



COVID-19: Pediatrik Açıdan Bakış

COVID-19: A Pediatric Point-Of-View

Meltem Gümüş¹, Reyhan Gümüştekin¹, Anna Carina Ergani¹, H.Haldun Emiroğlu¹

¹Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Konya, Turkey

ÖZ

Son yılların en büyük küresel problemi haline gelen COVID-19 Pandemisi ile birlikte ülkemizde ve dünyada toplumsal yaşam, eğitim, sağlık, ekonomi, iktisadi ve idari düzende hızlı ve güçlü değişiklikler ortaya çıkmıştır. Tüm insanlığın varlığını tehdit eden bu durum hem günümüz hem de gelecek düşüncelerimizi değiştirmiştir. Etkili yöntemlere rağmen vaka ve yoğun bakım tedavi ihtiyacı olan hasta sayısı azalmakla beraber devam etmektedir. Çocuklarda COVID-19'un erişkinlere göre daha nadir ve daha hafif seyrettiği gözlenmiştir. Ancak günümüz bilgilerine göre çocuklarla ilgili tedavi önerileri erişkin çalışmalarına göre ve çocuk hastanın durumuna göre planlanmalıdır. Bu gözden geçirme çalışmasında yaşanan pandemi sürecinin çocuklara olası etkileri ile ilgili durum literatür eşliğinde ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, çocukluk dönemi, gastrointestinal sistem, pandemi

ABSTRACT

With the COVID-19 pandemic, which has become the most significant global problem in recent years, rapid and intense changes have occurred in social life, education, health, economy, financial and administrative order both in Turkey and the World. This situation that threatens human existence has changed the thoughts of today and the future. The number of cases and patients in need of intensive care treatment is decreasing; however, despite the effective methods, it continues. Compared to adults, it has been observed that COVID-19 is rarer and milder for children. Nonetheless, according to today's knowledge, treatment recommendations for children should be planned according to adult studies and the condition of the pediatric patient. In this review study, the situation regarding the pandemic period's possible effects on children is discussed with the literature.

Keywords: COVID-19, childhood, gastrointestinal system, pandemic

COVID-19 GENEL BİLGİLER

Yeni Coronavirüs Hastalığı 31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Vuhan kentinde ortaya çıkmış, ardından hızla dünya üzerinde yayılmıştır. Bu salgınla birlikte ülkemizde ve dünyada toplumsal yaşam, eğitim, sağlık, ekonomi, iktisadi ve idari düzende hızlı ve güçlü değişiklikler ortaya çıkmıştır. Tüm insanlığın varlığını tehdit eden bu durum hem günümüz hem de gelecek düşüncelerimizi değiştirmiştir.

Koronavirüs insan ve hayvanları etkileyebilen virüs ailesidir. Bu virüsü tanımlamak için 'Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)' corona virüs (CoV)

tanımlaması kullanılmaktadır. Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) tarafından ilk kez görüldüğü yıl olan 2019 da eklenerek SARS-CoV-2 terimi kullanılır. Hastalık 'Koronavirüs hastalığı 2019' kısaltması COVID-19 olarak adlandırılmıştır (1). Belirli bir zaman diliminde bir toplumda ortaya çıkan hastalığa epidemi denir. Bu hastalık tüm dünya geneline yayılır ise pandemi şeklinde tanımlanmaktadır. COVID-19 pandemi olarak kabul edilmiştir. COVID-19 damlacık enfeksiyonu ile kişiden kişiye bulaşır. Virüs teması sonrası hastalık ortaya çıkma süresi 3-14 gündür (ortanca 5.1 gün), 24 güne kadar uzayabileceği bildirilmiştir (2,3).

Corresponding Author: Meltem Gümüş

Address: Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Konya, Turkey

E-mail: meltemdorum@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 06.04.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 27.04.2021



Asemptomatik veya hastalık belirtilerini gösteren bireylerde inkübasyon döneminde de bulaş gösterilmiştir (4). Türkiye'de ilk olgu bildirimini 10 Mart 2020, hastalığa bağlı ölüm 17 Mart 2020 olarak raporlanmıştır. Sağlık Bakanlığı öncülüğünde Bilim Kurulu oluşturulmuş salgın yayılımını engelleyici düzenlemeler başlatılmıştır. Tüm Dünya Ülkelerinde COVID-19 enfeksiyonu bildirilmiş olup Nisan 2021 tarihinde dünyada 129902402 vaka, ülkemizde 3400296 vaka olduğu öğrenilmiştir. Dünya genelinde 2831815 Ölüm, Türkiye'de 31892 Ölüm mevcuttur (5).

COVID-19 Pediatristler Neler Bilmeli?

Korona virüsler tek sarmallı, zarflı RNA virüsleridir. Virüsün yüzeyinde bulunan çıkıntılar latince 'korona' yani 'taç' benzetilmesinden dolayı bu ismi almıştır (6). Bu virüs tüm RNA virüsleri arasında en büyük genoma sahip olmaktadır. Ayrıca pozitif polariteli oldukları için RNA polimeraz enzimi içermezler. Genomları zarfla çevrilidir. Bu özellikler sayesinde farklı replikasyon sistemleri vardır. Mutasyon ve rekombinasyon özellikleri ile yeni ortamlara uyum sağlama yeteneğine sahiptir. Hayvanlarda hastalıklar oluşturabilen koronavirüslerin insanlarda enfeksiyona neden olabileceğinin keşfi 1960'lı yılların sonudur (7). Tüm insan koronavirüslerinin, doğal konakçılardan virüs bulaşmasını sağlayan ara konakçı hayvan kökenleri (evcil hayvanlar vs) vardır. Yeni koronavirüs hastalığının yarasalardan insanlara bulaştığı düşünülmektedir. Bu virüsün son yıllarda SARS, middle east respiratory sendrom (MERS) ve COVID-19 gibi üç pandemi geçmişi vardır.

