vakalar da yayınlandı. İyileşen olguların bazılarında akciğerlerde fonksiyonel kısıtlılığa da yol açabilen kalıcı sekellerin oluşabileceği yönünde de gözlemler var (22). İyileşen olguların çoğunda, erken dönem ve/veya ilerleyen dönemde post-covid semptomlar (göğüste batma, nefes darlığı, halsizlik, unutkanlık...) görülüyor.

### 1.9. Mutasyon ve Yeni Varyantlar

Sürekli mutasyon geçiren RNA virüslerinden olan SARS-CoV-2'nin, Kasım 2020'de İngiltere'den bildirilen VUI-SARS-CoV-2 varyantı ile Güney Afrika,

Brezilya'dan bildirilen diğer farklı varyantlarının, virüsün daha kolay bulaşmasına; aşı veya hastalıkla kazanılan bağışıklıktan kurtulabilmesine; daha ağır hastalık oluşturmaya ve daha ölümcül olabileceği yönünde endişeler ve bunları destekleyen bölgesel epidemiyolojik veriler paylaşılmıştır (23,24).

Normalde olmasını beklediğimiz ılımlı mutasyon ne yazık ki gelişmedi ve şu zamana kadar gelişen mutantlar da hızlı-kolay bulaşa neden olan ve/veya aşırıya karşı gelişmiş olabileceği düşünülen mutasyonlardan ibaret.

### 1.10. Aşılar

Covid 19'dan korunma amacıyla dünyada 250'den fazla kayıtlı aşı geliştirilmesi çalışmaları yürütülmektedir ve bunlardan 15'ten fazlası faz 3 insan çalışmaları aşamasında olup, çalışmalar halen devam etmektedir. Mevcut durum ile, faz 3 çalışmaları tamamlanıp ruhsat almış bir aşı olmamasına rağmen; Rusya, Çin (Sinovac ve Sinopharm), Almanya (Biontech), İngiltere (Oxford), ABD'de (Moderna) ve Hindistan'da (Covaxin) üretilen aşılar, acil kullanım onayıyla dünyada uygulanmaya başladı. Bu aşıların koruyuculuk oranları ve koryuculuk süreleri ile uzun süreli yan etkileri tam olarak netleşmiş değil. Yayınlanan faz 1, 2 ve faz 3 çalışmalarının sonuçları aşıların güvenli ve pandemide kullanım için yeterince etkili olduğunu gösteriyor (25-29). Özellikle ağır hastalığı ve ölümleri önlemede tüm bu aşıların %100 etkili olarak bildirildi. Çok sayıda da ilaç geliştirme projesi de yürütülüyor.

### 1.11. Korunma

Yeterli kitlesel aşılamanın tamamlanmasına veya etkili bir ilacının bulunmasına kadar virüsün bulaşmaması ve toplumda yayılmasının önlenmesi için yapılması gerekenler:

1. Pandemi süresince zorunlu haller dışında evden çıkmamak ve hane halkı dışında kimseyi eve almamak,
2. Hane halkı dışındakilerle her zaman, her yerde ve her koşulda 1.5-2 metrelik sosyal mesafeyi korumak,
3. Sosyal alanlarda usulüne uygun olarak maske kullanmak,
4. El ve yüzey hijyenine (sabun, alkol, deterjan veya dezenfektanlarla) özen göstermek,
5. Kapalı, kalabalık ortamlardan uzak kalmak,
6. Dengeli beslenmek, bol su ve sıvı tüketmek, hareketli olup, egzersiz yapmak, kaliteli ve yeterli

uyku uyumak suretiyle bağışıklık sistemimizi güçlü tutmak,

7. Hipertansiyon, Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı (KOAHA), diyabet (DM), kalp-damar sistemi rahatsızlığı gibi kronik hastalıkları olanların takip ve tedavisini aksatmadan kontrol altında tutmak.

