

Konuřmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):1-6

Çocuklarda Covid-19 enfeksiyonu tedavisi

Covid-19 treatment in children

 Özlem Özgür Gündeřlioęlu¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı. Adana, TÜRKİYE

Giriş

Koronavirüsler zarflı, tek zincirli RNA virüsleridir. İnsan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63 ve HKU1 genellikle kendini sınırlayan, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar.

Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentinde pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen olguların artışıyla birlikte bunun yeni bir koronovirüs alt tipi ile oluştuğu saptandı ve etken SARS-CoV-2 hastalık koronavirus hastalığı 19 (COVID-19) olarak adlandırıldı. 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak kabul edildi. Çocuklarda her yaş grubunda enfeksiyon görülmekte ancak yaş arttıkça COVID-19 görülmeye sıklığı arttığı bildirilmiştir. Çocukların genellikle index vaka olan ev halkı üyelerinden enfekte olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda COVID-19 erişkinlere kıyasla daha hafif seyirlidir. 18 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde ise 20 yaş ve altı çocuk hastalarda asemptomatik enfeksiyon oranı %15-42 arasında bildirilmiştir. Ancak immün yetmezlik, altta yatan kronik hastalığı olan hastalarda ağır seyirli hastalık gelişmektedir. Çocuklarda halen COVID-19 tedavisi net olmayıp hasta bazlı tedavi önerilmektedir.

Epidemiyoloji

Çocuklarda olguların büyük kısmını asemptomatik ve hafif seyirli olgular

oluşturduğu için sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Tüm olguların %15-22'sini çocuk hastaların oluşturduğu tahmin edilmektedir. Çocuklarda yaş arttıkça görülmeye sıklığı artmaktadır. 0-4 yaş arası çocuklarda %17.4, 5-10 yaş arası çocuklarda %18.6, 11-13 yaş arası çocuklarda %25.7, 14-17 yaş arası çocuklarda %38.3 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.

Klinik

Çocuklarda COVID-19 olgularında Dong ve arkadaşları klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerine göre hastalık şiddetini tanımlamıştır. Buna göre; herhangi bir klinik ve radyolojik bulgusu olmayan ama nazofaringeal sürüntü de SARS-CoV-2 PCR pozitifliği bulunan hasta asemptomatik, akut üst solunum yolu enfeksiyonu bulgusu olan ancak klinik ve radyolojik olarak pnömonisi olmayan hasta hafif dereceli, solunum yolu bulguları ve pnömoni tanısı olan hasta orta dereceli, dispne, siyanoz gibi ilerleyici bulguları olan ve hasta ağır dereceli olarak tanımlanmıştır. COVID-19 çocuklarda genellikle hafif seyirlidir. 7780 laboratuvar olarak doğrulanmış COVID-19 tanılı çocuk vakanın değerlendirildiği metaanalizde olguların %19.3'ü asemptomatik, %42 hafif seyirli, %39 orta ve %2 ağır seyirli hastalık olarak bildirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda çocuklarda %40-70 arasında ateş yakınması %37-64.5 öksürük yakınması en sık görülen belirtilerdir.

Yazının geliş tarihi: 25.03.2022

Yazının kabul tarihi:25.03.2022

Sorumlu Yazar: Özlem Özgür Gündeřlioęlu, Doçent Doktor, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana. Tel: 0505 5677801, E-posta: ozlemozgur1978@yahoo.com

Gastrointestinal yakınmaların %22 oranında saptandığı bildirilmiştir. Bir yaş altı çocuklarda ateş ve oral alım bozukluğu daha sık saptanmaktadır. Tat ve koku kaybı erişkinlere göre daha az saptanmakta olup çocuk hastaların bu yakınmaların farkında olamayabileceği düşünülmektedir. Avrupa'da 25 merkezin katıldığı bir çalışmada median yaşı 5 yaş olan PCR ile doğrulanmış SARS-COV-2 enfeksiyonu tanısı alan 582 çocuğun değerlendirildiği çalışmada hastaların %62'sinin yatırılarak izlendiği ve %8 hastanın yoğun bakımda izlendiği bildirilmiştir. Çocuklarda ve adolesanlarda SARS-CoV-2 ilişkili ölüm nadir olarak olup mortalite oranı %0.8 olarak bildirilmiştir. Şubat 2021'de 7 ülkenin (Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, Güney Kore, UK, USA) verileri incelendiğinde 0-19 yaş arası çocuklarda mortalite her 100000 kişide 0.17 olarak bildirilmiştir. Hastalığın şiddetli seyretmesindeki en önemli risk faktörü altta yatan kronik hastalık ve immun supresyon oluşturan hastalık varlığıdır. Hastalığın ağır seyretmesine neden olan risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çocuklarda COVID-19 şiddetini arttıran risk faktörleri

