



COVID-19 ve Çocuk

COVID-19 and Child

Mehpare Sarı Yanartaş¹ , Selda Hançerli Törün¹ 

ÖZ

Yeni Koronavirüs 2019 hastalığı Betakoronavirus ailesinden şiddetli akut solunum yetmezliği koronavirus 2 (COVID-19) virüsünden kaynaklanmaktadır. COVID-19 hastalığı Çin, Wuhan'da büyük bir grup hastada görülen akut solunum yolu yetmezliği sendromu ile belirlenmiştir. Koronavirüsler fareleri, tavukları, hindileri, domuzları, köpekleri, kedileri, yarasaları, tavşanları, atları, sığırları ve insanları içine alan geniş birçok konak grubundan izole edilmiştir. İnsanlardaki CoV'un ana bulaş şekilleri damlacık enfeksiyonu, aerosolizasyon ve enfeksiyon nakletme özelliği olan eşyalardır. Virüsün gebelikte annden bebeğe geçip geçmediği belirsizdir. Enfeksiyonun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. İnsanlarda koronavirus enfeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi ağır akut solunum sendromuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Hastanede yatış gereken hastaların çoğunlukla bir yaş altı süt çocuğu olduğu ve eşlik eden hastalıklar olarak da çoğunlukla kronik akciğer hastalığı (astım), kardiyovasküler hastalık ve immünsüprese çocuklar olduğu tespit edilmiştir. Belirlenen kötü prognostik kriterler; lenfosit sayısı <800/µl veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer>1000 ng/ml'dir. Bilgisayarlı Tomografi tanı koymada veya ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. COVID-19 pnömonisinin tipik radyolojik bulguları interstisyel inflamasyon, yaygın konsolidasyon, tek taraflı veya bilateral yamasal tutulum ve buzlu cam opasiteleridir. Periferik ve subpleural tutulum olabilir. Büyük bir RNA'ya sahip olması, tekrarlayan kısımları fazla olması ve farklı türlerde farklı reseptörleri kullanması nedeni ile virüsü bloke etmek tedavinin en kısıtlayıcı noktalarındadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, çocuk

ABSTRACT

The novel Coronavirus disease 2019 is originated from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19), which is a member of Betacoronavirus. COVID-19 was detected in large group of patients with acute respiratory failure syndrome in Wuhan, China in December 2019. Coronaviruses were isolated from several hosts including mice, chickens, pigs, dogs, cats, bats, rabbits, horses, cattle and humans. The virus may be transmitted by droplet, aerosolization and contact. Whether the transition of virus from mother to baby during pregnancy is uncertain. Common symptoms of infection are fever, cough, and dyspnea. The severity of disease could differentiate from asymptomatic to severe acute respiratory syndrome. The patients indicated for hospitalization are under one year old infants or children with chronic lung disease (asthma), cardiovascular disease and immunosuppressed children. Poor prognostic criteria are determined as; lymphocyte count is <800 / µl or CRP> 40 mg / l or ferritin > 500ng / ml or D-Dimer > 1000 ng / ml. Computed tomography may be helpful for making diagnosis and differential diagnosis. Typical radiological signs of COVID-19 pneumonia are interstitial inflammation, widespread consolidation, unilateral or bilateral patchy involvement, ground-glass opacities. There may be peripheral and subpleural involvement. Blocking the virus is one of the most restrictive points of treatment due to its large RNA, several repetitive parts, and usage of different receptors in different types.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, child

¹Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: M.S.Y. 0000-0002-7035-6673;
S.H.T. 0000-0002-3216-2413

Sorumlu yazar/Corresponding author:
Selda Hançerli Törün, İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: seldahancerli@gmail.com

Başvuru/Submitted: 20.04.2020

Kabul/Accepted: 28.04.2020

Atıf/Citation: Sari Yanartaş M, Hancerli Torun S. COVID-19 and Child. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S40-S48. <https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0005>



Giriş

Yeni Koronavirüs ilk defa Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrindeki deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir markette çalışan 4 kişide ve aynı günlerde bu marketi ziyaret eden çok sayıda kişide akut solunum yetmezliği sendromu tespit edildiğinin açıklanmasıyla saptanmıştır. Hastalardan alınan örneklerin incelenmesi sonucunda 7 Ocak'ta, hastalığa neden olan virüsün Koronavirüs ailesinden olduğu anlaşılmış ve virüse Yeni Koronavirüs 2019 (2019-nCoV) adı verilmiştir. Yeni Koronavirüs resmi olarak SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış, yol açtığı hastalığın adı COVID-19 olarak belirlenmiştir.

