

Yenidoğan ve Gebelerde Yeni Coronavirüs Hastalığı 2019 (Covid 19)

Novel Coronavirus Disease 2019 (Covid 2019) in Pregnant Women and Neonates

Melis DENİZ, Hasan TEZER, Anıl TAPISIZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



Öz

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan kentinde etiyolojisi bilinmeyen bir grup pnömoni vakası bildirildi. COVID -19 olarak adlandırılan, hayatı tehdit eden bu hastalığa şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) neden oldu ve enfeksiyon diğer ülkelere bulaşarak tüm dünyaya yayıldı. COVID 19lu gebeler ve yenidoğanlar ile ilgili mevcut veriler sınırlıdır ve COVID-19'lu yenidoğan ve çocuklar için yönetim, yetişkin deneyimine dayanır. Bu makalede, yenidoğanlarda ve gebelerde COVID-19 enfeksiyonu hakkındaki güncel literatür incelendi ve COVID-19 enfekte yenidoğan ve gebelerin yönetimi, klinik bulguları, tanı, tedavi stratejileri ve emzirme ile ilgili önemli noktalar özetlendi.

Anahtar Sözcükler: COVID-2019, Gebelik, Neonatal enfeksiyon, SARSCoV-2

ABSTRACT

A series of pneumonia cases of unknown etiology have been reported in Wuhan, China since December 2019. This life-threatening respiratory disease, named COVID -19 is caused by infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and it has transmitted to other countries spread around the world. There are limited case series reporting the influence on pregnant women and newborn with COVID 19. The management for newborn and children with COVID-19 is based on adult experience. This article reviews the current knowledge of COVID-19 infection in newborns and pregnant women. Important details are summarized about breastfeeding, prevention, clinical characteristics, diagnosis and strategies of treatment of newborn and pregnant women in this review.

Key Words: COVID-2019, Pregnancy, Neonatal infection, SARSCoV-2

GİRİŞ

Yeni koronavirüs enfeksiyonu, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Şubat 2020'de Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı. Hızla 114 ülkeye yayılan ve 4000'den fazla insanın ölümüne yol açan COVID-19'u, DSÖ 11 Mart 2020'de endişe verici yayılımından dolayı pandemi ilan etti (1). O zamandan beri, Şiddetli Akut Respiratuvar Sendromu olarak bilinen virüs Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), insanların hayatını tehdit etmektedir (2). Bu durum diğer halk sağlığı problemleri ile beraber immatur immun sisteme sahip yenidoğanlara yaklaşımın nasıl olacağı ve emzirmenin güvenli olup olmadığı gibi sorunları beraberinde getirmiştir. Çin'deki ilk yenidoğan SARS-CoV-2 vakası, Çin'in Wuhan Çocuk Hastanesi'ne 5 Şubat

2020'de kabul edilmiştir (3). COVID-19 olan yenidoğanların ve gebelerin yönetiminde sınırlı klinik deneyim mevcut olması nedeni ile yayınlanmış literatür sistematik olarak incelendi ve bu bağlamda enfekte yenidoğanlarda klinik bulgular, tanı, tedavi ve enfekte gebelerde yönetim ve emzirme ile ilgili yayınlara odaklanıldı.

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE ETİYOLOJİ

Coronavirüsler (CoV), Coronaviridae ailesinden Orthocoronavirinae alt familyasına aittir. Orthocoronavirinae ailesi içinde dört cins vardır: alfa-koronavirüs (α-CoV), beta-koronavirüs (β-CoV), gama-koronavirüs (γ-CoV) ve delta-koronavirüs (δ-CoV). CoV'lerin

DENİZ M : 0000-0002-9740-4196
TEZER H : 0000-0001-6871-4112
TAPISIZ A : 0000-0002-6897-8297

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.
Conflict of Interest: On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: DENİZ M: Derlemenin oluşturulma fikri tarafından ortaya atılmış olup, bu konuda ilgili yayınlar toplanmış ve yazının ana hattı tarafından oluşturulmuştur. TEZER H: Bulaş yolları ve tedavi kısmında çeşitli düzeltmeler yapılmıştır. TAPISIZ A: tarafından etiyoloji ve gebe yönetimi ile ilgili düzeltmeler yapılmıştır.