- Nörolojik Hastalık
- Metabolik Hastalık
- Konjenital kalp hastalığı
- Obezite
- Diabet
- Astım
- Kronik Pulmoner Hastalık
- Orak Hücre Anemisi
- İmmun supresyon
- Prematürite
- Down Sendromu

Tanı

Klinik ve radyolojik şüpheli olgular nazofaringeal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 PCR pozitifliği olması durumunda doğrulanmış vaka olarak kabul edilir. Klinik şüphesi olan ancak ilk testi negatif olan hastalarda 24-48 saat sonra testin tekrar edilmesi önerilmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda balgam, trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj gibi alt

solunum yollarına ait örneklerin alınması önerilmektedir. D-dimer yüksekliği, C-reaktif protein (CRP) artışı, Laktat Dehidrojenaz (LDH) yüksekliği, troponin yüksekliği gibi bazı laboratuvar değerlerinin hastalığın şiddetini belirleyici özellik gösterdiği bildirilmiştir. Alt solunum yolu tutulumu olan hastalarda radyolojik değerlendirme yapmak gerekir. Toraks tomografisinde en sık buzlu cam görünümünde opasiteler ve konsolidasyon bulgusu saptanır. Plevral efüzyon nadirdir.

Tedavi

COVID-19 yeni bir hastalık olması nedeniyle hastaneye yatış endikasyonları özellikle pandemi başında net değildi. Ancak genel olarak; kritik hastalığı olan, şiddetli hastalığı olan, ağır alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan, altta yatan hastalığı olanlar (immün supresif durum) ve 30 günden küçük ateşli yenidoğanların yatırılarak izlenmesi önerilmektedir.

Çocuklarda destekleyici tedavide ateş düşürmek için genel ateş yönetimi önerileri geçerlidir. Pandemin erken dönemlerinde nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların COVID-19 hastalığının şiddetini arttıracığı yönünde endişeler bulunmakta idi ancak yapılan çalışmalar nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların hastalığın şiddetini arttırıcı etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

Antitrombotik Tedavi

COVID-19 hastalarında trombotik komplikasyonlar %1-2 oranında saptanmıştır. Tromboz gelişen hastaların çoğunun ≥ 12 yaş olduğu bildirilmiştir. Tromboz için risk faktörü olan hastalarda antitrombotik tedavi verilmelidir. Kanser, obezite, santral venöz kateter varlığı, D-dimer >5 kat artış, tromboz öyküsü, tromboza genetik yatkınlık gibi durumlar diğer hastalıklarda olduğu gibi COVID-19 için de tromboz riskini arttırmaktadır.

Antiviral Tedavi

Çocuklarda antiviral tedavi konusunda henüz randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiş net bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Kritik ve ağır seyirli hastalığı olanlarda ve orta dereceli

hastalığı olup altta yatan hastalığı bulunan hastalarda antiviral tedavi önerilmektedir. Antiviral tedavi olarak çocuklarda remdesivir ve baricitinib önerilmektedir.

Remdesivir

Bir nükleotid analogu olup RNA bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu yapar.

≥12 yaş ve kilo ≥40 kg Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (US Food and Drug Administration: FDA) onayı var. ≥3.5 kg çocuklarda acil kullanım onayı var. Bulantı, Kusma, transaminaz artışı ensık bildirilen yan etkileridir.

Baricitinib

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan janus kinaz inhibitörüdür. immunomodülatör etkisi yanında virüsün hücreye girişini azaltma etkisi de vardır. Erişkinlerde remdesivir ile kombinasyonunun mortaliteyi azalttığı bildirilmiş. FDA 2 yaşından büyük, Hastaneye yatırılmış solunum desteği ihtiyacı olan ve ekstrakorpoiyal membran oksijenizasyonu (ECMO) ihtiyacı olan hastalarda acil kullanım onayı vermiştir.

Favipiravir

Pandeminin başlangıç merkezi olan Wuhan'da kullanılmıştır. Ayrıca İtalya, Japonya, Rusya, Ukrayna, Özbekistan, Moldova ve Kazakistan, Bangladeş, Mısır, Hindistan, Türkiye'de kullanılmıştır. Favipiravir, bir ön ilaçtır. Ribonükleik asit (RNA) bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Favipiravirin İnfluenza A ve Ebola, Batı Nil virüsü, Sarıhumma virüsü, Lassa virüse karşı etkili olduğu daha önceden bilinmektedir. Favipiravirin çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Çocuklarda devam eden randomize kontrollü çalışmalar var. Erişkin çalışmalarının sonucunda viral klerensin diğer antivirallere ve pleseboya göre daha hızlı ve yüksek oranda olduğu bildirilmektedir.