Tüm dünyada COVID-19 hızlıca yayılmış ve 12 Nisan itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre bir milyondan fazla insan etkilenmiş ve yaklaşık yüzbin kişi bu sebeple vefat etmiştir. Yayınlanan ilk verilere göre bu pandemide çocuklar Çin'de %2,2, İtalya'da %1.2, Amerika Birleşik Devletleri'nde %1.7 oranında daha az oranda etkilendiği ortaya konmuştur. Bu yazıda epidemiyoloji ve çocukluk çağında COVID-19 güncel bilgiler ışığında ele alınacaktır.

Epidemiyoloji;

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir.

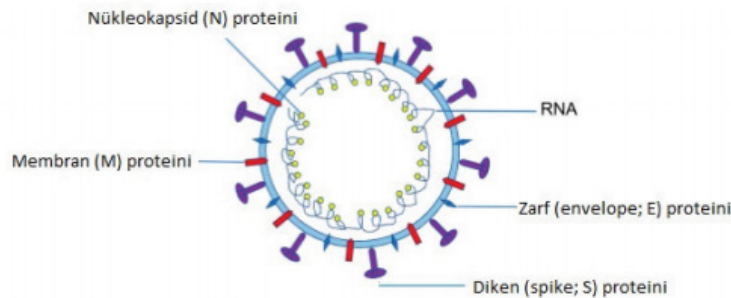
CoV, *Coronaviridae* familyası içerisindeki *Coronavirüs* cinsine dâhildirler ve 27-32 kb'lık pozitif-zincir RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. CoV'ler tüm RNA virüsleri içerisinde genom yapısı en iyi bilinen virüslerdir (Şekil 1). Tüm CoV'ler pleomor-

fiktir, yumru şeklinde peplomerlerden oluşan bir taç (corona) ihtiva ederler.

CoV'ler konak yelpazesinin ve hastalık tablolarının değişmesine yol açan yüksek mutasyon oranına sahiptirler. Fareleri, tavukları, hindileri, domuzları, köpekleri, kedileri, yarasaları, tavşanları, atları, sığırları ve insanları içine alan geniş bir konak grubundan izole edilmişlerdir.

İnsanlardaki CoV ana bulaşma şekilleri damlacık enfeksiyonu, aerosolizasyon ve enfeksiyon nakletme özelliği olan eşyalarladır. SARS ilk olarak 2002 yılında Çin'in bir şehri olan Guangdong'da "enfeksiyöz atipik pnömoni" olarak isimlendirildi ve Peiris ve arkadaşları tarafından Hong Kong Üniversitesi'nde tanımlandı. Viral genomu ilk olarak Kanada'da Vancouver Üniversitesi'nde üç hafta içerisinde sekanslandı. Altı ay içerisinde 29 ülkeye yayılarak 8098 kişiyi enfekte etti ve 774'ünün ölümüne sebep oldu. Bu salgın dünya çapında toplum sağlığında ve ekonomide tahminen 100 milyar dolar kayba neden oldu. SARS 1980'lerde HIV (insan immün yetmezlik virüsü) ortaya çıkmasından bu yana tıbbi virolojideki en önemli olay kabul edilmiştir.