Çocuklarda COVID-19'un erişkinlere göre daha nadir ve daha hafif seyrettiği gözlenmiştir. Bu durumun kesin nedeni henüz saptanamamakla birlikte pek çok teori öne sürülmüştür. Çocukların dışarıda daha az zaman geçirmeleri ve virüse daha az maruz kalmaları, kış aylarında sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdikleri için virüslere karşı erişkinlerden daha yüksek antikor düzeyine sahip olmaları ve immun sistemlerinin halen gelişmekte olmasıyla patojenlere erişkinlerden daha farklı yanıt veriyor olabilecekleri teorilerden bir kısmıdır. Çocuklardaki viral reseptörlerin dağılımı, matürasyonu ve fonksiyonundaki değişikliklerin de viral hastalıkların seyrini etkilediği düşünülmektedir. Virüs hedef hücre içine girerken akciğer, kalp, böbrek, gastrointestinal sistemde (GIS) bulunan ACE reseptörünü kullanır. Bu bağlanma afinitesi SARS-CoV replikasyon hızı ve hastalık şiddetinin belirleyicisi olarak kabul edilmiştir (8). Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE)-2'nin akciğerlerin koruyucu mekanizmasında da rol oynaması, çocuklarda ciddi akciğer hasarının daha az olmasını açıklayabilir (9). Hepatit A aşılması adaptif immunitede çapraz reaksiyon sonucunda COVID-19'a karşı koruyucu olabilir. Hepatit A aşısı COVID-19 enfeksiyonunun mukozal yüzeyde sınırlı kalmasını sağlayarak alt solunum yoluna inişini ve mortaliteyi azaltıyor olabileceği düşünülmektedir (10).

Ayrıca çalışmalar yaygın BCG aşılmasının COVID-19 yayılımını yavaşlattığını ve mortaliteyi azalttığını öngörmektedir (11).

COVID-19 Hakkında Gastroenterolog ve Hepatologlar Neler Bilmeli?

Koronavirüsler ruidovirales takımının, coronoviridae familyasından dört cins olarak sınıflandırılmıştır. Bunlardan α ve β koronavirüsler sadece memelileri, γ ve δ koronavirüsler sıklıkla kuşları enfekte ederler. α ve β koronavirüsler insanlarda solunum yolu hastalığına, hayvanlarda gastroenterite neden olurlar. Hayvanlarda bulaşıcı gastroenterit virüsü, enterik ishal virüsü olarak tanımlanabilirler (12). SARS-CoV-2'nin bağırsak semptomları, ACE-2'yi eksprese eden intestinal epitelyal hücrelerin istilası ile ilişkili olabilir (13).

COVID-19 damlacık yolu ve virüsle kontamine olmuş yüzeylere temas ile bulaşır. Çocuklarda gaita ile virüs atılımı olabilmektedir. Semptom başlangıcından 5 gün sonrasında 4-5 hafta sonrasına kadar vakaların yaklaşık %30'unda virüs atılımı saptanmıştır. Bu durumun fekal bulaş açısından anlamlı olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır (14).

Hastalarda pulmoner tutulum dışında kardiyak, gastrointestinal sistem (GIS), nörolojik, hemotopoetik sistem ve kas tutulumu görülebilir. Transaminazların yükselmesiyle fark edilebilen karaciğer hasarı oluşabilir. Sıklıkla artmış Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) değerleri ile birlikte daha az oranda artış gösteren serum bilirubin değerleri mevcuttur. Erkek cinsiyet, ileri yaşın karaciğer disfonksiyonu için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu durumun artmış viral yük nedeniyle olduğuna inanılmaktadır (15). COVID-19 enfeksiyon ile ilişkili karaciğer hasarının mekanizması net anlaşılmamıştır. Hasar doğrudan viral enfeksiyon ilişkili olabileceği gibi sistemik inflamasyon, hipoksi ve reperfüzyon disfonksiyonu, çoklu organ yetmezliği, kullanılan ilaçların hepatotoksik etkileri ile ilişkili olabilir. Enfeksiyonun tetiklediği sitokin fırtınası karaciğer hücrelerinde hasara neden olabilir (16). Safra yollarındaki epitelyal hücrelerin hepatositlerden 20 kat fazla ACE-2 reseptörü üretmeleri nedeniyle, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun safra yollarındaki epitelyal hücrelerde hasar meydana getirebileceği öne sürülmüş olsa da, alkalen fosfataz (ALP), bilirubin ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerinde yükselmenin nadiren bildirilmiş olması ve histopatolojik incelemelerde hepatositler ve safra yolu hücrelerinde belirgin hasar saptanmamış olması nedeniyle olası mekanizmanın virüsün doğrudan hasarı olmadığı öne sürülmektedir (16,17).

Bulaşın Önlenmesi ve Kontrol

DSÖ insanlar arasında damlacık yoluyla bulaşan COVID-19'un yayılmasının azaltılması ve önlenmesi için beş başlık altında önlemler almıştır. Triyajın sağlanması, erken tanı,



kaynağın kontrolü, tüm hastalara standart önlemlerin uygulanması, temas, damlacık ve aerosolizasyon oluşturan işlemlerde hava yoluyla yayılma riskine karşı önlemler, idari kontrollerin uygulanması, çevresel ve teknik kontrollerin yapılması bu önlemlerdendir (18). Bu öneriler çerçevesinde Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi düzenlemiş olup güncel verilerle uygulamaları başlatmıştır (19).

Kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımı bulaşın önlenmesi ile hastalığın sonlandırılmasında temel basamağı oluşturur. Virüs temas ve damlacık yoluyla enfeksiyona neden olduğu için hasta ya da taşıyıcı olabilecek kişilerle 1 metre temas mesafesi konulması önerilmektedir. Temas yoluyla bulaşmayı engellemek için şüpheli yüzeylere dokunma sonrası el hijyeni sağlanmalıdır. KKE kullanımı özellikle sağlık çalışanlarında ortam ve yapılan sağlık müdahalesine göre değişebilir. Entübasyon, bronkoskopi gibi işlemlerde cerrahi maskelerin koruyuculuğu yeterli olmayıp N95/FFP2 gibi özellikli maskeler kullanmak gerekir. Bunun haricinde önlük, eldiven, gözlük ve siperlik kullanımı direkt temas durumunda gereklidir (20).

Toplum Temelli Önlemler (TTÖ), tüm solunum yolları enfeksiyonlarından korunmada etkilidirler. El hijyeni sağlama, kişisel ve çevresel temizlik ve görgü kurallarına uyulması bunlardandır. Sosyal mesafe önlemleri toplum içerisinde diğer bireylerle yakın teması en aza indirme yaklaşımıdır. Bireysel olarak karantina ve kendi kendine izolasyonu, toplum bazlı olarak kalabalıktan kaçınma, okullar ve işyerleriyle ilgili önlemler ya da gerektiğinde buraların kapatılmasını ve toplantıların iptalini kapsar. Sosyal mesafe önlemleri bireyler, aileler ve topluluklar için gelir kaybı ve destek servislerine gereksinimde artış gibi ikincil durumlara neden olabilir. Toplumdaki tüm bireylerin karantinaya veya kendi kendine izolasyona ihtiyaç duymaları halinde temel ilaçlar, ev gereçleri ve yiyecekler için önceden plan yapmaları önerilmektedir. Karantina salgını yavaşlatmak için kullanılabilir. Bulaş oranını azaltmada tek etkin müdahale karantinedir (17).

KLİNİK BELİRTİLER

-Genel Belirtiler

Yeni koronavirüs enfeksiyonu kliniği asemptomatik enfeksiyondan sistemik tutulumla hatta 'Akut Solunum Sıkıntısı sendrom' (ARDS) ve çoklu organ yetmezliğine kadar geniş bir spektruma sahiptir (21). Çocuklarda klinik semptomların hafif ve anormal radyolojik bulgunun olmadığı Hafif Tip, ateş, solunum yetmezliği ve organ fonksiyon bozukluğu nedeniyle yoğun bakımda izlenmesi zorunlu olan Ağır Tip şeklinde iki klinik tipe ayrılabilir (19). Hastalarda hafif grip benzeri semptomlar belirgindir. Sıklıkla ateş, öksürük ile birlikte yorgunluk gözlenir. Bazen boğaz ağrısı, balgam varlığı, göğüste sıkışma hissi, konjunktivit gibi belirtiler gözlenebilir. Solunum

sıkıntısı bulguları kliniğe eklenebilir. Ölüm görülebilir. Bu bulgular COVID-19 enfeksiyonunu diğer solunum sistem enfeksiyonlarından ayırmak için bir farklılık taşımaz. Çoğu enfekte çocukta bulgular hafiftir ve prognoz iyidir. Çoğu çocuk hastanın semptom başlangıcından sonraki 1-2 hafta içerisinde iyileştiği görülmüştür. Myokard tutulumu bildirilmiştir. Ayrıca hastalarda nörolojik tutulum ve kas tutulumu da görülmektedir (22,23). Hastalarda karaciğer etkilenmesi görülebilir. Karaciğer hasarı genellikle geçici olup kendiliğinden düzelebilir. Ciddi yetmezlik bulguları geliştiğinde ek tedaviler gerekli olabilir. Klinisyenler özellikle risk grubunda olmak üzere tüm hastalarda karaciğer disfonksiyonu konusunda dikkatli olmalıdırlar. Hastalığın ilerlemesine bağlı ARDS, sepsis, kardiyak yetmezlik, şok, akut böbrek yetmezliği ve hipoksik ensefalopati bildirilmiştir. Çocuklarda yaş klinik gidişat açısından önem taşımaktadır. 1 yaş altında olanların 1-17 yaş grubundaki hastalara göre daha yüksek oranda hastane ve yoğun bakım ihtiyacı olduğu dikkati çekmektedir. Bir çalışmada çocuklarda eşlik eden komorbid durumlar sorgulanmış olup hastaların yaklaşık dörtte birinde astım dahil kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve malignite, kemoterapi, radyoterapi, hematopoetik hücre veya solid organ nakli veya yüksek doz glukokortikosteroid kullanımı gibi immunsupresyon durumlarından en az birinin eşlik ettiği görülmüş (24). Ayrıca orak hücreli anemi, kronik karaciğer hastalığı, endokrin bozukluğu, morbid obezitesi olan hastalar ve diyalize giren kronik böbrek hastalarında ağır hastalık için artmış risk olduğu düşünülmektedir (25). İmmun yetmezliği bulunan kişilerde gastrointestinal, kardiyovasküler, nörolojik, hematopoetik sistem dahil ekstrapulmoner bulgularla seyredebileceği vurgulanmıştır (26). Çocuklarda pandemi döneminde ilk kez Avrupa'dan olmak üzere pek çok ülkeden multisistemik tutulumu olan ateşli çocuk hastalar bildirilmiştir. İlk planda Kawasaki hastalığına benzetilen bu durum, CDC ve DSÖ tarafından COVID-19 ilişkili çocuklarda görülen multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak tanımlanmıştır (27). Yirmi bir yaş altında COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş veya temaslı olan, yüksek ateşi bulunan, laboratuvar bulgularının inflamasyonu desteklediği, hastane yatışı gerektirecek kadar ağır klinik tablo ile seyreden ve en az iki sistem tutulumunun olduğu hastaların başka klinik bir tablo ile açıklanamıyorsa MIS-C olarak değerlendirilmesine karar verilmiştir. Genel olarak bulgularının COVID-19 enfeksiyonundan yaklaşık 2-4 hafta sonra ortaya çıktığı, Kawasaki hastalığına benzer klinik bulguların olduğu, GIS bulgularının sık görüldüğü, bu hastalarda saptanabilen koroner arter bozukluğunun sınırlı ve geçici olduğu tespit edilmiştir. MIS-C hastalarında interlökin (IL)-6, IL-10 ve IL-17 düzeylerinin yüksek olduğu, CD4+ ve CD8+ ve natural killer hücrelerinde azalma olduğu, ayrıca endoglin, kazein kinaz proteinine karşı antikorların varlığı gösterilmiştir (28,29).