### 1.12. Bizi Ne Bekliyor?

Halen dünyada günlük vaka ve ölüm sayıları giderek artma eğiliminde, salgın tırmanıyor. ABD, Avrupa, Brezilya, Hindistan, Meksika, Rusya gibi pek çok ülkede hasta sayıları artıyor ve ölümler devam ediyor. İngiltere, İrlanda ve Portekiz'de gözlemlendiği gibi mutasyona uğramış yeni varyantlarla küresel bir üçüncü dalga beklentisi büyük endişe uyandırıyor. Eğer aşılabilir yeterince üretilebilir, hakkaniyet ve eşitlikle paylaşılabilir, hızlı ve yoğun bir aşılama yapılabilirse, ancak o zaman pandemiyi sonlandırılması mümkün olabilir. Ancak bu zor görünüyor. Virüsün bu kadar yaygın ve yoğun şekilde dolaşımında olması, uzayan ve tekrarlayan enfeksiyonlar, mutasyonları tetikleyecektir. Mutasyonlar ılımlı mutasyonlar olup bulaşma hızı artmış ama daha hafif hastalığa yol açan (daha az öldüren) varyantları ortaya çıkarabilir ve böyle varyantların seçilmesiyle salgın süregelen hale gelebilir ve grip virüsünde olduğu gibi mevsimsel döngü ve yıllık aşılama ile kontrol sağlanabilir. Daha hızlı ve öldürücü bir forma dönüşmesi mümkün, ancak böyle bir varyantın yayılması, seçilmesi ise çok daha düşük bir olasılıkla düşünüyor.

## II. TÜRKİYE: SALGININ SEYRİ VE PANDEMİ YÖNETİMİ

DSÖ Çin Ofisinin 31 Aralık 2019 tarihindeki ilk duyurusunu takiben 10 Ocak 2020'de T.C. Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilimsel Danışma Kurulunu oluşturdu. Kurul online ortamda çalışmalarına başladı, 14 Ocak'ta Ulusal Yeni Koronavirüs Tanı ve Tedavi Rehberini yayınladı (30). Sağlık Bakanlığınca oluşturulan web sitesinde (31) hem sağlık çalışanları hem de halk için bilgiler, dokümanlar yayınlanmaya başladı. Hastalık ve salgın hakkında bilgilendirme için farkındalık oluşturacak broşür, afiş içerikleri, tasarımları hazırlanarak web sitesinde yayınlandı. Medyada virüs hakkında ve bulaşı azaltma konusunda kamu spotları yayınlandı. Farklı sektörlerde, kurum ve işletmelerde alınması gereken tedbirler belirlenip yayınlandı. Sağlık kurumları ve sağlık çalışanları için alınması gereken önlemler, yapılması gereken hazırlıklar belirlendi ve uygulamaya geçildi. Vaka tanımları ve vaka yönetim algoritmaları, vaka kayıt formları başta olmak üzere COVID-19 hastalığının tanısı, te-

davisi, izlemi ve korunmasında, salgının kontrolünde ihtiyaç duyulabilecek her türlü bilgi, öneri ve kaynak web sitesinde sık sık güncellenerek paylaşıldı. Gerek halktan ve gerekse sağlık çalışanlarından gelen sorular ve yanıtları sitede yer aldı. Medyada ve sosyal medyada farkındalık ve bilgilendirmeye dönük yoğun kampanyalar gerçekleştirildi.

Virüsün genetik sekansının yayınlanmasının ardından Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünün Referans Laboratuvarlarında tanı için PCR kitlerinin geliştirilmesi çalışmaları başlatıldı. Çin başta olmak üzere salgının yaşandığı ülkelerle uçuşlar iptal edildi. İran sınırı kapatıldı. Yurt dışından dönen yurttaşlarımız için 14 gün karantina uygulaması başlatıldı. Okullarda, üniversitelerde yüz yüze eğitime ara verildi. Özel kreş, gündüz bakımevleri ve özel çocuk kulüpleri, tiyatro, sinema, gösteri merkezi, konser salonu, nişan-düğün salonu, çalgılı-müzikli lokanta, kafe, gazino, birahane, taverna, kahvehane, kıraathane, kafeterya, kır bahçesi, nargile salonu, nargile kafe, internet salonu, internet kafe, her türlü oyun salonları, her türlü kapalı çocuk oyun alanları, çay bahçesi, dernek lokalleri, lunapark, yüzme havuzu, hamam, sauna, kaplıca, masaj salonu, SPA ve spor merkezlerinin faaliyetleri durduruldu. Spor müsabakalarına, kongrelere ve toplu ibadetlere ara verildi. Düğün, taziye, asker uğurlama gibi törenlere kısıtlamalar getirildi. Restoran, kafe ve pastane gibi işletmelerde paket servisine geçildi. Otuzbir ilde giriş ve çıkışlar kısıtlandı. Cezaevleri, kışlalar ve yaşlı bakım evleri için özel tedbirler alındı. İllerde il pandemi kurulları oluşturuldu. Altmışbeş yaş üstü ile 20 yaş altına sokağa çıkma kısıtlaması ve hafta sonları genel sokağa çıkma yasağı getirildi. Kısıtlamalar yaş gruplarının karşılaşmayacağı saatler şeklinde ayrıca düzenlendi. Sosyal alanlarda maske kullanımı zorunlu oldu. Kamuda evden çalışma, esnek çalışma uygulamasına geçildi; gebeler kronik hastalığı olanlar izinli sayıldı. Pandemi hastaneleri oluşturuldu, yoğun bakım yatak kapasitesi artırıldı.