Haziran 2012'de şiddetli akciğer hastalığından ölen bir Suudi erkek hastada Ortadoğu solunum sendromu (Middle East Respiratory Syndrome; MERS)na yol açan yeni bir koronavirüs türü tanımlanmıştır. 2012'den 29 Şubat 2020'ye kadar, dünya genelinde Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilen laboratuvarca doğrulanmış toplam MERS-CoV vaka sayısı 871'i ölüm olmak üzere 2.533'tür. MERS-CoV'la enfekte olmak, insanlarda yüksek ölüm oranları ile sonuçlanan ciddi hastalıklara sebep olmaktadır. Enfekte tek hörgüçlü develerle doğrudan veya dolaylı yakın temas, insan enfeksiyonlarının kayna-



Şekil 1. Koronavirüsün yapısı²⁶

ğidir ve enfeksiyonun insandan insana bulaşabildiği görülmüştür. Şimdiye kadar, gözlemlenmiş süreklilik arz etmeyen insandan insana bulaşmalar çoğunlukla sağlık tesislerinde meydana gelmiştir. MERS-CoV'un diyabet, böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı ve immün sistemi baskılanmış kişilerde daha ciddi hastalıklara yol açtığı anlaşılmıştır. Bu nedenle DSÖ, virüslerin potansiyel olarak dolaşımında olduğu bilinen çiftlikleri, pazarları veya ahır alanlarını ziyaret ederken hayvanlarla, özellikle tek hörgüçlü develerle yakın temastan kaçınılmalı uyarısını vermiştir. Bununla birlikte hayvanlara dokunmadan önce ve sonra düzenli olarak el yıkama ve hasta hayvanlarla temastan kaçınma gibi genel hijyen önlemlerine uyulması, gıda hijyeni uygulamaları dikkate alınmalıdır. İnsanlar çığ deve sütü veya deve idrarı içmekten veya düzgün pişmemiş et yemekten kaçınılmalı bilgilendirmelerinde bulunulmuştur.

Aradan uzun bir süre geçmeden 31 Aralık 2019'da DSÖ Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. İlk kaybedilen vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'dan bildirilen, 61 yaşındaki Çinli bir kadındır. İlerleyen günlerde ölen vaka bildiren ülkelerin sayısı giderek arttığı gibi Şubat ayı sonlarında yerli bulaşın yaşandığı ülkeler ortaya çıkmaya başlamıştır. Mart 2020 başı itibarıyla Çin'de salgının hızı yavaşlarken, İran, Kore Cumhuriyeti (Güney Kore) ve İtalya'da COVID-19 vakaları ve buna bağlı ölümler hızla artmaktadır. DSÖ 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir.

Klinik

İnsan CoV'leri soğuk algınlığının rinovirüsten sonra en sık 2. etkenidir. Ayrıca OC43 ve 229E 3-4 yılda bir ortaya çıkan salgınlardaki solunum yolu enfeksiyonlarının %5-30'unun sebebidir. Öksürük ile beraber soğuk algınlığı, burun akıntısı ve ateşten, bronşiyolit ya da pnömoni ile birlikte ASYE'ye kadar değişen bir yelpazede semptom ve bulgulara neden

olabilirler. Son verilerin 229 E'nin sert yüzeylerde kurduğunda 3 saate kadar ve oda ısısındaki salin solüsyonunda 6 güne kadar canlı kalabildiğinin gösterilmesi enfeksiyon kontrol uzmanlarının endişe duymasına neden olmuştur.

2019-nCoV esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile bulaşmaktadır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden bulaştırıcı olabilmektedir. Ayrıca virüsün plastik yüzeylerde 5 gün, kağıtta 4-5 gün, cam yüzeylerde 4 gün, alüminyum yüzeylerde 2-8 saat, cerrahi eldivenlerde 8 saat, çelik yüzeylerde 48 saat, ahşap yüzeylerde 4 gün kalabildiği gösterilmiş olduğundan temas ile bulaş açısından dikkatli olunmalıdır.