- Gastrointestinal Sistem Belirtileri

SARS-CoV-2 enfeksiyon etkileri sadece solunum sistemi ile sınırlı değildir. Virüs vücuda girdikten sonra viremi yoluyla diğer organ sistemlerine ulaşır (30). 2002 yılı SARS salgınında hastaların %16-73'ünde genellikle klinik başlangıcında diyare bildirilmiştir. 2012 yılı MERS salgınında diyareye ek olarak karın ağrısı belirtilerinden bahsedilmiştir. SARS-CoV-2'de GIS tutulumu nispeten diğer organ sistem tutulumlarına oranla daha az gözlenir. İştahsızlık, karın ağrısı, diyare ve kusma başlıca GIS belirtilerindedir. Karın ağrısının yoğun bakım yatışı gereken hastalarda diğerlerine göre daha sık olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların bir kısmında bulantı ve diyarenin, ateş ve solunum belirtilerinden daha önce ortaya çıktığı vurgulanmıştır (31). Hekimler bu açıdan dikkatli olmalıdır.

GIS belirtilerine ve virüsün dışkıda varlığını belirleme amacına yönelik çalışmalar mevcuttur. Çin'de yapılmış bir çalışmada GIS belirtilerine sahip 74 hastanın %28'inde solunum belirtileri olmadığı tesbit edilmiş, GIS semptomu olmayanlarla karşılaştırıldıklarında ise yüksek ateş, transaminaz yüksekliği ile birlikte daha şiddetli hastalık bulguları olduğu görülmüştür (32). Lin ve arkadaşları vakaların yarısından fazlasında GIS belirtileri olduğunu bildirmiş, bunların 6 tanesine üst GIS endoskopisi yaparak özofageal kanama, erezyon ve ülserleri görüntüleyerek aldıkları biopsilerde virüsü tespit etmişlerdir. Hastaların bir kısmında fekal örneklerde virüs üretmişlerdir (33). Koronavirüs enfeksiyonunda viral reseptör olan ACE-2 sadece akciğerde değil özofagus epitelinde, ileum ve kolonda da bulunmuştur. Bundan dolayı GIS etkilerini ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Ayrıca virüsün diğer patojenlere karşı GIS geçirgenliği arttırdığı ve enterosit malabsorbsiyonuna neden olarak diyare gibi enterik bulguları oluşturduğu düşünülmektedir(34). COVID-19 hastalarında vasküler hasar enfeksiyon sürecinde gerek enflamasyona sekonder endotelial etkilenme ile gerekse hastalığa bağlı dehidratasyon, immobilizasyon gibi nedenlerle görülebilmektedir. Sitokin artışının da tromboza yatkınlığı artırabildiği bildirilmiştir (35).

TANI**- Laboratuvar Bulguları**

Hastaneye pnömoni ile başvuran hastalarda en sık tespit edilen laboratuvar anormallikleri lökopeni, lökositoz, lenfopeni ve transaminaz yükseklikleridir. COVID enfeksiyonunda lenfosit sayısı sıklıkla azalmaktadır. İnfantlarda erişkinlere göre bağışıklık sistemi görece olgunlaşmamış olup bağışıklık sistemi yanıtındaki farklılıklar nedeni ile lenfopeni görülemeyebileceği unutulmamalıdır. Bunlara ek olarak hafif trombositopeni ve laktat dehidrogenaz (LDH) yükseklikleri bildirilmiştir. Yüksek kan üre nitrojeni, kreatin, potasyum, trigliserid tespit edilebilir. Genel durumu kötü hastalarda kardiyak troponin-I, pro-BNP yüksekliği, aPTT uzaması ve D-Dimer

yüksekliği, ferritinde artış gözlenebilir ve bu durum kötü prognozla ilişkilendirilebilir. Kreatin kinaz (CK) ve myoglobin seviyelerinde yükseklikler olabilir. Kas hasarı, kas ağrısı varlığında serum CK seviyesi anlamlı derecede yüksek olduğunda tanımlanmaktadır. Ek organ hasarlarının eşlik ettiği rabdomiyoliz olguları bildirilmiştir (22). Artmış enflamasyon göstergelerinden CRP ve sedimentasyon yüksekliği, prokalsitonin değerlerinde yükseklik beklenir. Arter kan gazı değerlerinde kliniği kötü hastalarda parsiyel oksijen basıncı, bikarbonat değerleri ve karbondioksit seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Pıhtılaşma sistemindeki hasarlanma sonucunda D-Dimer ve trombosit seviyelerinde anormallik izlenebilmektedir. D-Dimer yüksekliğinin hastalık şiddeti ile körele olduğu, enfeksiyonu şiddetli geçirenlerde değerler daha yüksek olduğu görülmüştür. Kompleman 3 ve 4 değerlerinde düşme, IL-2, IL-1β, IL-6, IL-7 ve IL-10, granülosit koloni stimülan faktör, monosit kemoatraktan protein-1, TNF-α gibi enflamatuvar sitokin ve kemokinlerin özellikle kritik hastalığa sahip olanlar olmak üzere tüm COVID-19 hastalarında anlamlı bir biçimde arttığı belirlenmiştir (36,37). Artmış enflamatuvar sitokin düzeyleri saptanan hastaların postmortem incelemelerinde, akciğer, GIS, kalp gibi organlarında doku nekrozu, interstisyel makrofaj ve monosit infiltrasyonu gösterilmiştir (38).