DSÖ'nün salgını pandemi olarak tanımladığı 11 Mart'ta ülkemizde ilk importe olgu tespit edildi. Bu tarihten itibaren tanı amaçlı PCR testi kapasitesi hızla artırıldı, her ilde çok sayıda test merkezi oluşturuldu ve günlük test sayısı 250 binlere ulaştı. Testi pozitif çıkanların temaslarını saptayıp izolasyona almak amacıyla tüm illerde 15-20 bin civarında, her biri üç kişiden oluşan mobil filyasyon ekipleri oluşturuldu. Pozitif olguların yakın temasları izolasyona alındı. HES (Hayat Eve Sığar) uygulaması ve HES Kodu ile pozitif veya temasların izolasyonu takip

edildi. Olgu sayısı hızla artarak 11 Nisan'da pik yaptı ve 5 bini geçti. Aile Sağlığı Merkezleri, 112, Filyasyon Ekipleri, Sağlık Bakanlığı Hastaneleri, Üniversite ve Özel sektör hastaneleri; özverili, deneyimli ve yetkin sağlık çalışanları, güçlü sağlık alt yapısı, yüksek yoğun bakım kapasitesi ve pandemi döneminde kişisel koruyucu ekipman, mekanik ventilatör ile bazı antiviral etkili ilaçları üretmeye başlamasıyla yoğun bir mücadele yürütüldü.

Ulusal tanı ve tedavi rehberi, hastaların tanı, tedavi ve izleminde hekim ve diğer sağlık çalışmalarının tereddütte kalmaması ve optimal yaklaşımların seçilmesinde ve ülke genelinde tanı, tedavi ve takipte standardizasyon sağlayarak çok işlevsel oldu. Takip eden günlerde alınan tedbirlerin etkisiyle vaka sayıları azalmaya başladı. Haziran başlarında vaka sayılarımız günlük 700'lü rakamlara indi. Ancak Mayıs ortalarında başlayıp 11 Haziran'da çok hızlı genişleyen normalleşme adımları, Kurban Bayramı ve turizm hareketliliği sonrasında salgın tüm Türkiye'ye yayıldı ve ikinci dalga başladı. Temmuz sonu itibariyle Sağlık Bakanlığının vaka sayıları açıklamak yerine sadece hasta sayılarını vermeye başlaması nedeniyle tam rakamsal bir değerlendirme yapılamasa da, hasta sayılarından tahminle vaka sayıları hızla yükseldi ve sonradan Kasım ayında tekrar açıklandığında vaka sayılarının artarak zamanla 34 binli rakamlara ulaştığı görüldü. Bazı illerde hastane ve yoğun bakım yatlarında doluluk oranı çok arttı. Sağlık sistemimiz üzerindeki yükün yönetilemeyecek bir duruma evrilebileceği sinyalleri geliyordu. Sağlık çalışanlarımız arasından enfekte olanların ve vefat edenlerin sayıları artıyordu. Bunun üzerine tekrar kısıtlamalar ve yasaklara geri dönüldü.

Aralık sonu ve Ocak 2021 başı itibariyle vaka sayılarında, hastane ve yoğun bakım doluluk oranlarında belirgin bir rahatlama elde edildi. Ocak 2021 ortası itibariyle günlük vaka sayılarımız 8-9 binli rakamlara inmiş durumda. Sağlık sistemimiz üzerindeki yük de belirgin şekilde rahatlamış görünüyor. Çin'li Sinovac firmasından temin edilen Coronavac aşısının acil kullanım onayı 13 Ocak 2021'de alınarak aşılama başladı. Halen günde 250-300 bin civarında sağlık çalışanımızın aşılması yapılıyor. Sağlık çalışanlarının büyük kısmının 1. doz aşılması tamamlanıp 2.doz aşılama geçilmiş, gruplar halinde de sırasıyla 85, 75 yaş ve 65 yaş üstü bireylerin aşılmasına başlamış durumda. Aşılama gruplandırılması ve sıralaması da Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenmiş ve bildirilmiştir. Her yaş ve meslek grubunun öncelik sırası randevu sistemi ile belirlenmiş olup, aşılama devam etmektedir.