Atıf yazım şekli / How to cite : Deniz M, Tezer H, Tapısız A. Yenidoğan ve Gebelerde Yeni Coronavirüs Hastalığı 2019 (Covid 19). Turkish J Pediatr Dis 2020;14:274-278.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Melis DENİZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: melisdeniz12@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 10.04.2020
Kabul tarihi / Accepted : 07.05.2020
Elektronik yayın tarihi : 20.05.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.717611

genomu, zarflı, pozitif tek sarmallı bir RNA'dır ve boyutu 26 kb ile 32 kb (bilinen RNA virüslerinin en büyük genomu) arasında değişir. β -CoV'lerin neden olduğu son iki viral pnömoni salgını, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS) kaynaklıdır (4). 2002-2003 yıllarında SARS-CoV'nin neden olduğu salgın, yaklaşık %10 (8.098 doğrulanmış vaka ve 774 ölüm) ölüm oranına sahipken, Orta Doğu solunum sendromu (MERS) MERS-CoV, 2012-2019 yılları arasında tanı 2.502 vakadan 861 kişinin ölümüne yol açmıştır (5). SARS-CoV ve MERS-CoV gibi, bu yeni ortaya çıkan SARS-CoV2, β -CoV'nin soyuna aittir (4).

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE BULAŞ YOLLARI

Tüm yaş gruplarını etkileyen bu enfeksiyon, semptomatik hastalar tarafından öksürme ve hapşırma sırasında oluşan damlacıklar yoluyla bulaşır, ancak asemptomatik kişilerden de bulaşabildiği bilinmektedir. Hastalar semptomlar devam ettiği sürece ve hatta klinik iyileşme sırasında bulaştırıcı olabilirler (6). Fekal oral bulaş göz ardı edilemez, çünkü SARS CoV-2 nükleik asidi ABD ve Çin' de hastaların fekal örneklerinde saptanmıştır. Vertikal geçiş ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Çin'de 9 gebenin alındığı bir vaka serisinde anneden bebeğe geçiş gösterilememiştir. Vaka serisinde elde edilen amniyon sıvısı, kordon kanı, yenidoğan boğaz sürüntü örneği ve anne sütü numunelerinin analizinde virüse rastlanmaması bu bilgiyi desteklemektedir (7). Ancak maternal- bebek, olası vertikal bulaş gösteren tek vaka bir hafta önce bildirilmiştir. Enfekte bir anneden doğan bebeğin postnatal 2. saatinde alınan kan tetkiklerinde SARS CoV-2 IgM' nin yüksek düzeyde saptanması bebeğin in utero dönemde enfekte olduğunu göstermiştir. Ancak bebekten en az iki defa alınan nazofarengeal örnekte polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile SARS-CoV-2 virüsünün gösterilmemiş olması kafalarda soru işareti bırakmıştır (8). Ancak, plasenta dekolmanı veya maternal-fetal kanamada plasenta bariyerinin bozulması nedeni ile virus ve IgM antikorları fetal dolaşıma iletilbileceği unutulmamalıdır (9). Yine Çin'de enfekte anne ile yakın teması olan ve bu yolla bulaştığı düşünülen, üç neonatal COVID-19 vakası bildirilmiştir. 17 günlük ateş, öksürük ile başvuran ve evdeki hizmetçilerinde ve takibinde annede virüs saptanan bir yenidoğan ve 5 günlükken ateş ile bulgu veren ikinci vaka ve üçüncü vaka ise annesi enfekte olan ancak asemptomatik olan postnatal 30. saatinde viral nükleik asit testi pozitif saptanan olgudur (7). SARS-CoV-2'nin çevresel ortam ile bulaş da önemlidir, çünkü kontamine çevresel ortamlardan burun, ağız ve göz mukozasına virüsün inokulasyonu ile de bulaş meydana gelebilir. Koronavirüs, aerosolde saatlerce enfeksiyöz kalırken, cansız yüzeylerde günlerce enfeksiyöz kalabilir. SARS-CoV 2 ve SARS CoV 1'in çevresel ortamlarda kalış süresini araştıran bir çalışmada, SARS-CoV-2' nin stabilitesinin test edilen deney koşulları altında SARS-CoV-1 ile benzer olduğunu saptandı. SARS-CoV-2'nin tahmini ortalama yarı ömrü paslanmaz çelikte yaklaşık 5.6 saat ve plastikte 6.8 saattir (10).