COVID-19 tanı testleri moleküler ve serolojik testleri içerir. Seroprevalans için serolojik testler kullanılırken, nükleik asit tespiti altın standarttır. Testler, hastalığın evresine ve serolojik yanıtı göre seçilmelidir. Nazal ve orofarengeal sürüntü, trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj örneklerinden gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tanıda kullanılmaktadır. Hedeflenen genler çeşitlidir. Ülkemizde RdRp (RNA'ya bağlı RNA polimeraz) gen fragmanını hedefleyen RT-PCR kiti kullanılmaktadır. Hastalığın 8. Gününden sonra PCR pozitifliği saptanamayabilir. Bu nedenle klinik belirtiler ile PCR test pozitifliğinin korelasyonu net değildir (39). Mevcut verilere dayanarak, DSÖ tanı için hızlı antijen ve antikor testlerini önermemekte, ancak bu testlerin sürveyans çalışmalarında kullanımını teşvik etmektedir. Çocuklarda görülen MIS-C hastalarında göze çarpan laboratuvar patolojileri, akut faz yanıtlarında aşırı yükseklik, albumin düşüklüğü, LDH ve trigliserid yüksekliği, ferritin, IL-6 yüksekliği, troponin ve beyin natriüretik peptid yüksekliğidir (40).

- Görüntüleme Bulguları

Akciğer grafisi hastalığın yol açtığı buzlu cam manzarasını göstermede erken dönemde duyarlı olmamakla beraber özellikle çocuk hastalarda başlangıç görüntüleme yöntemi olarak kullanılmalıdır. Akciğer grafisinde bilateral, özellikle orta ve alt zon yerleşimli, periferik ağırlıklı, düzensiz sınırlı dansite artışı ve konsolidasyon görülür. Pnömotoraks veya plevral efüzyon şüphesi olan hastalarda grafi kullanılabilir. Etkilenen akciğer kısmı arttıkça hastalık ciddiyeti artar. Normal akciğer

grafisinin bu hastalığı ekarte ettirmediği unutulmamalı ve kliniği uyumlu olgular bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmelidir (41). İnce kesit akciğer BT (yüksek çözünürlüklü BT) hastalığın erken tespiti ve takibinde önemli rol oynamaktadır. Çocuklarda tipik akciğer BT bulguları özellikle periferik ve alt loblarda buzlu cam opasiteleri, iki taraflı çoklu lobuler ve subsegmental alanlarda konsolidasyon, interlobuler septal kalınlaşma veya subplevral bulgular şeklindedir. Bu infiltrasyonların yaygınlaşması, sayıca artması ve dansite artışı progresyonu gösterir. İki haftalık süreçte çoğunlukla konsolidasyon en belirgin hale gelmektedir. Tipik olmayan BT bulguları, plevral efüzyon, lenfadenopati varlığı ve kavite oluşumudur. Bu bulguların ayırıcı tanısı dikkatle yapılmalıdır. Belirtilerin başladığı dönemde BT normal görülebilir. (42). Bulaşıcılık riski nedeniyle hastaların hızlı tanı alması izolasyon ve hemen tedavi planlaması açısından önem arz etmektedir. Tanıda temel yöntem olan RT-PCR testinin erken dönem negatif olabilmesi, bu testin ulaşılabilirliğindeki kısmi zorluklar ve BT'nin çekim kolaylığı dünyanın birçok yerinde gereğinden fazla çekim yapılmasına neden olmaktadır (43).

TEDAVİ

Koronavirüs hastalığı için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavide viral RNA sentez inhibitörleri, virüsün hücre içine girişini engelleyici tedaviler ve immun modülatörler-immunoterapiler kullanılmaktadır (44). Solunum sıkıntısı veya hipoksisi olan çocuklarda oksijen tedavisi, bakteriyel enfeksiyon bulgusu olan çocuklarda ise antibiyotik tedavisi gibi destek tedaviler önerilir(45). İnfluenza ile uyumlu klinik bulguları olan hastalarda, İnfluenza mevsimi geçtiği ve COVID-19'a bir etkinliği gösterilmediği için oseltamivirin ampirik tedavide kullanılması önerilmez, sadece influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Favipiravir influenzaya etkili olduğu için, bu ajanın kullanıldığı hastalarda, influenza tanısı doğrulansa bile oseltamivir eklenmesi gerekmez. MIS-C olgularında sıvı ve elektrolit desteği yapılırken eşlik edebilecek miyokardit tablosu göz önüne alınarak sıvı resüsitasyonunda dikkatli olunmalıdır. Kawasaki kriterlerini (klasik ya da inkomplet) karşılayan olgularda intravenöz immunglobulin (IVIG) başlanmalıdır. Literatürde yine adolesan yaş grubunda solunum dışı semptomlar ile başvurup hızlıca MIS-C klinik ve laboratuvar bulguları geliştiren olguda IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) tedavisi ile başarılı sonuç bildirilmiştir (46). Olguların antiviral tedavi endikasyonları SARS-CoV-2 PCR sonucu ve ağır pnömoni bulguları gözetilerek, T.C. Sağlık Bakanlığı Rehber'i ışığında değerlendirilmelidir. Olası olguda yada komplike olmamış pnömoni hastada PCR testi için örnekler alınır ve ampirik tedavi başlanır. Hastane dışında izolasyon önerilir. T.C. Sağlık Bakanlığı 1 Eylül 2020 tarihli COVID-19 Rehberi'nde (19) Çocuklar için önerilen tedavi seçenekleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Çocukluk Çağında Tedavide Kullanılabilecek İlaçların Dozları ve Uygulama Şekilleri