### III. COVID-19 TANI VE TEDAVİSİ: TÜRKİYE DENEYİMİ

İlk kez insandan izole edilen bir virüsle, daha önce karşılaşılmamış bir hastalık tablosunun ortaya çıkması nedeniyle, tüm ülkeler hazırlıksız olarak yakalandı. Tanıdan tedaviye; bulaşmadan korunmaya dair önceden elimizde hiçbir veri yoktu. Bir hastalığı yaşayarak öğreniyorduk. Medyada, sosyal medyada ilk başlarda Çin'den, daha sonra ise Avrupa ülkelerinden haber ve görüntüler yayınlanıyordu. Bu hastaları gören hekimlerin sosyal medya paylaşımlarını izliyorduk. Bu kaynakların güvenilirlik sorunu vardı. Takiben salgının başladığı ülkelerde hekimlerin gözlemleri ve yaptıkları araştırmaların sonuçları makaleler yoluyla hızlıca yayınlanmaya başladı. Bunlar da çok hızlandırılmış süreçlerde yayına dönüştüğü için bilimsel standartları ve kanıt dereceleri oldukça düştü.

Türkiye'de daha önce 2006 ve 2009 yıllarında yaşanan grip salgınlarından yola çıkılarak hazırlanmış bir Pandemi Yönetim Planı vardı (32). Ancak bu virüsün ve oluşturduğu hastalık tablosu gripten pek çok farklılıklara sahipti. Örneğin; gribin aksine çocuklarda enfeksiyon çok daha nadirdi ve çoğu zaman asemptomatik geçiriliyordu (33-38). Çocukların bulaştırıcılığı da gribe göre daha düşüktü (39). Gribe karşı elimizde olan oseltamivir, zanamivir gibi ilaçlar olmasına rağmen bu yeni hastalığa karşı etkili herhangi bir antiviral ilaca sahip değildik. Grip ve insan tipi diğer koronavirüsler gibi solunumsal enfeksiyonlara yol açan RNA virüslerinden yola çıkılarak salgına bizden önce yakalanan ülkelerin rapor ve paylaşılan deneyimlerinden yararlanıldı.

Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilimsel Danışma Kurulunca hazırlanan Yeni Koronavirüs Ulusal Tanı Tedavi Rehberi 14 Ocak 2020'de online olarak Bakanlığın sitesinde yayınlandı (30). Rehber o günden bu yana, yeni veriler ve bilgiler ışığında sık sık güncellendi ve güncelleniyor. Rehberde COVID-19 pandemisinin nasıl başlayıp yayıldığı; pandemiye neden olan SARS-CoV-2'nin özellikleri, bulaşma yolları; hastalığın epidemiyolojisi, tanısı, tedavi ve izlemi; salgının kontrolü amacıyla bireysel, kurumsal olarak alınması gereken önlemler yer alıyor. Rehber, hastalığın yönetiminde sağlık profesyonellerinin ihtiyaç duyacakları en doğru ve güncel bilgileri derli toplu ve bir arada bulabilme imkânı sunuyor. Rehber; hangi olguların nerede, nasıl (ayaktan, serviste veya yoğun bakım ünitelerinde) tedavi edileceği; tedavide kullanılan ilaçların dozları, yan etkileri, hastalığın hangi aşamasında başlanması/kesilmesi gerektiği; destek

tedaviler; tedaviye alınan cevabın değerlendirilmesi ile hastaların izolasyon/karantina süreleri/kuralları; vefat eden hastaların defin işlemlerine kadar COVID-19 hastalarının yönetimiyle ilgili her konuyu detaylıca ele alıyor ve uygulamaya dönük öneriler, algoritmalar sunuyor. Ülkemizde salgın başladığında tüm sağlık kurumlarımızda, sağlık çalışanlarımız tarafından hasta yönetiminde bu rehber esas alındı. Böylece hekimler hastayla karşılaştıklarında neyi, nasıl, ne zaman, hangi hastaya yapacakları konusunda hazırlıklıydılar. Hazırlanan rehber ortak bir dil kullanılması ve bundan sonrası için de üzerinde tartışılacak ve geliştirilecek bir zemin olması bakımından da çok işlevsel oldu. İlerleyen dönemde sağlık kurumlarımızın, sağlık çalışanlarımızın kendi deneyimleri, gözlemleri ile yeni literatür okumaları, dünyada ve ülkemizde pandemi seyir verileri sonucunda tanı ve tedavide modifikasyonlar uygulandı. Farklı sağlık ve hekim örgütleri de kendi alanlarıyla ilgili derleme, öneri ve raporlar yayınladılar (40-44). Ülkemizde yapılan bilimsel araştırmalar yayınlanmaya başladı (44-47). Buna göre Türkiye’de genel olarak COVID-19’un tanı ve tedavisiyle ilgili benimsenen medikal yaklaşımı altta özetlemeye çalışacağız.