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

İnkübasyon süresi 1-14 gündür (7). Çocuklarda ve yenidoğanlarda asemptomatik enfeksiyondan ciddi solunum sıkıntısına kadar giden farklı klinik tablolara yol açabilmektedir. Klinik bulgular, özellikle prematüre bebeklerde nonspesifiktir. Bu nedenle, vital bulgular, solunum ve gastrointestinal semptomları yakından izlemek gerekir. Isı düzensizliği gelişebilir, enfekte olmuş bir bebeğin sıcaklığı düşük, yüksek veya normal olabilir. Solunum ve kardiyovasküler sisteme ait bulgular takipne, burun kanadı solunumu, solunum çabası, apne, öksürük veya taşikardiye içerebilir. Diğer bulgular beslenmede azalma, letarji, kusma, ishal ve abdominal distansiyondur (11). Çocuklarda en yaygın klinik semptomlar ateş, yorgunluk ve kuru öksürüktür (12).

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TANI

COVID-19 tanısı temas, seyahat geçmişi ve ilgili laboratuvar testlerine dayanmaktadır (7). Yenidoğan respiratuvar distresi çok çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir bu nedenle yenidoğan yoğun bakıma kabul edilen tüm yenidoğanların SARS-CoV-2 için test edilmesi, testlerin gereksiz yanlış kullanıma yol açabilir. Aile bireyleri SARS-CoV-2 ile enfekte olan veya semptomlarına bakılmaksızın diğer enfekte kişilere maruz kalan yenidoğanlar için testler yapılmalıdır (13). Nükleik asit veya virüs gen testleri kullanılır (7). 2019-nCoV üst solunum yolu (nazofarengeal ve orofarengeal), alt solunum yolu (endotrakeal aspirat veya bronkoalveoler lavaj), kan ve dışkıda tespit edilebilir (11). Nazofarengeal sürüntü en yaygın kullanılan örneklerdir. Ancak pozitif tespit oranı %50 den azdır (7). Olası vertikal geçiş ile tanı almış bir yenidoğan vakasında SARS-CoV-2 Ig G ve Ig M yüksek iken aralıklı olarak 5 kez alınan nazofarengeal örneklerde bebeğin RT-PZR testi negatif saptanmıştır (8). Vertikal geçiş tanısı için numuneler doğumdan hemen sonra alınmalıdır. Doğumdan hemen sonra toplanan biyolojik numuneler SARS-CoV-2 RNA için negatif iken ancak yenidoğanda IgM ve IgG antikorları pozitif ise bebekte IgG antikor takibi gereklidir. Bebekte Ig G antikorları altı ay içinde negatif hale gelirse, intrauterin enfeksiyon olasılığı dışlanabilir. Oysa bu antikorlar bebek on sekiz aylık veya daha ileri yaşlarına kadar devam ederse, konjenital enfeksiyon tanısı doğrulanabilir ancak bu dönemde infant döneminde enfeksiyon geçirmediği gösterilmelidir (14).

Laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Hemogramda erken dönemde normal veya azalmış lökosit sayıları veya azalmış lenfosit düzeyi gösterilebilir. Diğer bulgular arasında hafif trombositopeni ve kreatin kinazda artış, ALT, AST ve LDH da artış sayılabilir (11). Laboratuvar bulguları inflamasyon, karaciğer hasarı gösterebilir, vaka serilerinde IL-6 ve IL-10 da artış saptanmıştır (8). Diğer enfeksiyon etiyolojilerini (influenza virüsleri, respiratuvar sinsityal virüsü, bakteri vb.) dışlamak için diğer testler düşünülmelidir. Gerekirse akciğer görüntüleme

(radyografi veya akciğer ultrasonu) ve abdominal radyografi yapılabilir (11).

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TEDAVİ

Erken tanı ve erken izolasyon COVID-19 enfeksiyonunu kontrol altına almak için şarttır. Annenin SARS-CoV-2 testinin pozitif gelmesi durumunda yenidoğan izole edilmeli ve test edilmelidir. COVID-19 pozitif olan yenidoğanlar karantina servisine, mümkünse negatif basınçlı odalara yerleştirilmelidir. Yoğun bakım gerektiren COVID 19 şüpheli prematüre veya term yenidoğanlar, uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE) giyen bir yenidoğan ekibi tarafından takip edilmelidir (13). Tedavi prensibi destekleyici bakım ve komplikasyonların tedavisidir ve multidisipliner bir ekip (MDT) önerilir (10). COVID-19 enfekte yenidoğanlar ile ilgili bildirilen vakalar genellikle hafiftir, mevcut kanıtlara dayanarak pediatrik COVID-19, 2002-2003 SARS-CoV salgınına benzer şekilde hafif veya asemptomatik görünmektedir (14). Tedavi temel olarak çocuklarda az sayıda vaka nedeniyle yetişkin hastaların klinik deneyimlerine dayanır. SARS-CoV-2 için spesifik ilaç tedavisi yoktur. Semptomatik ve destekleyici tedavi, oksijen tedavisi, sıvı - elektrolit desteği önerilir, şiddetli akut respiratuar distress sendromu olan yenidoğanlarda, yüksek doz pulmoner sürfaktan, inhale nitrik oksit, HFO (yüksek frekanslı titreşimli ventilasyon) tedavisi ve ECMO yararlı olabilir (7). Remdesivir koronavirüsün replikasyonunu etkili bir şekilde inhibe eden yeni, geniş etkili bir antiviral nükleotid ön ilaçtır ve kullanımı ile ilgili az sayıda vaka vardır (15). Ebola virüsü ile enfekte bir yenidoğan remdesivir ile tedavi edilerek hiç advers etki gözlenmediğine dair bir vaka bildirilmiştir (16). İntravenöz remdesivir yaygın olarak mevcut değildir. Lopinavir-ritonavirin gebelikte güvenli olması nedeni ile yenidoğanda uygulama konusu tartışmalıdır ancak sadece tablet formu vardır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda önerilen antiviral ilaçlar (yani remdesivir veya lopinavir-ritonavir.vb), risk-yarar oranı dikkatle değerlendirildikten sonra yenidoğan tedavisinde düşünülebilir (12). SARS-CoV-2 ile enfekte vakalar incelendiğinde izole olarak yakından izlenen ve spesifik tedavi verilmeden iyileşme sağlanan yenidoğan vakaları bildirilmiştir (17,18). Ayrıca, SARS-CoV-2 iyileşmiş hastalardan elde edilen serum da tedavide faydalı olabilir. MERS-CoV ve SARS-CoV'de uygulanan Interferon α 2b nebulizasyonu, SARS-CoV-2 tedavisinde de kullanılabilir (7). Antibiyotiklerin, özellikle de geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımından kaçınılmalıdır. Sekonder bakteriyel enfeksiyon kanıtı varsa, ilgili antibiyotikler kullanılmalıdır (10).