SARS'a bağlı ölüm raporu ilk olarak pnömoni tablosu görülen bir lokanta şefine aittir. SARS-CoV'nin doğal seyri günümüzde birkaç çalışma ile ortaya konmuştur. Başlangıç semptomları belli belirsiz ve tipik üst solunum yolu viral enfeksiyonu semptomlarıdır. Öksürük ve hafif ateş birkaç gün içerisinde hızla hastaneye yatmayı ve mekanik ventilasyonu gerektiren ağır pnömoni tablosuna dönüşür. Ateş, halsizlik, lenfopeni ve yükselmiş karaciğer enzimleri ile beraber sıklıkla PA-Akciğer grafisinde yaygın infiltratlar ve konsolidasyon ortaya çıkar. Kantitatif PCR çalışmaları viral yükün alt solunum yolunda yüksek fakat üst solunum yolunda düşük olduğunu göstermiştir. Üst solunum yolundaki ve dışkıdaki viral yük ilk 4 günde düşüktür ve hastalığın 10. günü civarında pik yapar. Bu durum semptomların başlamasından hemen sonra pik yaptığı bilinen influenza gibi diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarından zıt bir durumdur. SARS-CoV enfeksiyonunun bu alışılmadık durumu hastalığın başlangıcındaki düşük bulaş riskini ve bazı ülkelerdeki salgınlara neden birkaç vaka ile sınırlı olduğunu açıklayabilir. Daha önemlisi bu durum hastalığın erken evrelerinde toplanan nazofarengeal örneklerde RT-PCR testlerinin duyarlılıklarının neden düşük olduğunu açıklar. Hastalığın şiddeti

ve mortalitesi yaş ile ilişkilidir. En yüksek mortalite oranları 65 yaş üstünde görülürken (%53) en düşük oranlar 0-24 yaş grubunda görülmektedir. SARS'a yakalanan çocuklar nadiren yoğun bakıma ihtiyaç duymaktadırlar .

Çin'deki COVID olguların incelendiğinde salgının erken dönemine çocuk olguların sayısında artış olduğunu vurgulamaktadırlar. Dong ve arkalarının 2135 COVID çocuk olgusunun inceledikleri bir çalışmada ortalama yaş 7 (2-13) olduğunu; asemptomatik ve hafif vakaların çoğunlukta olduğunu; tüm çocuklar arasında %5,8 oranında akut solunum yetersizliği, ensefalopati, miyokardiyal hasar, koagülasyon disfonksiyonu ve akut böbrek hasarı gibi ciddi olguların olduğunu belirtmektedirler. Yazarlar bu yazıda 2019-nCoV ile SARS-CoV arasındaki aminoasit benzerliğini ve Angiotensin converting enzyme II (ACE2)'in hem SARS hem de COVID'de reseptör görevi olduğunu bildirerek bu reseptörün çocuklarda olgunlaşmasının olmadığı için çocuklarda ciddi semptomların düşük oranda görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Özellikle bir yaş altı %10,2 oranında ciddi vakaların görüldüğünü ve bu yaştaki çocuk vakalara dikkat edilmesini vurgulamaktadırlar.

Nüfusunun %22'sinin 18 yaş altı çocukların oluşturduğu Amerika Birleşik Devletler'inde hastalık önleme merkezinin nisan başı yayınladığı yazıda, tüm olgular arasında %1.7 oranında COVID olan çocuk olgu bildirilmiştir. Bu çocukların %73'ünde ateş, öksürük, nefes almada güçlük yakınması olduğu, ortalama yaşın 11 olduğu ancak %32 oranında 15-17 yaş arasında kümeleştiği bildirilmektedir. Hastanede yatış gereken hastaların bir yaş altı süt çocuğu olduğu ve eşlik eden hastalıklar olarak da çoğunlukla kronik akciğer hastalığı (astım), kardiyovasküler hastalık ve immünsüprese çocuklar olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında hafif ya da asemptomatik bulgulara sahip olan çocukların hastalığın daha büyük risk olduğu ileri yaştaki kişilere bulaştırılmasında kaynak olabileceği ve çocukların izolasyonunun önemini ortaya konmaktadır. Toplumsal virüs bulaşında çocuklar önemli rolü oynamaktadır. Veriler çocukların nazofaringeal taşıyıcılık da dahil olmak üzere daha çok üst solunum yolunda virüsü

taşıdıklarını göstermiştir. Tanı sonrası virüsün gayta ile birkaç hafta süreli fekal yayılımı da olacağından özellikle tuvalet eğitimi almamış sütçocukları ve çocuklarda bulaş fekal-oral geçişle mümkün olabilmektedir. Nazal sekresyonlar ve gayta ile uzamış virüs yayılımı okulda, evde ve bakım evlerinde virüsün toplumsal yayılmasında etkilidir.