Ülkemizde gerek ayaktan tedavi edilebilecek hafif semptomatik, hatta asemptomatik olgularda ve gerekse hastaneye yatışı gereken olgularda erken dönemde (viral replikasyon) tüm olgulara pandeminin ilk başlarında sadece hidroklorokin, ilerleyen dönemlerinde favipiravir gibi virüse karşı etkili bazı ilaçlar önerilmeye başlandı. Önerilen beş günlük tedavi, hekimin gerekli gördüğü durumlarda 10 güne uzatıldı. Hatta PCR testi negatif de olsa, klinik ve Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile COVID-19 pnömonisiyle uyumlu bulguları olan kişilere de bu tedaviler verilebildi. Bu ilaçların eczane satışları kısıtlandı-toplatıldı, doğrudan Bakanlık tarafından ve ücretsiz olarak olgu bazında hastanelerde reçete edilebildi. Yüksek riskli teması olan sağlık çalışanlarının bazen koruyucu/erken/ön tedavi anlamında bu ilaçları kullandığı da gözlemlendi.

Türkiye’de salgının başlarında grip sezonu olması ve influenzanın dışlanamadığı olgularda oseltamivirin de başlanabileceği önerisi mevcuttu. Yine benzer şekilde bakteriyel bir enfeksiyon olasılığının dışlanamaması durumunda azitromisin başlanması önerildi. Ancak ilerleyen dönemde grip sezonunun bitmesi ve diğer sezonda surveyans verilerine göre influenza virüsünün görülmemesi nedeniyle bu uygulamaya devam edilmedi. Yine yüksek doz kortikosteroid ve immünesüpresif ilaç kullanılan olgularda

geç dönemde izlenen dirençli bakteri enfeksiyonları dışında COVID-19 olgularında bakteriyel süperenfeksiyonun hemen hiç görülmemesi nedeniyle de azitromisin çok kullanılmaz oldu. Gebelerde önerilen antiviral ise lopinavir/ritonavir idi. Özellikle hidroklorokin yan etkilerine ve görülmeye olasılığının yüksek olduğu durumlara ve bireylere dikkat çekildi, monitörizasyon önerildi. Remdesivir ise klinik çalışma protokolü kapsamında ve intravenöz kullanım gerekliliği nedeni ile çok sınırlı sayıda hastaya verildi. COVID-19 düşünülen her hastaya, eş zamanlı düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile antikoagülasyon sağlandı.

Özellikle hastaneye yatırılan veya yoğun bakımda tedavi edilen orta/ağır olgulara; enoksaparinle antitromboz tedavi önerildi. Bu tedavi taburculuk sonrasında 14-30 gün süreyle; tromboz riski yüksek hastalarda ise 45 güne kadar uygulandı. Dipridamol viral replikasyonu azaltıcı, antiagregan ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle hastalığın erken döneminde (viral replikasyon ve erken enflamasyon dönemi, ilk 14 gün) önerildi.

Konvelasan plazma tedavisi erken dönemde (virüsün replikasyon döneminde) ilk yedi gün içerisinde uygulanabilir olarak önerildi.

Kortikosteroid tedavi başta tedaviye dirençli septik şokta önerilmiş iken, daha sonraki süreçte hekimler, yayınların sonuçlarından yola çıkarak daha erken dönemde (ancak viral replikasyon dönemi sonrasında), yani hastada enflamatuvar belirteçlerin yükselmeye başlaması durumunda gecikmeden başlamayı tercih ettiler. Pulse uygulama ile kısa süreli (bir-üç gün) yüksek doz kortikosteroid verilmesi de bazı merkezlerde seçilmiş olgulara (genellikle tedaviye rağmen progressif seyreden) uygulandı. Kortikosteroid tedaviye karşın enflamatuvar belirteçlerin (CRP, ferritin, D-dimer, LDH) yükseldiği, lenfopeninin derinleştiği MAS (Makrofaj Aktivasyon Sendromu) olgularında IL-6 ve IL-1 üzerinden etkili biyolojik tedaviler (tocilizumab ve anakinra) uygulandı.