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TABURCULUK KRİTERLERİ

Hafif enfeksiyonu olan yenidoğanın taburculuk açısından uygun olma kriterleri >3 gündür ateşinin olmaması, semptomunun olmaması ve üst solunum yolu sekresyonundan (nazofaringeal ve faringeal) ardışık iki kez alınan örneklerde(en az 24 saat ara ile) virüsün olmadığına gösterilmesidir. Ağır enfeksiyonda ek

olarak taburculuk öncesi çekilen kontrol grafide de inflamasyon bulgusunun kaybolduğundan emin olunmalıdır (11).

COVID 19 ENFEKTE GEBEDE YAKLAŞIM

Gebelikte İmmun Sistem

T helper lenfositler tarafından üretilen sitokinler, immunité ve inflamasyonu düzenlerler. T helper 1 tipi sitokinler mikrobisidal ve proenflamatuardır ve başlıca interferon gama (IFN- γ), interleukin (IL) -1 α , IL-1 β , IL-6 ve IL-12'yi içerir. T helper 2 tipi sitokinler anti-enflamatuardır ve IL-4, IL-10, IL-13 ve transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β)'yı içerir. Gebelikte T helper 2 baskın ortama fizyolojik kayma nedeni ile T helper 1 hücre aracılıklı immünite zayıflar, bunun sonucu olarak virüsler gibi intrasellüler patojenlere duyarlılık artar ve enfeksiyöz morbidite artışına katkıda bulunur (17). Bu nedenle gebelik parsiyel immunsupresyon durumudur ve yapılan influenza çalışmalarında bile morbidite daha yüksek saptanmıştır. Ancak gebelerin enfeksiyona yakalanma olasılığı genel popülasyondan daha yüksek değildir (21).

Covid -19 Enfeksiyonunun Gebelikteki Komplikasyonları

COVID-19 ile ilgili olarak erken dönemde gebelik kaybı ve düşük riskini gösteren hiçbir veri yoktur. SARS ve MERS ile ilgili gebelik üzerine yapılan çalışmalarda, enfeksiyon ile düşük yapma riski veya ikinci trimesterde kayıp arasında bir ilişki gösterilememiştir. Virüsün teratojenik olduğuna dair bir kanıt yoktur. COVID-19'un birinci ve ikinci trimesterde gebeliğin seyri üzerindeki etkisi ile ilgili henüz bilgi bulunmamaktadır (22). Diğer koronavirüs enfeksiyonu tiplerinde (SARS, MERS), özellikle gebeliğin son trimesterinde risklerin arttığı gösterilmiştir (20). Enfeksiyon gebeliğin üçüncü trimesterinde meydana geldiğinde erken membran rüptürü, erken doğum, fetal taşikardi, fetal distress riski mevcuttur (21). Hastaneye başvuran 34 haftalık gebe COVID-19 tanısı olarak acil sezaryana alınmış ve akut respiratuar distress sendromu geliştiğinden, ECMO ihtiyacı gerektirmiştir. Gebelikte bildirilen diğer COVID-19 pnömoni vakaları daha hafiftir (23).

Covid 19 Olan Gebe Yönetimi

COVID-19 enfeksiyonu olan gebeleri tedavi ederken gebelikteki fizyolojik adaptasyonlara dikkat edilmelidir. Yatak istirahati, hidrasyon, beslenme desteği, su ve elektrolit dengesi, vital bulgular ve saturasyonu yakından izlem, oksijen, entübasyon ve mekanik ventilasyon veya hatta ECMO gibi destek tedavisi önerilir. Yenidoğan döneminde olduğu gibi destek tedavisi önerilirken, gebelere de ağır vakalarda antiviral tedavi düşünülmelidir. Lopinavir / Ritonavir viral proteaz inhibitörüdür ve HIV (+) gebeler üzerine yapılan çalışmalarda fetal anomali ve preterm doğum riskinde herhangi bir artış saptanmamıştır. Bu nedenle gebelikte güvenli olduğu bilindiği için tercih edilen ilaç rejimi olmuştur (17). DSÖ, gebelerde klinik araştırması devam eden terapötik ajanlarını kullanmadan önce dikkatli bir risk-yarar analizi önermektedir (21). Remdesivir'in kullanımı gebelerde güvenli gibi görünmektedir ve COVID-19'daki etkinliği değerlendiren faz 3 denemeleri şu anda ABD ve