Enfeksiyonun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş öksürük ve dispnedir. Asemptomatik vakaların da olması nedeniyle hafif seyirli olabileceği düşünülmekle beraber, insanlarda korona virüsün neden olduğu hastalık spektrumu ağır akut solunum sendromuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. 2143 çocuk hastanın ele alındığı bir çalışmada çocuk hastalar klinik özellikler şu şekilde özetlenmiştir;

1. Asemptomatik enfeksiyon: Herhangi bir klinik belirti ve bulgusu olmayan, 2019-nCoV nükleik asit testi pozitif olan hastalar
2. Hafif semptomatik: Ateş, yorgunluk, kas ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve hapsirme gibi akut üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olup, fizik muayenesinde solunum sistemi dinleme bulgusu olmayan hastalar veya ateş olmayıp sadece bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi sindirim semptomları olan hastalar
3. Orta: Pnömoni, sık ateş ve öksürük, çoğunlukla kuru öksürük, ardından prodiktif öksürük görülen ancak nefes darlığı gibi belirgin bir hipoksemisi olmayan hastalar veya klinik belirti ve bulgu olmayıp, sadece Toraks BT'sinde lezyonları görülen hastalar.
4. Ağır: Ateş ve öksürük gibi erken solunum semptomlarına ishal gibi gastrointestinal semptomların eşlik ettiği ve yaklaşık 1 hafta içinde hastalığın progrese olup dispne ve hipoksinin görüldüğü vakalar,
5. Kritik: Hastalığın hızla akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) veya solunum yetmezliğine ilerlediği ve şok, ensefalopati, kalp yetmezliği, pıhtılaşma disfonksiyonu ve akut böbrek hasarı gibi organ disfonksiyonlarının görüldüğü hastalar. Gebelikte anneden bebeğe vertikal yolla geçiş olduğu görüşü şüphelidir. Bunun en önemli örneği

vertikal bulaşla hasta olan SARS veya MERS yenidoğan olgularının olmamasıdır. Ayrıca enfekte anneden doğan bebeklerin SARS-CoV-2 testi incelemesinde amniyon sıvısı, kord kanı, yenidoğanın boğaz sürüntü örneği, anne sütü örneklerinde virüse rastlanmaması bu bilgiyi desteklemektedir. SARS-CoV-2 çocuklarda ve yenidoğanlarda asemptomatik enfeksiyondan ciddi solunum sıkıntısına kadar giden farklı klinik tablolara yol açabilmektedir.

Çocuklarda 16 Şubat 2020'ye kadar olan yayınlar incelendiğinde ölüm rapor edilmemiş; Koronavirüs hastalığı olan 3 yenidoğan bildirilmiştir.

- İlki 17 günlük ateş, öksürük, kusma ile başvuran ve evdeki hizmetçilerinde virüs saptanan, sonrasında annesinde virüs saptanan bir yenidoğan
- İkinci yenidoğan, annesi enfekte olan ve 5 günlükken ateş ile bulgu veren bir olgu
- Üçüncü yenidoğan ise annesi enfekte olan, semptomu olmayan ancak doğumdan 30 saat sonra viral nükleik asit testi pozitif saptanan bir olgudur.

Koronavirüs hastalığında yenidoğan bebeklerde nefes almakta güçlük, kusma, öksürük ve ateş sık görülmektedir. Şu ana kadar tanı alan yenidoğan olgularının yaşamsal bulguları stabil olup, hiçbirinde acil durum gelişmemiştir. Kesin tanı veya şüpheli COVID-19 tanısı olan anneden doğan bebek ile yakın temasta olan, resüsitasyon yapan yenidoğan uzmanlarının koruyucu ekipman (bone, koruyucu eldiven, N95 maske, önlük gibi) kullanması gerekmektedir. Annenin SARS-CoV-2 pozitif gelmesi durumunda yenidoğan izole edilmeli ve SARS-CoV-2 testi yapılmalıdır. COVID-19 saptanan yenidoğanlar negatif basınçlı odalarda veya yüksek etkili partikülleri filtre eden hava filtreli odalarda izlenmelidir. Bu odalara ziyarete izin verilmemelidir.