İlaç İsmi	Günlük Çocuk Dozu ve Uygulama Yolu	Tedavi Süresi (Gün)
İlk Tercih		
Hidroksiklorokin 200 mg tablet	İlk gün 6.5 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat; ilk gün maksimum doz: 400 mg/doz; devamında 2-5. günlerde 3.25 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat; maksimum doz 200 mg/doz	5 gün
İlerleme Durumunda veya Alternatif Tedavi		
Lopinavir 250 mg/ Ritonavir 50 mg tablet	14 gün - 6 ay arası çocuklarda: Lopinavir komponenti 16 mg/kg PO BID 6 ay - 18 yaş arası: 15-25 kg: 200 mg-50 mg PO BID 26-35 kg: 300 mg-75 mg PO BID >35 kg: 400 mg-100 mg PO BID	10-14 gün
15 Yaşında Büyük Çocuklarda		
Favipiravir 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün

-Aşı Çalışmaları

Tüm Dünyada yeni koronavirüs enfeksiyonun önlenmesi için aşı çalışmaları başlatılmıştır. Virüsün konak hücre içine girişini belirleyen virüs zarf yapısının bileşeni olan spike proteindir. Koronavirüs insanlarda bulunan ACE-2 reseptörüne bağlanarak hücre içine girmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda virüsün spike proteinine karşı oluşturulan antikorların koruyucu etkisi ispatlanmıştır (47). İnsanda immun yanıtı indüklemek için virüsün spike proteinin ifadesini sağlayan bir messenger RNA kullanılmıştır. COVID-19 aşı çalışmalarına her ülke ya da kurum aynı başlangıç noktası ile başlamamıştır. COVID-19 Aşı Tipleri: Şu anda dünya çapında COVID-19 için yaklaşık 176 farklı aşı geliştirilmektedir. Bu aşılarda farklı teknolojiler denenmektedir. Bazı teknolojiler daha önce lisanlı herhangi bir aşıda kullanılmamıştır.

Komple viron aşıları: Bunlar, canlı attenüe (zayıflatılmış) aşılardır ve inaktif aşılardır.

Nükleik asid bazlı nükleik (DNA ve mRNA) aşıları: Bu tip aşılarda bağışıklık tepkisine yol açan bir koronavirüs proteini için genetik yapının (DNA veya mRNA şeklinde) kullanılması hedefleniyor. Nükleik asit, insan hücrelerine yerleştirilir. Bu hücrelerde virüs proteininin kopyaları çıkarılır. Kopyalanan çoğu zaman virüsün başak [Spike(S protein)] proteinidir. RNA aşısında, virüsün genetik kodunu taşıyan RNA bir kişiye enjekte edilir. Enjekte edilen kişinin hücreleri, bu genetik kodu kullanarak S proteini üretir ve bağışıklık sistemini harekete geçirir. En önemli avantajları hızlı şekilde üretilebilmeleridir

Viral vektör aşıları: Bu aşılarda başka bir virüs, aşı adayının virüsünün genetik materyalini kişiye taşır. Bu tür aşılarda, bağışıklık sisteminde güçlü bir tepkiye neden olurlar.

Protein bazlı aşılar: Bu aşılar da koronavirüsün dış kaplamasını taklit eden protein parçaları veya protein kabuğu kullanılır.

Aşı araştırmalarında da, tüm klinik araştırmalar ile benzer bir süreç izlenir. Amaç, güvenli ve etkili bir aşıyı geliştirmektir. Bu sürece katkı vermek üzere, DSÖ COVID-19 aşılarına özel klinik araştırma tasarımı, uygulaması, değerlendirmesi ve takibi için yol gösteren özel bir rehber yayınlamıştır (48). Çocuklara ve COVID-19 pandemisine ilişkin bilgiler büyük ölçüde değişkendir. Çocuk hastalarda aşı etkinliğinin araştırılmasında, ciddi zarar riskinin potansiyel olarak önemli olduğu bu çalışmalara katılmaya çocukların kendi kendilerine onay verememesi bir zorluk yaratır. Pediatrik popülasyonda etkili bir aşı geliştirme çalışmaları için, MIS-C'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması önemlidir (49).

BESLENME

--Genel Beslenme Önerileri

DSÖ, sağlıklı beslenme önerilerinde taze ve işlenmemiş gıdalardan meyve, sebze, baklagiller, kabuklu yemişler, tam tahıllı besinler, et ve süt ürünlerini günlük ve düzenli olarak tüketmeyi önermektedir. Yeterli miktarda su içilmesini, şekerli ve kafeinli içeceklerden, tuzlu ve aşırı yağlı gıdalardan uzak durmayı tavsiye etmektedir. Yeterli ve dengeli beslenme sağlığı korumada önemli faktörlerden biridir. Pandemi dönemi, beslenme ile ilgili kendine özgü problemleri ortaya çıkarmıştır. Karantina koşullarında evde uzun süreli kalıma bağlı ortaya çıkan beslenme düzensizlikleri, temiz ve sağlıklı gıdaya ulaşım zorluğu sorunların başlıcalarındandır. Hareketin kısıtlanması eklendiğinde uzun vadede sağlığın korunmasında kritik öneme sahiptir (50,51).