Hipokseminin izlendiği olgularda, oksijen saturasyonu %93’ün altına indiğinde yüksek akımlı nazal kanülle ya da oro-nazal maskelerle oksijen (HFNC) tedavisi ve gereken olgularda uyanık prone pozisyonu uygulamaları ile iyi sonuçlar alındığı gözlemlendi. Etkisiz kaldığında ise daha nadir olarak noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve gereği halinde invaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulandı. Oysa salgının başlarında Çin’den yapılan önerilerle hipoksemik olgularda NIMV denenmeden doğrudan

entübasyon ve IMV desteği söz konusuydu. Burada amaç, aerosol oluşturan HFNC ve NIMV gibi oksijen destek sistemlerinden kaçınarak çevredeki sağlık çalışanlarına bulaşmayı önlemektir. COVID-19 pnömonili olgularda ortaya çıkan ARDS tablosunun erken dönemde diğer ARDS'lerden biraz daha farklı olduğu, akciğer kompliyansının bu hastalarda daha iyi olduğu ve yüksek basınçların çok gerekmediği yoğun bakım hekimlerimiz tarafından sıklıkla ifade edildi. Orta/ağır ve kötüleşen olgulara yüksek doz (3 g/gün veya daha fazla) C vitamini, D vitamini, B12 vitamini ve çinko gibi takviyeleri rutinde uygulayan hekimler de oldu.

Tedaviyle iyileşen COVID-19 olgularında uzun dönem devam edebilen klinik semptomlar ve hastayı kısıtlayabilen fonksiyonel bozukluklar nedeniyle pek çok merkezde Post-COVID izlem poliklinikleri açıldı ve ortaya çıkan/uzayan semptomlar, farklı sistemlerde değişiklikler izlenmeye başlandı. Akciğerlerinde kalıcı olabilecek fibrotik sekellerin izlendiği olgularda uzamış sürelerde inhaler tedaviler, kortikosteroid veya endikasyon dışı antifibrotik ilaçların kullanımı gündeme geldi.

Türkiye'de COVID-19 yönetimiyle ilgili özetlemeye çalıştığımız bu yaklaşım genel olarak başarılı olmuş görünüyor. Ülkemizde ölüm oranları pek çok Avrupa ülkesine kıyasla çok daha düşük oldu. Hastane ve yoğun bakım yatağı açısından da sağlık sistemimiz yükü kaldıracıydı. Bazı lokal daralmalar yaşandıysa da ülke çapında şimdiye kadar açıkta kalan tedaviye erişemeyen hasta olmadı. Filyasyon ekiplerimiz ve aile hekimlerimiz de bu dönemde çok iyi iş çıkardılar ve pek çok hafif olguyu ve temaslıları evde takip ve tedavi ettiler. Ne yazık ki bu süreçte şimdiye kadar 366 sağlık çalışanımızı COVID-19 nedeniyle kaybettik. On binlercesi hastalığa yakalandı, çok yoruldu, izin kullanamadılar, kendilerini ve sevdiklerini riske atarak canla başla çalıştılar.

#### IV. BİZİ NE BEKLİYOR?

##### IV.1. Dünyada Durum

Halen dünyada günlük vaka ve ölüm sayıları giderek artma eğiliminde, salgın tırmanıyor. Ocak 2021 itibariyle vaka sayısı 100 milyonu, ölüm sayısı da 2 milyonu geçmiş durumda. ABD, Avrupa ülkeleri, Brezilya, Hindistan, Meksika, Rusya gibi pek çok ülkede hasta sayıları artıyor ve ölümler devam ediyor. Salgını durdurmuş gibi görünen Çin, Japonya ve Güney Kore gibi ülkelerde de yeniden önemli sayılarda vakalar görülmeye başlandı. İngiltere, İrlanda

ve Portekiz gibi ülkelerde yasaklara, kısıtlamalara rağmen kontrolsüz bir şekilde gözlenen artışlar, mutasyona uğramış yeni varyantlarla küresel bir üçüncü dalga beklentisine ve büyük endişeye yol açıyor.

Aşılama pek çok ülkede başladı. Ancak yoksul ülkelerin aşıya ulaşmaları yakın zamanda pek mümkün görünmüyor. Özellikle mRNA aşısıyla ilişkili anafilaksik reaksiyonlar ve aşılananlarda ortaya çıkan ölümler -ki bunların aşıya ilişkisi net değil- bildiriliyor. Bunlar aşı hakkında tereddütlere yol açabilir ve aşıya karşı direnci büyütebilir. Güney Afrika'da ortaya çıkan yeni varyant virüsün mRNA aşısıyla elde edilen bağışıklıktan virüsün kurtulmasına yol açabileceği düşünülüyor. Bu durumda yeni aşılarla tekrar aşılama gereksinimi doğurabilir. Ne kadar sürede toplumun ne kadarı aşılansın olacak, planlamalara uyulabilecek mi zaman gösterecek. Bu nedenlerle aşıyla pandeminin bitirilmesi çok kısa zamanda mümkün olabilecek gibi görünmüyor. İlaç çalışmaları da devam etmekte. Spesifik ilaç tedavisi, aslında daha kesin çözüm olabilecek gibi görünüyor.