Çin'den yayınlanan en geniş seride, hastaların %81'inde hastalığın hafif semptomlarla seyrettiği ve bu grupta mortalitenin %2,3 olduğu; hastaların yaklaşık %5'inde ise solunum yetmezliği, septik şok ve multi-organ yetmezliği gibi komplikasyonlarla şiddetli seyrettiği ve bu hastaların yarısının öldüğü bildirilmiştir. Bu yazıda COVID-19 hastalarında tanı ve tedavi yönetimi için 3 aşamalı standardize bir evreleme sistemi önerilmiştir;

Evre 1 (Hafif) – Erken dönem, Viremi dönemi;

Bu aşamada SARS-CoV-2 primer olarak solunum sisteminindedir ve çoğalmaktadır. Tıpkı SARS-CoV gibi SARS-CoV-2 de hücreye giriş için ACE 2 reseptörünü kullanır. Bu reseptörler ağırlıklı olarak akciğer, ince barsak ve vasküler endotel hücrelerinde bulunur. Bu evre sıklıkla öksürük, halsizlik ve ateş gibi spesifik olmayan semptomlarla seyreder. Bu aşamada tanı solunum yolu örneğinden PCR, serumdan SARS-CoV-2 IgG, IgM, görüntüleme ve laboratuvar testleri ile konulur. Tam kan sayımında lenfopeni ve nötrofil ön plandadır.

Evre 2 (Orta şiddetli) – Pulmoner dönem;

Bu evrede lokalize enflamasyon ve viral devam ettiği ileri sürülmektedir. Klinikte öksürük, ateş ve hipoksi (hipoksi: PaO₂/FiO₂<300) ile seyredabilen viral pnömoni tablosu hakimdir. Akciğer görüntülemesinde bilateral infiltrasyonlar ve buzlu cam görüntüsü izlenir. Lenfopeni, transaminazlar ve sistemik inflamatuvar belirteçleri yükselir. Serum prokalsitonin değerlerinde yükselme beklenmez.

Evre 3 (Şiddetli) – Sistemik İnflamasyon;

Bu dönemde sistemik hiper-inflamasyonun geliştiği ileri sürülmektedir. Çalışmalarda ağır seyreden hastalarda IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, makrofaj sitümüle edici faktör1α (MSP 1α), TNF-α, CRP, ferritin, D-Dimer, troponin ve NT-proBNP düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu evrede şok, solunum yetmezliği, kardiyopulmoner kollaps, multi-organ tutulumu gelişebilir. Tedavide multi organ yetmezliği gelişmeden önce, sistemik inflamasyonu baskılamak amacıyla immün-modülatör ajanlar kullanılabilir. Bu aşamada tosilizumab (IL-6 inhibitörü), anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) gibi ajanlarla birlikte kortikosteroidler kullanılabilir. Yine IVIG bu hiperinflamatuvar süreçte uygulanabilecek tedavi seçeneklerinden biridir. Bu evrede klinik seyir ağır ve prognoz kötüdür dolayısıyla bu evrenin erken tanınması ve tedavisi kritik öneme sahiptir.

Laboratuvar

Hasta çocuk vakalardan tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, AST, ALT, total bilirubin, LDH, CPK, D-Dimer, troponin, C-reaktif

protein değerleri hekimin uygun gördüğü durumlarda istenebilir. Erişkin çalışmalardan elde edilen bulgulara göre kötü prognostik kriterler; lenfosit sayısı <800/µl veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer>1000 ng/ml'dir¹⁸.

Henry ve arkadaşların CoV hastalığı olan çocuklarda laboratuvar anormalliklerini inceledikleri bir makalede çocukların %69,6'sında lökosit sayımı normal; %15,2'inde lökositoz ve %15,2'sinde lökopeni saptanmıştır. Erişkin çalışmalarında kritik hastaların %80'inde, hafif olguların %25'inde lenfopeni olduğunu bildirilmiş ve hastalığın seyri ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Çocuklarda belirgin lenfopeni saptanamamasının nedeni yazarlar tarafından ağır olguların az görülmesi olabileceği düşünülmüştür.