Besin takviyelerinin, vitamin ve mineral takviyelerinin bilinçsiz kullanımı yarardan çok zarar getirebilir. Protein-enerji malnutrisyonunun hücrel immünitede bozulma ve çeşitli mekanizmalar ile bağışıklıkta değişikliklere neden olduğu ve enfeksiyon ilişkili ölümleri artırdığı bilinmektedir. Malnutrisyonda selenyum, çinko gibi eser elementlerin eksikliği bağışıklığı olumsuz yönde etkilemektedir. Doğru beslenme hem enfeksiyondan korunmada hem de COVID-19 tanılı hastalarda direnci artırarak iyileşme adına önem taşımaktadır. Ayrıca obezitenin de bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkilediği ve kronik sistemik enflamasyon yanıtına yol açabileceği bilinmektedir. Tüm bu nedenlerle pandemi döneminde sağlıklı beslenme pek çok açıdan önem arz etmektedir (52).

--Tanılı Hastalarda Beslenme

COVID-19 nedeni ile hastaneye yatan hastalarda beslenme tedavisi yönetimi için Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism [ESPEN]) tarafından

hazırlanmış uzman görüşü ve beslenme rehberi yayınlanmıştır (52). Gerek hastanede gerek evde takip edilen hastalar yaşları, nutrisyonel durumları, aktivite düzeyleri, komorbid hastalıkları göz önünde bulundurularak günlük enerji ve makro besin ihtiyaçları açısından değerlendirilmelidirler. Yaklaşık 25-30 kcal/kg/gün enerji sağlayan, 1 g/kg/gün protein içeren, enerji kaynağı olarak yağ/karbonhidrat oranı 30/70 olan bir diyet programı önerilebilir. Erişkin vakalarda akut hastalığın ilk günlerinde hipokalorik beslenme (%70'i geçmeyecek şekilde) sağlanmalı, 3.günde total enerji ihtiyacının %80-100'ünün verilmesi hedeflenmelidir. Protein ihtiyacı 1-1.5 g/kg/gün şeklinde hesaplanmalı, protein hedefine 3-5. günlerde ulaşılması amaçlanmalıdır. Total parenteral nütrisyonda glukozun infüzyon hızı 5 mg/kg/dk'yı geçmemelidir. Lipit miktarı hastaya göre ayarlanmalı ve 1,5 g/kg/gün düzeyinin altında tutulmalıdır. Çocuk hastalar için ayrı öneriler yoktur. Tat alımında belirgin azalma yaşayan hastaların lezzet problemleri nedeniyle gıda alımını reddedebileceği, bulaş nedeniyle hastane yemeklerini tüketmeyi istemeyişleri gibi pek çok nedenle yemek yemeyen/yiyemeyen hasta örnekleri mevcuttur. Bu sebeplerden dolayı iyi bir iletişim sağlanması her zamankinden daha fazla önem taşımaktadır. Eksiklerin yerine konması gerekli durumlarda enteral beslenme desteği önerilebilir. Lüzum halinde nazogastrik sonda ile beslenme veya sürecin uzayacağı düşünülen durumlarda perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) takılabilir. Yoğun bakımda takipli entübe olmayan hastalarda yeterli oral beslenmenin sağlanması hedeflenmeli, gerekirse enteral beslenmeye geçilmesi düşünülmelidir (52). Enteral beslenmenin sürekli vasıfta değil aralıklar halinde verilmesi tercih edilmelidir (53). Solunum desteği alan hastalarda enteral yol yeterince etkili kullanmadığı durumlarda periferik parenteral yol seçeneği de akılda tutulmalıdır. Şok tablosunda bulunan hastada hipoksemi, hiperkapni ve asidoz söz konusu ise enteral nutrisyon ertelenmeli, şok tablosu kontrol altına alındığında bağırsak iskemisi bulguları yakından takip edilip düşük dozda enteral beslenme başlanmalıdır. Diyare gözlenen vakalarda daha özenli olmak koşuluyla tüm hastaların sıvı almasını sağlayarak dehidratasyon engellenmelidir (52).

DSÖ; Anne sütünde virüs saptanmaması ve COVID-19 saptanan annenin bebeğine virüsü başlıca solunum sekresyonları ile taşıyacağından annenin istemesi durumunda emzirmenin devam ettirilmesini önermiştir. COVID-19 saptanan veya semptomatik olup COVID-19 şüpheli annelerin emzirme veya biberon ile besleme öncesi bebeğe dokunmadan önce ve emzirme sonrasında ellerini yıkamaları, emzirme süresince maske takılması ve sık sık yüzeylerin dezenfekte edilmesi önerilmektedir (54).