##### IV.2. Türkiye'de Durum

Bugün itibariyle (17.01.2021) Türkiye, dünyada en fazla vaka görülen 7. Ülke (2.380.665) durumunda. Ancak milyon nüfus başına vaka sayısı olarak 57. sırada (28.064) yer alıyor. Toplam ölüm sıralamasında 18. sıradayız (23,832). Milyon nüfus başına ölümler sıralamasında ise 75. sıradayız (281). Tekrar getirilen kısıtlamalar ve yasaklarla ikinci dalga önemli ölçüde gerilemiş durumda.

Günlük vaka sayılarımız 34 binli rakamlardan 7 binli rakamlara inmiş görünüyor. Ülkemizde inaktif aşı, 14.01.2021 tarihinden itibaren ilk olarak sağlık personeline uygulanmaya başladı. Belirlenen öncelik sırasına göre aşılamanın devam etmesi planlanıyor. Sosyal yaşamdaki ve eğitim-öğretim faaliyetlerindeki kısıtlamalar halen devam ediyor. Kamu kurumlarında da bulaş riskini azaltmak amacıyla esnek mesai ile çalışmaya devam ediliyor.

##### IV.3. Nasıl Sonlanır?

Eğer aşılar yeterince üretilebilir, hakkaniyet ve eşitlikle paylaşılabilir, hızlı ve yoğun bir aşılama yapılabilsen pandeminin sonlandırılması mümkün olabilir. Ancak bu zor görünüyor. Virüsün bu kadar yaygın ve yoğun şekilde dolaşımında olması, uzayan ve tekrarlayan enfeksiyonlar, mutasyonları tetikleyecektir. Mutasyonlar, bulaşma hızı artmış ama daha hafif hastalığa yol açan (daha az öldüren) varyantları ortaya

çıkarabilir ve böyle varyantların seçilmesiyle salgın süregelen hale gelebilir ve grip virüsünde olduğu gibi mevsimsel döngü ve yıllık aşılama ile gidebilir. Enfeksiyonun kontrol edilemediği ve virüsün yaygın olarak dolaşımında olduğu ülkelerde ortaya çıkabilecek mutasyona uğramış virüsün yeni varyantları, kontrolü sağlamış ülkelerde yeni ve yineleyen dalgaları başlatabilir. Yani daha uzun yıllar bu virüsle yaşamamız gerekebilir. Mutasyonla virüsün daha hızlı yayılıp, öldürücü bir forma dönüşmesi mümkün, ancak böyle bir varyantın yayılması, seçilmesi ise çok daha düşük bir olasılık.