COVID-19 hastalarında Bilgisayarlı Tomografi gibi radyolojik tetkikler tanı testi olmamasına rağmen tanıda ve ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir. COVID-19 pnömonisinin tipik radyolojik bulguları interstisyel inflamasyon ve yaygın konsolidasyon olarak bildirilmiştir. Çocuklarda tek taraflı veya bilateral yamasal tutulum veya buzlu cam opasiteleri görülür. Periferik ve subplevral tutulum olabilir. Buzlu cam genellikle ilk günlerde görülür ve sonraki günlerde konsolidasyona ilerleyebilir. Lenfadenopati genellikle görülmez ve plevral efüzyon nadirdir. Genel olarak, toraks BT'nin normal olması COVID-19'u dışlama- da yardımcıdır.

Wuhan Çocuk Hastanesinde 23 Ocak-8 Şubat tarihleri arasında faringeal sürüntü ile COVID-19 nükleik asit testi ile doğrulanan COVID - 19 enfeksiyonu olan 20 pediyatrik hastanın, toraks BT'lerinin incelendiği bir çalışmada olguların %60'ında buzlu cam opasiteleri, %50'sinde halo bulgusu olduğu saptanmıştır. Yine yazarlar tarafından pnömoni genellikle hafif seyirli olduğu için ve toraks BT'nin akciğer lezyonlarının değişikliklerini takip etmek ve değerlendirmek için etkili bir araç olarak subplevral zemin-buzlu cam opasitelerinde ve çevre halo ile konsolidasyonlarda karakteristik değişiklikler gösterebileceği vurgulanmıştır.

Tedavi

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamak-

tadır. Tedavi seçeneklerinin, randomize kontrollü çalışmalar çerçevesinde ve diğer bilimsel araştırmalar ile elde edilen bilgilere dayalı kullanımının, daha akılcı olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, içinde bulunulan durumun aciliyeti ve bilimsel verilerin kısıtlılığı nedeniyle, etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa veri bulunan tedavi seçenekleri, tüm dünyada yaygın bir şekilde bu hastalar için kullanılmaktadır. Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi, SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin erken başlanmasıyla daha yararlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, çocuklarda ilaçların olası yan etkileri de tedavi kararı verirken göz önüne alınmalıdır. Bugün için çocukluk çağında tedavi her bir hasta için ayrı değerlendirilmeli ve olası ağır vakalarda planlanmalıdır (Tablo 1).

COVID erken evrede kullanılan antiviral etkili ilaçlar tedavilerin belkemiğini oluşturmaktadır. Bu antiviraller içerisinde hücre kültüründe SARS-CoV-2 replikasyonunun inhibisyonundaki etkinliği test edilen iki ilaç umut verici etki göstermiştir. Ebola virüsü enfeksiyonunun tedavisi için geliştirilen deneysel bir ilaç olan 'remdesivir (GS-5734)'; ve sıtma ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan 'klorokin (CQ)'. Güncel yayınlar ışığında aday antiviraller ve etki mekanizmalarını özetlemek gerekirse,;

- TMPRSS2 inhibisyonu yaparak hücre girişini önleme mekanizması: "camostat mesilat"
- S proteinin/ACE hedef alarak membran füzyon inhibisyonu ile " arbidol"
- Viral girişi endositozu engelleyerek "hidroksiklorokin"
- Proteaz inhibitörü etkisiyle "lopinavir, darunavir"
- RNA bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu ile ribavirin, remdesivir, favipiravir".

SARS-CoV-2 bir RNA virüsüdür ve hücreye girdikten sonra kendi RNA polimerazı ile protein sentezi gerçekleştirmektedir. Büyük bir RNA genomuna sahip olduğu ve tekrarlayan kısımları fazla olduğu için bir basamakta virüsü bloke etmek tedavinin en kısıtlayıcı noktalarındandır. Ayrıca farklı türlerin

Tablo 1. Çocukluk Çağında Tedavide Kullanılabilecek İlaçların Dozları¹⁸

İlaç Adı	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
±		
Azitromisin 200 mg/5 ml süsp 500mg tb ²	1-5 ay çocuklar 10mg/kg/doz (maks doz 500mg/doz) > 6 ay çocuklar ve adölesanlar 10mg/kg ilk gün tek doz (maks doz 500 mg/doz). Devamında 5 mg/kg günde tek doz 2-5 gün boyunca (maks doz 250 mg/doz) toplam 5 gün	5 gün
İlerleme Durumunda veya Alternatif Tedavi		
Lopinavir 250 mg/ ritonavir 50mg tablet ²	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
Yoğun bakım ünitesine yatan, destek tedavilerine rağmen organ fonksiyonları bozulmaya devam eden kesin COVID-19 tanısı konulmuş hastalarda antiviral tedaviye ek öneriler; MAS ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda rehberin yoğun bakımda tedavi bölümüne başvurunuz.		

farklı reseptörleri kullanması, hücreye girişinde farklı yolları kullanmasının antivirallerin etkisini azalttığı düşünülmektedir.