PROGNOZ

Mortalite oranları çeşitli çalışmalar arasında değişiklik göstermekle birlikte %2-5 aralığında seyretmektedir. Bunun nedeninin hasta özellikleri ve/veya semptomatik olgulara uygulanan test sonuçlarından etkilenen enfeksiyon prevalans oranları olabileceği öne sürülmektedir (23). COVID-19'un mortalite oranı (yaklaşık %3-7) SARS-CoV (%10) ve MERS-CoV (% 35) ile kıyaslandığında daha düşüktür (55). Hastalığın güncel mortalite oranlarını tespit etmek için erken olabilir. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalıkları ve şeker hastalığı kötü prognozda esas risk faktörleri olarak kabul edilebilir. Taşikardi ve/veya takipne varlığının, oksijen saturasyon düşüklüğü kötü prognozla ilgili vital bulgulardır. Yüksek ateş, öksürük, halsizlik varlığı, kas ağrısı ve diyare bulgularının oluşunun prognostik açıdan öngörücü olmadığı bildirilmiştir. Hızlı klinik kötüleşme yüksek ölüm oranlarına neden olabilir (56,57). Çin'de fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, akciğerlerdeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) salınımının yaş ile ters orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir (58). ACE-2'nin akciğer koruma mekanizmasında etkin rolü olduğu bilinmektedir, bu fizyolojik özelliğin de pediatrik olguların COVID-19 pnömonilerini daha hızlı ve hafif atlatmalarına katkı sağladığı, mortalite oranlarının düşük olma sebebi olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Son yılların en büyük küresel problemi haline gelen COVID-19 Pandemisi, gün geçtikçe daha kötü sonuçlara yol açmaktadır. Dünyada ve Ülkemizde salgınla mücadele kapsamında pekçok önlem ele alınmıştır. Etkili yöntemlere rağmen vaka ve yoğun bakım tedavi ihtiyacı olan hasta sayısı azalmakla beraber devam etmektedir. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonuna yönelik tedaviler ile ilgili, bugün için bilimsel kanıt düzeyi yeterli olan veri bulunmamaktadır. Bu nedenle çocuklarla ilgili tedavi önerileri erişkin çalışmalarına göre değerlendirilmeli ve çocuk hastanın durumuna göre planlanmalıdır. Pandeminin Ülkemizde seyri ve etkilerini anlayabilmek için geniş araştırmalar planlanmalıdır.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. (Coronavirus disease (COVID-19) (who.int)). World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19); 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/events-as-they-happen> [accessed 28.03.2021].
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirüs (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL); 2020.
3. Şeker M, Özer A, Tosun Z, Korkut C, Doğrul M. TUBA-COVID-19 Pandemi Değerlendirme Raporu; 2020.
4. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med 2020;382:970-1.
5. (WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, n.d.; World Health Organization. 2021. <https://covid19.who.int> [accessed 05.04.2021].
6. Fehr AR, Perlman S. Coronavirüs: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol 2015;1282:1-23
7. Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human coronavirüs: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. Viruses 2012;4:3044-68.
8. Feyzioğlu B. SARS-CoV-2 Kökeni. J Biotechnol and Strategic Health Res 2020;Ozel sayı:1-9.
9. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? J Microbiol Immunol Infect 2020;53(3):371-2.
10. Sarialioğlu F, Belen Apak FB, Haberal M. Can Hepatitis A Vaccine Provide Protection Against COVID-19? Exp Clin Transplant 2020;18:141-3.
11. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. medRxiv 2020.
12. Zhou P, Fan H, Lan T, et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. Nature 2018;556:255-8.
13. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. J Med Virol. 2020;92:747-54.
14. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO; 2020.
15. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. J Clin Transl Hepatol 2020;8:18-24.
16. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(20):10970-5.
17. Acar T, Demirel EA, Afşar N, et al. Nörolojik Bakış Açısından COVID-19. Turk J Neurol 2020;26:56-106.
18. WHO-World-Health-Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid -19 Rehberi. 03.09.2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>
20. WHO-World-Health-Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19) and considerations during severe shortages. [https://www.who.int/publications/i/item/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)-and-considerations-during-severe-shortages](https://www.who.int/publications/i/item/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-(covid-19)-and-considerations-during-severe-shortages) [accessed 23.12.2020].
21. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirüs Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-20.
22. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv 2020.
23. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirüs Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020:1239-42.
24. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirüs Disease 2019 in Children and Teens. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/children/symptoms.html>. [Accessed 17.03.2021]



25. United States Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease (COVID-19). People who are at higher risk for severe illness. <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0625-update-expands-covid-19.html> [Accessed 29.03.2021]
26. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2352-71.
27. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) distributed via the CDC Health Alert Network May 14, 2020.
28. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell* 2020;183:968-81.
29. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020;130:5942-50
30. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:687-690.
31. 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;323:1061-9.
32. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020;69:1002-9.
33. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020;69:997-1001.
34. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020;158:1518-9.
35. Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(2):146-51.
36. Chen F, Liu ZS, Zhang FR, et al. First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:E005.
37. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
38. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
39. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA* 2020.
40. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
41. Ceylan N, Savaş R. Covid-19'un Radyolojik bulguları. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği.* 2020:33-44.
42. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology* 2020:200370.
43. Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology* 2020;295:16-7.
44. Hoffmann C. Available from: https://amedeo.com/CovidReference02_fr.pdf
45. Onay ZR, Eyüboğlu TŞ, Aslan AT. Çocuklarda Covid-19. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği.* 2020:135-47
46. Deza Leon MP, Redzepi A, McGrath E, et al. COVID-19 associated pediatric multi-system inflammatory sendrom. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;pii:061
47. Kim E, Erdos G, Huang S, et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. *EBioMedicine* 2020;55:102743.
48. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines, n.d <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines> [Accessed 09.04.2020]
49. Çocukların Aşılması. Türk Tabipler Birliği COVID-19 Pandemisi 10. Ay Değerlendirme Raporu. Tanır G, Şf 40. https://www.ttb.org.tr/haber_goster.php?Guid=5b50dd24-5993-11eb-a234-396657807ef8. [Accessed 18.01.2021]
50. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr* 2020.
51. Dunn CG, Kenney E, Fleischhacker SE, Bleich SN. Feeding Low-Income Children during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med* 2020;382:e40.
52. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr* 2020;39(6):1631-8.
53. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48-79.
54. World Health Organization (WHO). Country and Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19). March 20, 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> Accessed July 8, 2020.
55. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020;35:1545-9.
56. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
57. Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Eur Respir J* 2020;55:2000524.
58. Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sciences* 2006;78:2166-71.