COVID-19 Tedavisinde Diğer İlaçlar

Pandeminin başından bu yana Klorakin- Hidroksiklorakin, Hidroksiklorakin-Azitromisin, Ivermektin, nitozoksanid gibi pek çok ilacın tedavide adı

geçmesine rağmen bu ilaçların tedavide kullanımı önerilmemektedir.

Glukokortikoid Tedavisi

Çocuklarda COVID-19 tedavisinde glukokortikoidlerle ilgili devam eden çalışmalar var ancak sonuçları belli değil. Glukokortikoid tedavisine hasta bazında karar verilmesi önerilmektedir. Mekanik ventilasyon yada ek oksijen isteği olanlar ve hastalığın ilerlemesine neden olacak risk faktörü olan çocuklarda kullanımı genel olarak kabul görmektedir. Tedavide öncelikle Dexametazon tercih edilmeli ve düşük dozda verilmelidir. 10 gün yada hasta taburcu olana kadar (bunlardan hangisi kısa ise ona göre tedavi süresi ayarlanır) tedavinin devam edilmesi önerilir. Glukokortikoid tedavi dozları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaç dozları

İlaç	Doz
Dexametazon	0.15 mg/kg oral, IV günde tek doz (maks: 6 mg)
Prednizolon	1 mg/kg oral günlük tek doz(maks: 40 mg)
Metil prednizolon	0.8 mg/kg IV tek doz (maks:32 mg)
Hidrokortizon	<1ay: 0.5 mg/kg IV her 12 saatte 7 gün 0.5 mg/kg IV tek doz 3 gün ≥1 ay: 1.3 mg/kg IV her 8 saatte (maximum 50 mg/doz; maximum 150 mg/günlük total doz)

Maks: maksimum(en fazla)

İmmunomodulatör Tedavi

Tocilizumab

IL-6 Reseptörünü bloke eden monoklonal antikordur. FDA ≥2 yaş üstü kişilerde, sistemik glukokortikoid alan ve

oksijen ihtiyacı olan yada mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda acil kullanım onayı vermiştir. Erişkinlerde hastane yatış sıklığını, mekanik ventilasyon süresini ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Çocuklarda etkinliği bilinmemektedir. İmmun supresif hastalarda kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışma yok.

Aşağıdaki durumların varlığında kullanılmamalıdır:

- Hipersensitivite gelişmesi durumunda,
- Kontrol edilmemiş ağır ek enfeksiyon varlığında,
- Absolute nötrofil sayısı <1000 cells/microL ise
- Trombosit sayısı <50,000/microL ise,
- Alanine aminotransferazın (ALT) >5 kat artmış olması durumunda,
- Gastrointestinal perforasyon riski yüksek olan hastalarda,

Tocilizumab kullanımı sonrasında canlı aşı yapılacak ise son dozdan sonra en az 2- 4 hafta beklenmelidir.

Anakinra

IL-1 Reseptör inhibitörüdür. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Hiperinflamasyon yada ağır hastalıkta ağır solunum sıkıntısı varlığında verilebilir.

Hastaların Evde İzlemi

COVID-19'un ilerleme ve ağır seyirli olma ihtimali olan hastalarda evde izlem sırasında antiviral ilaçlar yada monoklonal antikolar kullanılabilir. Yaş<12 yaş, kilo ≥3.5 kg olan çocuklarda remdesivir kullanılabilir. Yaş ≥ 12, kilo ≥ 40 kg olan çocuklarda sotromivab, bebtelovimab, nirmatrelvir-ritonovir gibi monoklonal antikolar veya remdesivir kullanılabilir. İmmun supresif hastalık yada immün supresif tedavi alan hastalarda, teknoloji bağımlı hastalığı olan çocuklarda, çoklu altta yatan hastalığı olanlarda ve obez olan çocuklarda Sotromivab, Bebtelovimab, Nirmatrelvir-ritonovir gibi monoklonal antikoların, evde izlemi yapılacak olan çocuklarda kullanımı önerilmektedir.

Monoklonal antikoların erişkin çalışmalarında hastane yatışı ya da ölümü azalttığı bildirilmiştir.

Evde İzlem Yapılan Hastalarda İzolasyon

COVID-19'da viral saçılım median 15 gün (11-20 gün)dür. Semptomatik hastaların asemptomatik hastalardan daha uzun süre viral saçılıma neden olduğu bildirilmiştir.

Asemptomatik-hafif hastalık varlığında; semptomların başlangıcından sonraki 5 günde, en az 24 saat ateşsiz dönem ve diğer semptomların olmaması durumunda izolasyon sonlandırılabilir. Ancak 5. günde izolasyon kalksa da hasta 5 gün daha maske takmalıdır. Maske takamayacak ise en az 10 gün izolasyona devam edilmelidir.