Çin'de devam etmektedir. Klorokin fosfat, geniş spektrumlu antiviral ve immünmodülatör aktiviteye sahip bir antimalaryal kinolondur. Klorokin ve metabolitleri plasentayı geçmesine rağmen, gebeliğin tüm trimesterlerinde kullanılabilir. Klorokinin yapılan farmakokinetik çalışmalarda gebelikte önemli ölçüde daha düşük plazma ilaç konsantrasyonu göstermesi nedeni ile COVID-19'da daha yüksek bir doza ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir (günde iki kez en az 500 mg). Yüksek dozun yol açabileceği hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır (17).

Virüsün yol açtığı akciğer hasarı, sekonder bakteriyel pnömoni riskini önemli ölçüde artırır. Sekonder bakteriyel enfeksiyon kanıtı varsa antibiyotiklerin kullanılması uygundur (23). Genel olarak, COVID-19 pnömoni tedavisinde kortikosteroidlerin kullanılması, virüsün klirensini geciktirebileceği için önerilmez. Bununla birlikte, kısa süreli (3-5 gün) metilprednizolon uygulaması, özellikle dispne ve hipoksemi şiddetli olduğunda sıkça kullanılmaktadır. Bu rejim COVID-19'lu gebeler için de önerilir, ancak etkinliği ve güvenliği ile ilgili veriler yetersizdir (21). Fetal akciğer maturitesi için steroid (betametazon) endike ise kullanılmalıdır ve COVID-19 açısından herhangi bir zarara neden olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur (23).

Doğum Şekli

Doğum şekli esas olarak obstetrik endikasyonlarla belirlenir. Sezaryen ile doğum gerektiğinde anestezi seçiminde dikkatli olunmalıdır. Çin'den COVID-19 olan toplam 18 gebe kadını içeren iki yayınlanmış raporda, ikisi hariç hepsine sezaryen ile doğum yapılmış ve yenidoğanların hiçbirine SARS-CoV-2 bulaşmamıştır. Virüsün vajinal bulaş için kanıt bulunmadığından, stabil hastalarda vajinal doğum düşünülebilir (21).

Anne Sütü

Bebekler için emzirmenin ana riski, COVID 19 olan anne ile yakın temas sonucu enfektif damlacıklar yoluyla olan bulaştır. Test edilen altı Çin vakasında anne sütünde virüs saptanmamıştır (7). Mevcut kanıtlar ışığında, emzirmenin yararları potansiyel risklerden daha ağır basması nedeni ile emzirme önerilir (23). DSÖ önerisi şüpheli, olası veya kesin tanı COVID 19 ile enfekte anne, doğum odasında ten tene temas uygulayabilir ve çocuğunu emzirebilir. Annenin genel sağlık koşulları doğrudan emzirmeyi engelliyorsa, pompa ile anne sütünü sağması desteklenmelidir. Sağılan süt pastörize edilmemelidir. Enfeksiyon önlemlerine uyararak bebeğe dokunmadan önce ellerin yıkanması ve mümkünse bebeği beslerken bir yüz maskesi takılması, annenin dokunduğu çevre yüzeylerinin düzenli olarak temizliği ve dezenfekte edilmesi önerilir. ABD Hastalık ve Kontrol Merkezi önerisine göre anne COVID 19 kesin tanı ya da tanı açısından araştırılıyorsa bebek ve anneye ayrı odalarda bakım sağlanması ilk seçenekken, hastanede beraber kalması planlanıyorsa viral enfeksiyonun bulaşmasına yönelik önlemler alınmalıdır. Bebeğin anneden en az 2 metre mesafede beşiğinde uyuması, anne ve yenidoğan arasında bir perde gibi fiziksel bir bariyerin kullanılması gibi önlemler alınabilir (15).