#### KAYNAKLAR

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020; 92: 433-440. DOI: 10.1002/jmv.25682
- Anna Costagliola, Giovanna Liguori, Danila d'Angelo et al. Do Animals Play a Role in the Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)? A Commentary. *Animals* 2021;11(1):16 <https://doi.org/10.3390/ani11010016>
- Kumar S, Jha S, Rai SK. Significance of super spreader events in COVID-19. *Indian J Public Health* 2020; 64: 139-141.
- Alhusseini LB, Yassen LT, Kouhsari E, Marjani A. *Ann Ig* 2021; 14: 1-7. doi: 10.7416/ai.2021.2414021
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- Hussin A, Rothan and Siddappa N. Byrareddy. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 102433. doi: 10.1016/j.jaut. 2020.102433.
- Stephen AL, Kyra H, Grantz KH, et al. The incubation period of 2019-nCoV from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *MedRxiv* 2020:4. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.02.20020016>
- Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(9): 1039-1043. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Josh Farkas. Management of COVID-19 patients admitted to stepdown or ICU. COVID-19. *EMCrit Project* March 2, 2020.
- Liu W, Tao Z-W, Wang M, Lei, et al. *Chinese Medical Journal* 2020; 133(9): 1032-1038. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000775
- Gupta S, Chopra N, Singh A, et al. Unusual Clinical Manifestations and Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in a Tertiary Care Hospital of North India. *Journal of Tropical Pediatrics* 2021; 67(1): 127. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa127>
- Amato M, Hennessy C, Shah K, et al. Multisystem inflammatory Syndrome in an adult. *The Journal Of Emergency Med* 2021; 1-3.
- COVID-19 Resource Center. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19. A Meta-analysis. *JAMA*. Published online July 6, 2021. doi:10.1001/jama.2021.11330
- Xu Z, Li S, Tian S, et al. Full spectrum of COVID-19 severity still being depicted. *The Lancet* 2020; 395(10228): 947-948. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30308-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30308-1)
- Hernando CH, Álvarez Serra JA, Elizari Saco MJ. PCR test for SARS-CoV-2 persistently positive. Virus detection is not always COVID-19. *Pediatr (Engl Ed)* 2020; 93(4): 264-265. doi: 10.1016/j.anpede.2020.09.001.
- Tuan J, Spichler-Moffarah A, Ogbuagu O. A new positive SARS-CoV-2 test months after severe COVID-19 illness: reinfection or intermittent viral shedding? *BMJ Case Rep* 2021; 14(2): 240531. doi: 10.1136/bcr-2020-240531.
- Isho B, Abe KT, Zuo M, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Science Immunology* 2020; 5(52): 5511. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe5511
- Piri SM, Edalatfar M, Shool S, et al. A systematic review on the recurrence of SARS-CoV-2 virus: frequency, risk factors, and possible explanations. *Infectious Diseases* 2021; 0(0): 1-10. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1871066>
- Alhiyari MA, Ata F, Alghizzawi MI, et al. *IDCases* 2021; 23: 1041. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e01041
- Thompson B, Baker N, Maxmen A. Coronapod: Variants – what you need to know. *Nature Podcast*, 05 February 2021. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00320-8>.
- Emerging SARS-CoV-2 Variants. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Covid 19. Updated Jan. 28, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet* 2021; 212: 234-238. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Oxford COVID Vaccine Trial Group* 2021; 397 [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
- Wu Z, Hu Y, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 3099(20): 30987. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30987-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30987-7)



## 3. Güncel Tehdit: Yeni Koronavirüs Hastalığı (Covid-19) ve Türkiye Deneyimi

29. Ramasamy MN, Minassian AM, Eweret KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Oxford COVID Vaccine Trial Group* 2020; 396. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
30. Polack FP, Thomas SJ, Gurtman A, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *For the C4591001 Clinical Trial Group N Engl J Med* 2020; 383: 2603-2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
31. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>
32. <https://covid19.saglik.gov.tr/>
33. [https://grip.gov.tr/depo/saglik-calisanlari/ulusal\\_pandemi\\_plani.pdf](https://grip.gov.tr/depo/saglik-calisanlari/ulusal_pandemi_plani.pdf)
34. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020; 109: 1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270
35. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 355-68. doi: 10.1097/INF.0000000000002660
36. Ong JS, Tosoni A, Kim YJ, et al. Coronavirus disease 2019 in critically ill children: a narrative review of the literature. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21: 662-666. doi: 10.1097/PCC.0000000000002376
37. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 1029-1046. doi: 10.1007/s00431-020-03684-7
38. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *New Engl J Med* 2020; 382: 1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073
39. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2020; 174: 882-889. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467
40. Li X, Xu W, Dozier M, et al. The role of children in the transmission of SARS-CoV2: updated rapid review. *J Glob Health* 2020; 10(2): 1101. doi: 10.7189/jogh.10.021101.
41. <https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/ss2f6HxBjTnvTp9L>
42. <https://www.solunum.org.tr/yayinlar/list/881/cov%C4%B1d-19-pandemisinden-ogrendiklerimiz-gelecek-ongoruleri-ve-yarinin-planlanmas.html>
43. <https://www.tftr.org.tr/covid19/files/doc01.pdf>
44. <http://www.medicin角度.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/121/2020/05/COVID-19-Kitap.pdf>
45. [https://covid19.tubitak.gov.tr/sites/default/files/inlinefiles/covid19\\_pandemi\\_raporu.pdf](https://covid19.tubitak.gov.tr/sites/default/files/inlinefiles/covid19_pandemi_raporu.pdf)
46. Tanboğa IH, Canpolat U, Özcan Çetin EH. Development and Validation of Clinical Prediction Models to Estimate the Probability of death in Hospitalized Patients with COVID-19: Insights from a Nationwide Database. *J Med Virol* 2021; 2: 44 doi: 10.1002/jmv.26844.
47. Kundi H, Çetin EHÖ, Canpolat U, et al. The role of Frailty on Adverse Outcomes Among Older Patients with COVID-19. *Journal of Infection* 2020; 81: 944-951.