Hastalığın ileri evresinde immun cevabın aktiflendiği dönemde IL-6 inhibisyonu yapan tocilizumab gibi ajanlar da makrofaj aktivasyon sendromunun tedavisinde önerilmektedir.

Bu tedavilerin yanısıra ko-enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik, venöz tromboz profilaksisinde anti-koagülanlar da destek tedavilerine eklenmesinde görüş birliği oluşmuştur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.S.Y., S.H.T.; Yazı Taslağı- M.S.Y., S.H.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.S.Y., S.H.T.; Son Onay ve Sorumluluk- M.S.Y., S.H.T.; Süpervizyon- S.H.T.

Author Contributions: Conception/Design of Study- M.S.Y., S.H.T.; Drafting Manuscript- M.S.Y., S.H.T.; Critical Revision of Manuscript- M.S.Y., S.H.T.; Final Approval and Accountability- M.S.Y., S.H.T.; Supervision- S.H.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.

2. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID19): situation report erişim: <https://who.sprinkl.com/> 12.Nisan 2020
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention external icon. *JAMA*. Published online: February 24, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
4. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
5. Poutanen S, Low B, Henry S, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348:1995-2005.
6. World Health Organization. 21 April 2004 Summary of probable SARS cases with onset of illness from Nov 2002 to July 2003. erişim: <http://www.who.int/csr/sars/country/en/> Şubat 2013.
7. Suudi Arabistan'da orta doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-COV) <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/HaberDetayi/2322> erişim:12.04.2020
8. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – The Kingdom of Saudi Arabia Emergencies preparedness, response Disease Outbreak News (DONs) Erişim: <https://www.who.int/csr/don/08-april-2020-mers-saudi-arabia/en/> erişim:12.04.2020
9. Vallet S, Gagneur P, Talbot M, et al. Detection of human coronavirus 229E in nasal specimens in large scale studies using an RT-PCR. *Mol Cell Probes* 2004;18:75-80.
10. Vabret T, Mourez S, Gouren J, et al. An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy. *Clin Infect Dis* 2003;36:985-9.
11. Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*. 2020;104(3):246-51 doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022
12. Hon L, Leung W, Cheng P, et al. Clinical presentation and outcome of SARS in children *Lancet* 2004;361:1701-3.
13. Yuanyuan Dong, Xi Mo, Yabin Hu, Xin Qi, Fan Jiang, Zhongyi Jiang, Shilu Tong. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702
14. CDC COVID-19 Response Team, Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020, Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly 2020;69(14):422-6
15. 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* 2020. 2020 Mar 16. pii: e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. [Epub ahead of print]
16. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol*. 2020;1-4 doi: 10.1002/jmv.25740.
17. Siddiqi HK., Mehra MR. COVID-19 Illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal, *journal of heart and lung transplantation* (2020), PMID: PMC7118652 [Epub ahead of print] doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
18. Henry BM, Lippia G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/cclm-2020-0272.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0272. [Epub ahead of print]
19. Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults [published online ahead of print, *Pediatric Pulmonology* 2020;55:1169–74 . DOI: 10.1002/ppul.24718
20. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19(sars-cov-2 enfeksiyonu) rehberi. 12 Nisan 2020, Ankara

21. Wu J., Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B. et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020 doi: 10.1111/joim.13063. [Epub ahead of print]
22. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]
23. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
24. Zhou D., Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020 Mar 20. doi:10.1093/jac/dkaa114
25. Gautret P, Lagier JC., Parola P., Hoang VT. et.al Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. . *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print]
26. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses.* 2019 Jan 14;11(1).