Emzirme sırasında COVID tedavisi alan annelerin bebekleri anne sütü ile az miktarda ilaca maruz kalır. Hidroksiklorokin (HCQ) ve klorokin COVID 19 tedavisinde kullanılabilen antimalarial ilaçlardır. Aminokinolonların korneal deposit ve pigmenter retinopati olası yan etkileri nedeni ile hidroksiklorokinin gebelik ve laktasyon üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada fetuste konjenital malformasyon riskinde artış veya diğer neonatal advers etkisi gözlenmemiştir ve aynı çalışmada HCQ tedavisi 200 mg/gün alan annelerin emzirdiği bebeklerinin 12 ay izlemi sonucu görme veya nörogelişim üzerine olumsuz bir etki gözlenmemiştir (24). Bu nedenle gebelik ve laktasyonda hidroksiklorokini COVID-19 tedavi dozunda alan annelerin bebeklerin okuler toksisite ve nörogelişim takibi gerekebilir. Erişkin COVID tedavisinde klinik deneyler bağlamında kullanılan bir ilaç olan remdesivir viral RNA polimerazı inhibe eden nükleotid analogu ön ilaçtır. Ebolavirüs, SARS CoV ve MERS CoV' a karşı etkinliği gösterilmiş olup, in vitro çalışmalarda SARS CoV2' ye de etkili olduğu saptanmıştır (25). Remdesivir'in anne sütüne geçişi hakkında hiçbir bilgi yoktur. Ancak Ebola ile enfekte olan bir anneden 36. gestasyonel haftada doğan ve postnatal 45. dakikada Ebola RT-PCR pozitif olan bir hasta postnatal 19.günde remdesivir ile tedavi edilmiştir. Kreatinin düzeyleri yakından izleme alınan bebeğin takibinde hiçbir advers etki gözlemlenmediği bildirilmiştir (26). Tocilizumab romatolojik hastalıklarda kullanılan ve IL-6 inhibitörü olup COVID 19 tedavisinde klinik deney bağlamında kullanılmaktadır (27). Emzirme döneminde tocilizumab'ın klinik kullanımı hakkında çok az bilgi mevcuttur. Romatoid artrit nedeni ile, tocilizumab alan az sayıda annede ile yapılan bir çalışmada, aylık verilen tedavi sonrası annelerin sütünde, sadece küçük miktarlarda tocilizumab tespit edilirken, 6 aya kadar izlenen bebeklerde bildirilen gelişim geriliği ya da ağır enfeksiyon gözlenmezken, ancak canlı aşılarda bu dönemde uygulanmamıştır. Gebelik döneminde çok az miktarda transplasental geçiş olması ve anne sütünde oldukça düşük düzeyde saptanması nedeni ile güvenli kabul edilir ancak emzirme döneminde ilacın güvenlik profilini netleştirmek için konsantrasyon ölçümü yapılması önerilir (28). COVID-19 tedavisinde klinik deneyleri devam eden deneysel bir ilaç olan favipiravir anne sütüne ekskrete edilir. Yapılan hayvan deneylerinde teratojenik olduğu kanıtlanması nedeni ile gebelikte kontrendikedir ve doğurgan yaş kadınlarda kullanımı gerektiğinde kontrasepsiyon önerilir. Ayrıca favipiravir metabolik yolağından sorumlu enzim sisteminin (esas olarak aldehid oksidaz) immatur olması nedeniyle 1 yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir (29).