Orta dereceli hastalığı olanlarda; Semptom başlangıcından sonra 10 gün izolasyona devam edilmelidir.

Ağır dereceli hastalığı olanlarda; PCR testi ile karar verilmelidir. Entübe olmuş ağır hastalarda semptom başlangıcından sonraki 20 gün izolasyona devam edilmeli ve en az 24 saat ateşsiz ise ve diğer semptomlar yok ise izolasyon sonlandırılabilir.

Orta ve ağır dereceli immün yetmezliği olanlarda; semptom başlangıcından sonra en az 20 gün sonrasına kadar izolasyona devam edilmeli ve test bazlı karar verilmelidir.

Test bazlı yaklaşım önerileri ise; 24 saat arayla en az 2 negatif test (antijen ya da PCR) olmalı ayrıca hastanın son 24 saatte ateşi olmamalı ve diğer semptomları düzelmiş olmalıdır. Tat koku kaybı varlığı devam edebilir ve izolasyon süresini etkilemez.

Hastada test pozitifliği 30 günden uzun sürüyorsa; ileri testlerin yapılması (genetik sekans, viral kültür) önerilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği gibi daha hafif immün supresyon yaratan durumlarda hastanın izlemine yapan birimlerce hastaya göre karar verilmesi önerilmektedir.

COVID-19 Korunma

COVID-19'dan korunmada maske kullanımı, el hijyeni etkin ve en ucuz yöntemlerdir. Ancak korunmada aşılama esas yöntemdir.

COVID-19 için geliştirilen ya da geliştirilmekte olan aşilar inaktif veya zayıflatılmış aşılardır. Bu aşilar rekombinan protein, vektör aracılı, DNA ya da RNA bazlı moleküler aşilar olmak üzere farklı yöntemlerle geliştirilmiştir. Aşıların başlıca nötralizan antikor oluşturarak bağışıklık oluşturduğu bildirilmektedir.

BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) aşısı 5 yaş ve üzeri için kullanım onayı almışken diğer aşilar 18 yaş üzeri için kullanım onayına sahiptir. Bunlar dışında farklı ülkelerde kullanılan farklı pek çok aşı bulunmaktadır.

COVID-19 aşısına yeterli yanıt geliştiremeyen kişiler (orta-ağır immun yetersizlik) ve ciddi yan etkiler nedeniyle aşılması tamamlanamayan çocuklarda maruziyet öncesi korunmada ≥ 12 yaş ve ≥ 40 kg çocuklarda Tixagemivab-cilgamivab kullanılabilir. Maruziyet sonrasında ise önerilen bir monoklonal antikor tedavisi yoktur.

Sonuç olarak COVID-19 çocuklarda hafif seyirli olsa da özellikle altta yatan hastalığı olan çocuklarda ölümcül olabilir. Hastalığı sorunsuz atlatan çocuklarda sonrasında gelişen multiinflamatuvar sendrom (MIS-C) ise çocuklar için hastalığı daha da önemli hale getirmektedir. Çocuk hastalara genellikle hastalığın ev içi yada akraba gibi yakın temaslı olduğu erişkinlerden bulaştığı bilinmektedir. Bu nedenle çocukların korunmasında erişkin ve adölesanların aşılması esastır.

Yazar Katkısı: Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: ÖÖG

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

Kaynaklar

1. Zimmermen 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;39:355-368.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 32. 2020. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200221-sitrep-32-COVID-19.pdf?sfvrsn=4802d089_2. Accessed March 2, 2020.
3. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Poraira K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID 19 Trends Among Person Aged 0-24 Years-United States, March 1-December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70:88-94.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* doi: 10.1542/peds.2020-0702.
5. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A Systematic Review. *EClinicalMedicine.* 2020 26;24:100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433.
6. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2020 Dec 17:archdischild-2020-320972. doi: 10.1136/archdischild-2020-320972.
7. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020 Sep 1;174(9):868-873.

8. Götzingler F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653-661.
9. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics*. 2020 Oct 22;14(1):40. doi: 10.1186/s40246-020-00290-4.
10. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2> (Accessed on September 21, 2020).
11. Marin BG, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS et al, Predictors of COVID-19 severity: A literature review *Rev Med Virol*. 2021 ; 31(1): 1-10.
12. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (Accessed 19.03.2022)
13. Prada L, D Santos C, Baião RA, Costa J, Ferreira JJ, Caldeira D. Risk of SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity Associated With Exposure to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol*. 2021 Dec;61(12):1521-1533.
14. Deville JG, Song E, Quellette CP. Edwards MS (eds), Torchia MM (eds). COVID-19: Management in children. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-children?search>.
15. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbetta L, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb;147(2):561-566.
16. United States Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. Ending isolation and precautions for people with COVID-19: Interim guidance. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html> (Accessed on January 17, 2022).
17. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516-27.