SONUÇ

Yeni ortaya çıkan bilimsel kanıtlar ışığında gebe ve yenidoğan COVID-19 yönetimi giderek gelişmekte olup burada özetlenen yaklaşımlar mevcut kanıtlara dayanmaktadır. COVID-19 pandemisinde erişkin hastalara kıyasla pediatrik hastalarda bulgular daha hafif seyretse de yenidoğanların daha savunmasız olduğu göz önünde tutulmalı, yenidoğanlarda

hızla solunum sıkıntısı gelişebilmesi nedeni ile yakın izlem ve gerekli müdahalelerin yapılabilmesi için COVID-19 olan tüm yenidoğanların YDYBÜ'ne kabul edilmesi gerekmektedir. Vertikal bulaş açısından doğumdan hemen sonra gebelerden amniyon sıvısı, kordon kanı, plasental doku ve yenidoğan farengeal sürüntü örneği SARS-CoV-2 RNA açısından değerlendirilmeli ve yenidoğan serolojik takibe alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chu-Xia Deng. The global battle against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Int J Biol Sci* 2020;16:1676-7.
2. Qing Cao, Yi-Ching Chen, Chyi-Liang Chen, Cheng-Hsun Chiu. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020;119:670-3.
3. Zeng LK, Tao XW, Yuan WH, Wang J, Liu X, Liu ZS. First case of neonate with COVID 19 in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:279-80.
4. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 29:105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951. [Epub ahead of print]
5. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrom – coronavirus -2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020 Apr 2. doi: 10.3345/cep.2020.00493. [Epub ahead of print]
6. Tanu Singhal. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020;87:281-6.
7. Lu Qi, Shi Yuan. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol* 2020 Mar 1. doi: 10.1002/jmv.25740. [Epub ahead of print]
8. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020 Mar 26. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
9. Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, et al. Neonatal Resuscitation and Postresuscitation Care of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed SARS-CoV-2 Infection. *Am J Perinatol*. 2020 Apr 8
10. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7.
11. Laishuan Wang, Yuan Shi, Tiantian Xiao, Jianhua Fu , Xing Feng, Dezhi Mu, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med* 2020;8:47.
12. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis (Lond)* 2020 Apr 1:1-3.
13. De Luca D. Managing neonates with respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:e8.
14. Wang C, Zhou YH, Yang HX, Poon LC. Intrauterine vertical transmission of SARS-CoV-2: what we know so far. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Apr 7.
15. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr* 2020 Apr 3:e13010. doi: 10.1111/mcn.13010. [Epub ahead of print]
16. Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and Clinical Features of Coronavirus disease 2019 in Children. *Clin Exp Pediatr* 2020 Apr 6. doi: 10.3345/cep.2020.00535. [Epub ahead of print]
17. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, Li Min L, Sarah L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020 Mar 23. pii: S0002-9378(20)30343-4.
18. Anderson PO. Breastfeeding and Respiratory Antivirals: Coronavirus and Influenza. *Breastfeed Med* 2020;15:128.
19. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis* 2020; pii: ciaa225.
20. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020 Mar 26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878. [Epub ahead of print]
21. Huan Liang. Ganesh Achary. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:439-42.
22. Mullins E, Evans D, Viner R, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/uog.22014. [Epub ahead of print].
23. Royal College of Obstetricians & Gynecologists (2020). Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 2: Published Thursday 26 March. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-26-covid19-pregnancy-guidance.pdf>.
24. Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojaco A, Marchesi A, et al. Follow up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005;25:86-9
25. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. [Epub ahead of print]
26. Dörnemann J, Burzio C, Ronsse A, Sprecher A, De Clerck H, Van Herp M, et al. First Newborn Baby to Receive Experimental Therapies Survives Ebola Virus Disease. *J Infect Dis* 2017;215:171-4.
27. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020 Apr 6. doi: 10.1002/jmv.25801. [Epub ahead of print]
28. Saito J, Yakuwa N, Kaneko K, Takai C, Goto M, Nakajima K, et al. Tocilizumab during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and infant serum. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1505-7.
29. Hayden FG, Shindo N. Influenza Virus Polymerase Inhibitors in Clinical Development. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:176-86.